ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 119

4'2019

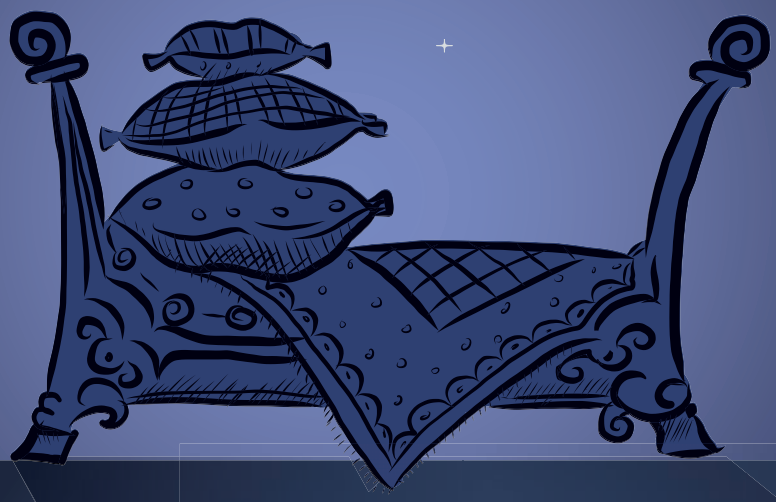
Выпуск 2

Расстройства сна

МЕДИА СФЕРА

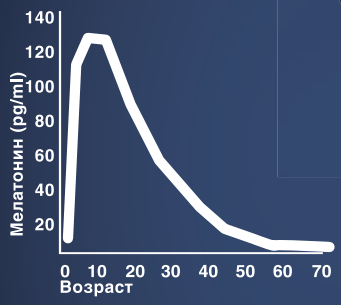
Меларитм®

УСНУТЬ БЕЗ ТЕНИ СОМНЕНИЯ



МАРКА №1 В РОССИИ

РЕКЛАМА



С ВОЗРАСТОМ СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА РЕЗКО УМЕНЬШАЕТСЯ

СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА[1]
ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН[2]
ВЫСОКАЯ ДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ[2]
НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ[2]

obl pharm

1. Touitou Y. (2001) Старение человека и мелатонин. Клиническая значимость. Журнал «Экспериментальная геронтология». 36 (7): 1083-1100. Лабунец И.Ф. (2005). Влияние мелатонинана ритмы функционирования тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей. Проблемы старения и долголетия. 14 (4): 313-322. 2. Инструкция по препарату Меларитм®.
* Премия в категории «Снотворные средства», 2018, ООО «Народная марка». Рег. уд. ЛП-003266.

www.melaritm.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С.КОРСАКОВА

Том 119 **Выпуск 2. Расстройства сна** **4'2019**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Всероссийское общество неврологов

Российское общество психиатров

Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал.
Выходит 12 раз в год.
Основан в 1901 году А.Я. Кожевниковым.

Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) is a monthly peer-reviewed medical journal published **by MEDIA SPHERA Publishing Group.** Founded in 1901.

Журнал представлен в следующих международных базах данных:
РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/EMBASE, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
117152 Москва,
Загородное ш., д. 2, строение 16,
НЦ психического здоровья РАН.
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12
E-mail: npavsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Зав. редакцией Н.Н. Павшенко

Оригинал-макет изготовлен издательством «Медиа Сфера»
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин

Загрузите в App Store

ДОСТУПНО В Google Play

Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
Для индивидуальных подписчиков:
71438 — журнал
70531 — журнал + тематический выпуск (комплект)
Для предприятий и организаций:
71439 — журнал
70528 — журнал + тематический выпуск (комплект)

Подписано в печать 18.06.19
Формат 60×90 1/8; тираж 4000 экз.
Усл.печ.л. 14,5. Заказ 3480
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН
Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН
Зам. гл. редактора М.А. Пирадов, акад. РАН
Зам. гл. редактора Д.Д. Орловская, д.м.н., проф.
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.
Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.

Г.Н. Авакян, д.м.н., проф.
А.С. Аведисова, д.м.н., проф.
Э.И. Богданов, д.м.н., проф.
А.Н. Бойко, д.м.н., проф.
П. Вольф, проф. (Дания)
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, д.м.н., проф.
В. Гризольд, проф. (Австрия)
Б.М. Доронин, д.м.н., проф.
В.П. Зыков, д.м.н., проф.
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН
С.Н. Иллариошкин, член-корр. РАН
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.
З.И. Кекелидзе, д.м.н., проф.
М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН
Т.П. Клюшник, д.м.н., проф.
В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
В.В. Крылов, акад. РАН
О.С. Левин, д.м.н., проф.
М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН
Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
В.А. Парфенов, д.м.н., проф.
А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.
А.А. Скоромец, акад. РАН
И.Д. Стулин, д.м.н., проф.
А. Хаас, проф. (Германия)
Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН
Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН
В.В. Шпрах, д.м.н., проф.
М. Яковлевич, проф. (Хорватия)
Н.Н. Яхно, акад. РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Бадалян (Москва, Россия)
Н.А. Бохан (Томск, Россия)
М. Брайнин (Австрия)
О.С. Брусов (Москва, Россия)
И.А. Вознюк (Санкт-Петербург, Россия)
Б.Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)
Н.В. Говорин (Чита, Россия)
С.В. Горюнов (Балкбруг, Нидерланды)
С.К. Евтушенко (Донецк, Украина)
Н.Н. Заваденко (Москва, Россия)
В.Г. Каледа (Москва, Россия)
П. Кальвах (Прага, Чехия)
Ю.В. Каракулова (Пермь, Россия)
В.А. Карлов (Москва, Россия)
В.И. Козявкин (Львов, Украина)
Г.П. Костюк (Москва, Россия)
А.В. Лебедева (Москва, Россия)
М.Ю. Максимова (Москва, Россия)
О.А. Милованова (Москва, Россия)
К.Ю. Мухин (Москва, Россия)
Л.Б. Новикова (Уфа, Россия)
М.М. Одинак (Санкт-Петербург, Россия)
Э. Перукка (Павия, Италия)
С.В. Прокопенко (Красноярск, Россия)
Н.Ю. Пятницкий (Москва, Россия)
Ю.П. Сиволап (Москва, Россия)
В.Д. Трошин (Нижний Новгород, Россия)
Д. Тул (Уинстон-Салем, США)
Ю.С. Тунян (Ереван, Армения)
Д.Р. Хасанова (Казань, Россия)
Г. Шазо (Лион, Франция)
К. Шимригк (Хомбург, Германия)
В.И. Шмырев (Москва, Россия)
Э.З. Якупов (Казань, Россия)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.
Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA** Publishing GROUP Moscow

ISSN 1997-7298 (Print)
ISSN 2309-4729 (Online)

All-Russian Society of Neurologists

Russian Society of Psychiatrists

Publishing Group Media Sphera

«Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» is a monthly peer-reviewed scientific and practical medical journal published by Media Sphera Publishing Group.
Founded in 1901
by A.Ya. Kozhevnikov

Journal is indexed in RSCI (Russian Science Citation Index), Web of Science, SCOPUS/EMBASE, PUBMED/Medline, Ulrich's Periodicals Dictionary, Google Scholar

Publishing Group Media Sphera
Russia, Moscow 127238,
Dmitrovskoye shosse 46, block 2, floor 4
Phone: +7-495-4824329
Fax: +7-495-4824312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Mailing address (Correspondence address)
Russia, Moscow 127238, box 54, Media Sphera
Advertisement department:
+7-495-4820604
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
+7-495-4825336
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Editorial office address
Russia, Moscow 117152,
Zagorodnoye shosse 2, bldg 16,
Mental Health Research Center
Phone: +7-495-1090393
extension (*) 3211/3412
e-mail: npavsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Head of the editorial office
N.N. Pavshenko

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

Indexes in the catalogue of «Rospechat» agency
Individual subscription
71438 — journal
70531 — journal + special topic (thematic) issue [set]
Institutional subscription
71439 — journal
70528 — journal + special topic (thematic) issue [set]

KORSAKOV JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Vol. 119 **Issue 2. Sleep disorders** **4'2019**

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief Gusev E.I., full member of the Russian academy of sciences
Deputy chief editor Skvortsova V.I., corresponding member of the Russian academy of sciences
Deputy chief editor Orlovskaya D.D., Dr. Sci., Prof.
Deputy chief editor Piradov MA, Dr. Sci., Prof., full member of the Russian academy of science
Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.
Secretary Goryunov A.V., Cand. Sci. (PhD)

Avakyan G.N., Dr.Sci., Prof.
Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.
Bogdanov E.I., Dr.Sci.,Prof.
Boyko A.N., Dr.Sci., Prof.
Wolf P., Prof.
Voskresenskaya O.N., Dr.Sci., Prof.
Guekht A.B., Dr.Sci., Prof.
Grisold W., Prof.
Doronin B.M., Dr.Sci., Prof.
Zykov V.P., Dr.Sci., Prof.
Ivanets N.N., Dr.Sci., Prof., corresponding member of the Russian academy of sciences
Illarioshkin S.N., Dr.Sci., Prof., corresponding member of the Russian academy of sciences
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.
Kekelidze Z.I., Dr.Sci., Prof.
Kinkulkina M.A., Dr.Sci., Prof.
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.
Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.
Krylov V.V., Dr.Sci., Prof., full member of the Russian academy of sciences
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.
Martynov M.Yu., Dr.Sci., Prof., corresponding member of the Russian academy of sciences
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.
Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.
Skoromets A.A., Dr.Sci., Prof., full member of the Russian academy of sciences
Stulin I.D., Dr.Sci., Prof.
Haaß A., Prof.
Khritinin D.F. , Dr.Sci., Prof., corresponding member of the Russian academy of sciences
Tsygankov B.D., Dr.Sci., Prof., corresponding member of the Russian academy of sciences
Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.
Yakovlevich M , Prof.
Yakhno N.N., Dr.Sci., Prof., full member of the Russian academy of sciences

EDITORIAL ADVICORY BOARD

Badalyan O.L., Moscow, Russia
Bokhan N.A., Tomsk, Russia
Brainin M., Krems, Austria
Brusov O.S., Moscow, Russia
Vozniuk I.A., Saint-Petersburg, Russia
Gafurov B.G., Tashkent, Uzbekistan
Govorin N.V., Chita, Russia
Gorunov S.V., Balkburg, Netherland
Evtushenko S.K., Donetzk, Ukraine
Zavadenko N.N., Moscow, Russia
Kaleda V.G., Moscow, Russia
Kalvach P., Praga, Czech Republic
Karakulova Yu.V., Perm, Russia
Karlov V.A., Moscow, Russia
Kozyavkin V.I., L'viv, Ukraine
Kostyuk G.P., Moscow, Russia
Lebedeva A.V., Moscow, Russia
Maksimova M.Yu., Moscow, Russia
Milovanova O.A., Moscow, Russia
Mukhin K.Yu., Moscow, Russia
Novikova L.B., Ufa, Russia
Odinak M.M., Saint-Petersburg, Russia
Perucca E., Pavia, Italy
Prokopenko S.V., Krasnoyarsk, Russia
Pyatnitsky N.Yu., Moscow, Russia
Sivolap Yu.P., Moscow, Russia
Troshin V.D., Nizhni Novgorod, Russia
Toole J., Winston-Salem, NC, USA
Tunyan Yu.S., Erevan, Armenia
Khasanova D.R., Kazan, Russia
Chazot G., Lyon, France
Shimrigk K., Homburg, Germany
Shmirev V.I., Moscow, Russia
Yakupov E.Z., Kazan, Russia

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction is allowed by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

Издательство **МЕДИА СФЕРА** Москва • **MEDIA SPHERA** Publishing GROUP Moscow

Журнал неврологии и психиатрии
2019, Т. 119, № 4, вып. 2

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2

Выпуск 2. Расстройства сна

Полуэктов М.Г.
Сон и нейропластичность 7

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

Пучкова А.Н.
Исследования обучения во сне: проблемы, достижения и перспективы 8

Пигарев И.Н., Пигарева М.Л., Левичкина Е.В.
К механизму терапевтического эффекта электростимуляции. Интерпретации и предсказания, основанные на результатах исследований сна 15

РАССТРОЙСТВА СНА

Пчелина П.В., Полуэктов М.Г.
Когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия хронической инсомнии 22

Мельников А.Ю.
Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции 28

Рассказова Е.И.
Использование электронных гаджетов вечером и ночью как поведенческий фактор жалоб на нарушения сна 36

Мадаева И.М., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.
Этнические особенности нарушений сна у женщин климактерического периода 44

Захаров А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Хивинцева Е.В.
Парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна: механизм возникновения, нейрофизиологические особенности 50

Медведева А.В., Головатюк А.О., Полуэктов М.Г.
Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии 56

МЕДИЦИНА СНА

Волель Б.А., Петелин Д.С., Полуэктов М.Г.
Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты) 63

Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Артемьева Д.В.
Вопросы медикаментозной коррекции нарушений сна в условиях стационара 69

Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Ротарь О.П., Свиряев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В.
Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ 73

Голенков А.В., Филоненко В.А., Филоненко А.В.
Расстройства сна как один из показателей послеродовой депрессии 81

Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С.
Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях 89

Сорокина К.В., Пальман А.Д., Бровко М.Ю., Полтавская М.Г.
Центральное апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 99

Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Васильева В.В., Палиева Н.В., Железнякова Е.В., Шубитидзе М.Г.
Сомнологический статус женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах при использовании частичной световой депривации в коррекции нарушений сна 105

ИСТОРИЯ СОМНОЛОГИИ

Тардов М.В., Полуэктов М.Г.
XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии» 112

ЮБИЛЕЙ

К 75-летию В.М. Ковальзона 115

Poluektov M.G.
Sleep and neuroplasticity 7

SLEEP PHYSIOLOGY

Puchkova A.N.
Learning during sleep: pitfalls, advances and promises 8

Pigarev I.N., Pigareva M.L., Levichkina E.V.
On the mechanism of therapeutic effects of electrostimulation. Interpretations and predictions based on the results of sleep studies 15

SLEEP DISORDERS

Pchelina P.V., Poluektov M.G.
Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for chronic insomnia 22

Melnikov A.Yu.
Acute insomnia: natural course and correction modalities 28

Rasskazova E.I.
Use of electronic devices during the evenings and nights as a behavioral factor of complaints on sleep disturbances 36

Madaeva I.M., Semenova N.V., Kolesnikova L.I.
Ethnic features of sleep disorders in climacteric women 44

Zakharov A.V., Poverennova I.E., Kalinin V.A., Khivintseva E.V.
Disorders of arousal: the mechanism of occurrence, neurophysiological features 50

Medvedeva A.V., Golovatyuk A.O., Poluektov M.G.
Autoimmune mechanisms and new opportunities for treatment narcolepsy 56

SLEEP MEDICINE

Volel B.A., Petelin D.S., Poluektov M.G.
Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects 63

Yakupov E.Z., Troshina Yu.V., Artemieva D.V.
Questions of the therapy of sleep disorders in hospital practice 69

Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Medvedeva E.A., Rotar O.P., Sviryaev Yu.V., Zhernakova Yu.V., Shalnova S.A., Konradi A.O., Chazova I.E., Boitsov S.A., Shlyakhto E.V.
Sleep disorders and stroke: data of the ESSE-RF study 73

Golenkov A.V., Filonenko V.A., Filonenko A.V.
Sleep disorders as one of the indicators of postpartum depression 81

Yakovleva O.V., Poluektov M.G., Lyashenko E.A., Levin O.S.
Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative diseases 89

Sorokina K.V., Palman A.D., Brovko M.Yu., Poltavskaya M.G.
Central sleep apnea in patients with chronic heart failure 99

Zavodnov O.P., Botasheva T.L., Vasil'eva V.V., Paliyeva N.V., Zheleznyakova E.V., Shubitidze M.G.
Somnological status of women in late reproductive and perimenopausal periods during treatment of sleep disorders using partial light deprivation 105

HISTORY OF SOMNOLOGY

Tardov M.V., Poluektov M.G.
XI Russian Conference «Actual problems of somnology» 112

JUBILEE
The 75th Anniversary of V.M. Kovalson 115

Выпуск 2 журнала №4, 2019 (Расстройства сна) подготовлен редакционной коллегией в составе:

Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, П.Р. Камчатнов, А.Н. Боголепова,
М.Г. Полуэктов, В.М. Ковальзон, А.А. Путилов
Ответственный за выпуск к.м.н., доцент М.Г. Полуэктов

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, с. 7-7
https://doi.org/10.17116/jnevro20191190427

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 7-7
https://doi.org/10.17116/jnevro20191190427

Сон и нейропластичность

М.Г. ПОЛУЭКТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Sleep and neuroplasticity

M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medicval University, Moscow, Russia

Участие сна в механизмах нейропластичности является давним предметом исследований. Например, известно, что фазы сна по-разному участвуют в процессах памяти разной модальности. Медленноволновой сон в большей степени связан с эпизодической памятью, а сон с быстрыми движениями глаз — с процедурной и эмоциональной. Эти открытия привели к оживлению интереса к гипнопедии — обучению во сне. Ранее было показано, что овладеть новыми знаниями в этом состоянии невозможно, однако в недавних исследованиях было обнаружено, что во сне можно усвоить простые ассоциации: например, звуковой тон с запахом. Неожиданным следствием стало использование этого открытия в лечении табачной зависимости — запах сигарет больше не представлялся курильщику приятным. Также было показано, что предъявление знакомого стимула во время сна улучшает запоминание уже известной информации, что может быть полезно учащимся. Получается, что для улучшения процесса консолидации им нужно спать в том же окружении, где происходил процесс обучения: в аудитории или библиотеке.

Подтверждение важной роли сна для когнитивного статуса человека приводит к пониманию клинического значения этого состояния. Расстройства сна, в частности инсомния, сопровождаются ухудшением памяти и исполнительных функций. Закономерно, что у пожилых людей с недостаточным сном когнитивные характеристики ухудшаются быстрее, чем у хорошо спящих. Патофизиологической основой этого является обнаруженный в 2013 г. феномен ускорения очищения головного мозга от продуктов метаболизма, в частности β-амилоида, в состоянии сна. И наоборот, в экспериментах на животных было показано, что улучшение сна при помощи снотворных препаратов нового поколения может приводить к замедлению образования амилоидных бляшек. «Борьба за сон» в таком случае может стать одним из немногих терапевтических воздействий, способных замедлить развитие болезни Альцгеймера.

Об этих и других достижениях фундаментальной и клинической сомнологии вы узнаете в тематическом приложении, которое держите в руках.

Автор, ответственный за переписку: Полуэктов Михаил Гурьевич — e-mail: poluekt@mail.ru

Corresponding author: Polouektov M.G. — e-mail: polouekt@mail.ru

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, с. 8-14
https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 8-14
https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428

Исследования обучения во сне: проблемы, достижения и перспективы

© А.Н. ПУЧКОВА

ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Резюме
В настоящее время установлена важная роль сна в консолидации памяти. Направление исследований обучения во сне опирается на гипотезу, что усвоение новой информации возможно и в состоянии сна. В статье представлен обзор статей, посвященных проблеме формирования новых следов памяти во сне, которые сохраняются в бодрствовании, а также пытающихся выявить механизмы такого обучения. Показана возможность ассоциативного условнорефлекторного, перцептивного и других форм обучения, среди которых преобладает имплицитное.

Ключевые слова: *сон, обучение, память, консолидация памяти.*

Сведения об авторе:
Пучкова А.Н. — к.биол.н., с.н.с. лаб. нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; e-mail: puchkovaan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2292-6475; Researcher ID: G-1339-2017

Как цитировать:
Пучкова А.Н. Исследования обучения во сне: проблемы, достижения и перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):8-14. https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428

Learning during sleep: pitfalls, advances and promises

© A.N. PUCHKOVA

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; Russia

Abstract
Sleep plays a crucial role in memory consolidation. Research dedicated to learning during sleep is based on a theory that new information can be also acquired in a sleep state. This review covers the studies that aim to form new memory traces during sleep that persist into wakefulness or try to uncover the mechanisms of such learning. The possibility of associative, perceptive and other forms of learning, primarily implicit learning, is shown.

Keywords*: sleep, learning, memory, memory consolidation.*

Information about the authors:
Puchkova A.N. — e-mail: puchkovaan@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2292-6475; Researcher ID: G-1339-2017

To cite this article:
Puchkova AN. Research of learning during sleep: pitfalls, advances and promises. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(4 vyp 2):8-14. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428

Сон — быстро обратимое состояние, для которого характерны отсутствие сознания, сниженные активность и способность реагировать на внешние стимулы. Сон играет важную роль в консолидации памяти, а значит, в процессах обучения. Современные исследования посвящены конкретным механизмам, сопровождающим консолидацию памяти на уровнях от молекул до активности всего мозга. В этих работах и построенных на них теориях предполагается обработка полученной ранее информации, хранящейся в кратковременной памяти. Вопрос «возможно ли обучение *de novo*, без опоры на ранее полученную информацию во сне» многие годы был дискуссионным.

Автор, ответственный за переписку: Пучкова Александра Николаевна — e-mail: puchkovaan@gmail.com

Corresponding author: Puchkova A.N. — e-mail: puchkovaan@gmail.com

В настоящее время важную роль сна для обучения объясняют две основные теории. Согласно теории активной консолидации, во время сна нейрональные комплексы коры головного мозга, участвовавшие в кодировании новой информации, реактивируются и реорганизуются для интеграции в долговременную память. Нейрональные репрезентации этих воспоминаний потенциируются и закрепляются. Гиппокампзависимая память тесно связана с процессами медленноволнового сна (non-rapid eye movement — NREM) и веретенами сна [1—3]. Теория синаптического гомеостаза обращает внимание на обратный процесс: общее снижение синаптической активности на сне. Репрезентации важных следов памяти подвергаются минимальному ослаблению, остальные связи возвращаются к исходному уровню. Это позволяет улучшить соотношение «сигнал—шум» в нейронных ансамблях и подготовить головной мозг к работе с новой информацией [4, 5].

Эти теории дополняют друг друга, но предполагают работу головного мозга как изолированной системы во время сна. Они обе указывают на то, что консолидация памяти будет препятствовать формированию новых воспоминаний. Однако мозг и во сне способен к обработке поступающих сенсорных сигналов, поскольку полная изоляция от внешней среды представляла бы огромный эволюционный риск. Ряд исследований, особенно появившихся в последнее десятилетие, указывает на возможность некоторых форм обучения. Механизмы и предел возможностей обучения во сне пока неясны, но авторы рассмотренных работ стараются интегрировать свои результаты с современным пониманием механизмов сна и консолидации памяти.

Представленный в настоящей статье обзор фокусируется на наиболее прямолинейных в понимании «обучения во сне» исследованиях: работах, в которых испытуемые во сне должны были усвоить какую-либо новую информацию, и это должно было отразиться на их реакциях или поведении.

В последние годы приобрел популярность и другой подход к манипулированию памятью во сне. Он направлен не на запоминание новой информации во сне, а на повышение эффективности предшествующего обучения. Это парадигма целевой реактивации памяти, в которой предполагается подкрепление сформированного в бодрствовании следа памяти предъявлением связанного с обучением непробуждающего «стимула-подсказки» во сне после сессии обучения. Этот подход показал эффективность в управлении декларативной, эмоциональной, процедурной памятью как в усилении, так и в ослаблении репрезентаций [6].

Обучение во сне у новорожденных детей

Способность к обучению во сне может быть тесно связана с возрастом и этапом развития головного мозга. Для младенцев характерны специфические паттерны электроэнцефалограммы (ЭЭГ), структура сон—бодрствование и интенсивное усвоение информации об окружающем мире. Уже в первые дни жизни младенцы способны к запоминанию условных сигналов различной модальности и кросс-сенсорному ассоциативному обучению [7]. Спящие новорожденные могут различать просодически богатые звуки (интонации в речи, пении) и искаженную для минимизации просодических признаков речь. Реакции, вызываемые речью или пением, при регистрации магнитоэнцефалограммы, значительно ослабевают при уменьшении просодии речи [8]. Новорожденные спят значительную часть суток, и включение этого времени в период, когда возможно обучение, значительно расширяет возможности к раннему обучению и освоению ассоциаций.

Головной мозг младенца уже способен к достаточно сложной фонологической обработке, которая не исчезает и во сне. Регистрация ЭЭГ показала, что спящие новорожденные могут включить предъявляемую во сне информацию в обучение дифференцировке гласных звуков. Негативность рассогласования в вызванных потенциалах ЭЭГ на редкий звуковой стимул можно обнаружить и у бодрствующих, и у спящих младенцев даже в возрасте менее 7 сут. Новорожденным предъявляли один частый и два редких гласных звука вечером, затем утром [9]. Экспериментальной группе эти же звуки также предъявляли и во сне в течение 2,5—5 ч. Экспериментальная группа в отличие от не обучавшихся во сне детей и группы, обучавшейся другому набору звуков, научилась различать предъявляемый «фонетически сложный» редкий стимул от сходного с ним частого, а «более простой» редкий стимул вызывал сильнее выраженную негативность рассогласования утром. Этот эффект сохранялся минимум до следующего вечера. Обучение дискриминации звуков необходимо для усвоения речи, и путь аудиторного обучения во сне может быть значительно эффективнее у младенцев по сравнению со взрослыми [9]. В этом исследовании стимулы, которые слышали спящие, не были для них новыми, но различие между слышавшими звуки только вечером или вечером и во сне группами свидетельствует о дополнительном обучении во сне.

Спящие новорожденные способны и к ассоциативному обучению. В экспериментальной группе спящие дети в возрасте 1—2 сут обучались ассоциации «звуковой тон—поток воздуха на веко». Контрольной группе предъявляли такие же стимулы в тех же условиях, но в случайные моменты времени. Поток воздуха более чем в 90% случаев вызывает характерное движение закрытого века. В ходе обучения в экспериментальной группе наблюдался четырехкратный рост вероятности реакции века на тон — от 20 до 80%, в то время как в контрольной группе положительной

динамики не было. Таким образом, в ходе сна происходило обучение новой ассоциации стимулов [7].

Возможно, что способность младенцев к обучению является важным адаптивным механизмом. Сон новорожденных не так структурирован, как у взрослых, в первые годы жизни проходят критически важные периоды созревания сенсорных систем и обучения. Так что способность к эффективному обучению во сне может являться характеристикой раннего сенситивного периода и постепенно терять свою важность и снижаться с формированием взрослых паттернов сна и сопровождающих их процессов [10], хотя и не исчезать полностью.

Обучение во сне у взрослого человека и животных

Возможность обучить спящего человека новым навыкам или знаниям давно привлекала внимание исследователей. Именно такой тип обучения обычно подразумевают, когда спрашивают о возможности «научиться чему-то во сне». Наиболее очевидным, наглядным и первым попавшим в фокус внимания ученых стал вопрос бессознательного усвоения новой информации в декларативной памяти с появлением новых эксплицитных знаний, обычно — новой для испытуемого вербальной информации. Вполне ожидаемо, что систематические научные исследования по этому вопросу начались достаточно рано.

В начале прошлого века стали появляться дававшие надежду положительные результаты относительно запоминания новой озвученной информации спящим пациентом, однако уже в 50-е годы они были подвергнуты критике в отношении протоколов экспериментов, статистики и, что самое важное, присутствия самого сна в момент обучения. Применение методов анализа ЭЭГ показало, что способность воспроизвести предъявленную во сне информацию была связана с наличием альфа-ритма ЭЭГ в момент предъявления, а значит, происходило вне состояния нормального сна [11, 12]. Сходные результаты с запоминанием пар слов исключительно при наличии альфа-активности (активации) появлялись и в дальнейшем [13]. Если предъявление было в ненарушенную 2-ю стадию сна или быстрый сон, запоминание отсутствовало [14]. Исследования в этом направлении дают достаточно однозначный и повторяющийся от работы к работе ответ: запоминание новой эксплицитной вербальной информации спящим взрослым человеком без нарушения структуры сна невозможно.

Несмотря на стабильно отрицательные результаты в области активации и консолидации декларативной памяти без выхода из состояния сна, исследователи работали и с другими подходами, для которых удалось продемонстрировать принципиальную возможность обучения без прерывания сна.

Первой была обнаружена возможность простого ассоциативного обучения. Ранние работы воспроизвели классические парадигмы условнорефлекторного обучения. Спящие обучались связи звука и электрического шока. Реакцией на стимул было изменение частоты сердечных сокращений, и эффект был более выражен для NREM-сна по сравнению со 2-й стадией [15]. Новые работы расширили понимание возможности усвоения невербальной информации, причем эффективность запоминания зависела от стадии сна.

Новая серия исследований в данной области, во многом возродившая интерес к этой теме, началась в 2010 г. В 2012 г. вышла статья [17], подтвердившая принципиальную возможность запоминания новых ассоциаций во сне. Использовалась новая комбинация стимулов: звуковой тон и запах, а результат обучения оценивался по реакции принюхивания — углубления вдоха в ответ на появление запаха. Ранее эта же группа исследователей показала [16], что ряд запахов, в восприятии которых участвует только обонятельный нерв (нетригеминальных запахов), не имеет пробуждающего эффекта при предъявлении во сне, но вызывает непроизвольную реакцию принюхивания. При этой реакции вдох в ответ на приятные запахи был больше по объему, чем на неприятные, и служил невербальной сенсорной реакцией, которая сохранялась и во сне. Исследователи сочетали разные звуковые тоны с приятными и неприятными нетригеминальными запахами, предъявляя пары стимулов во время ночного сна. Если на предъявление стимулов наблюдалась ЭЭГ-активация, то такие данные не включались в анализ. В процессе ночного сна можно было наблюдать кривые обучения в реакции на предъявление звуков: с ростом объема входа на звук, ассоциированный с приятным запахом, и снижением объема вдоха на звук, ассоциированный с неприятным запахом.

Различия в реакциях на запахи и звуки наблюдались и в сне с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement — REM), и в NREM-сне. Причем реакция на тоны была более выражена в REM-сне. Различие в объеме вдоха в ответ на звук сохранялось и после пробуждения, хотя испытуемые не помнили процесса обучения, а в необученной контрольной группе различий во вдохе после предъявления тонов не было. Эффект обучения был эффективен после пробуждения, если обучение шло в NREM-сон; если стимулы предъявляли в REM-фазу, реакции не сохранялись в бодрствовании. Эти результаты указывают на успешное имплицитное обучение новой ассоциации звук—запах во сне и частичный перенос памяти из сна в бодрствование [17].

В 2014 г. была опубликована статья [18] той же группы авторов, посвященная долговременным поведенческим эффектам имплицитного ассоциативного обучения во сне. Курильщики прошли ассоциативное обучение: запах сигарет—неприятный запах (сульфид аммония или гнилая рыба в непробуждающей концентрации). Запах сигарет подкреплял-

ся неприятным запахом в $^2/_3$ предъявлений, в контрольной группе подавали только неприятный запах. Предъявление велось в бодрствовании, во 2-й стадии сна или REM-фазе. Дополнительная «необученная» контрольная группа получала стимулы в случайном порядке во 2-й стадии сна. При пробуждении или активации стимуляция прекращалась. Спящие и бодрствующие реагировали на запах уменьшением первого вдоха после появления запаха, что подтверждало наличие сенсорной обработки.

Имплицитное обучение имело долговременный поведенческий эффект: пациенты групп, которые обучались во сне, не помнили факта предъявления стимулов, но снизили потребление сигарет в течение 7 сут после обучения по сравнению с 7 сут до него, особенно при обучении во 2-й стадии сна. Эффект был более выражен в первые 3 сут после обучения. У пациентов группы, обучавшейся в бодрствовании (эксплицитное обучение), и «необученного» контроля такого эффекта не наблюдалось. Таким образом, одна ночь имплицитного ассоциативного обучения во время сна имела выраженный долговременный поведенческий эффект [18].

Результаты исследований показывают возможность ассоциативного обучения во сне, но какие механизмы обеспечивают ее, остается неясным. Новое исследование [19] продолжило начатое направление, авторы изучали активность головного мозга в процессе ассоциативного обучения. Пациенты обучались ассоциации «тон (400 или 1200 Гц) — запах (приятный—неприятный)» во время NREM- или REM-сна, оценка обучения шла по объему вдоха в ответ на предъявление звука без запаха. Наблюдалось увеличение мощности дельта- и сигма-ритмов в ответ на «неприятный» тон по сравнению с «приятным» в NREM-фазе, однако в REM-фазе сна различий в тета-ритме, ожидаемых авторами по результатам других исследований, обнаружить не удалось. Таким образом, усвоенные во сне ассоциации влияли на вызванную условными стимулами медленноволновую активность и веретена NREM-сна, которые считаются тесно связанными с процессами памяти. Эти реакции не были обусловлены частотой тона как таковой. Вызванное условным стимулом изменение дельта-ритма во сне оказалось ассоциировано с выраженностью реакции принюхивания на условный звук. Чем сильнее была дельта-активность, тем более была выражена реакция после пробуждения. Во время NREM-сна выраженность вызванного дельта-ритма имела негативную корреляцию с реакцией принюхивания на «неприятный» звук и не коррелировала с принюхиванием на «приятный» звук, что указывает на более выраженное обучение в ответ на неприятный стимул. Наблюдаемое резкое изменение связей дельта-ритма и поведения во сне и бодрствовании (реакции принюхивания во сне и утром не коррелировали между собой) указывает на процессы консолидации, которые протекают после периода обучения, но до пробуждения.

Параллельно с этой серией работ было проведено еще одно исследование [21], показавшее возможность как формирования, так и подавления новых следов памяти во сне в зависимости от фазы сна и использующее перцептивное обучение. Применялась парадигма узнавания ранее услышанных сегментов шума, в рамках которой пациенты должны были распознавать повторяющиеся сегменты шума, возникающие на фоне белого шума. Эффективность узнавания растет с длительностью предъявления искомого стимула, а произвольное внимание — не обязательно [20], поэтому данная парадигма хорошо подходила для пассивного обучения во сне. Вечером пациенты должны были различать простой шум и повторяющиеся сегменты шума. Они засыпали, выполняя задание, и во время сна им начинали предъявлять еще два набора по пять паттернов из разных повторяющихся сегментов: в NREM- и REM-сне соответственно.

И в бодрствовании, и во сне наблюдалась вызванная активность ЭЭГ в ответ на повторяющиеся сегменты, и, хотя характеристики и динамика ответов отличались в разных стадиях, это свидетельствует об успешной обработке и распознавании сегментов в обоих состояниях. Утром пациенты снова выполняли задачу выделения повторяющихся сегментов, в то время как им предъявляли новые стимулы, а также проигрывавшиеся вечером, в REM- и NREM-фазах. В начале утреннего теста пациенты в ранней степени эффективно узнавали сегменты, предъявленные вечером или в REM-сне, и плохо распознавали новые и предъявленные в NREM-фазе сегменты. В ходе тестирования происходило перцептивное обучение, и узнавание новых сегментов улучшалось, а предъявленных в NREM-сне оставалось низким. Для REM-сна эффективность обучения положительно коррелировала с количеством стимулов, попавших на период фазического REM-сна. Для 2-й стадии сна эффективность обучения положительно коррелировала с количеством фронтальных веретен в период обучения. Эффективность обучения снижалась с ростом доли 3-й стадии сна, а в вызванной активности с ростом дельта-активности в рамках цикла сна уменьшалось различие между целевым и нераспознаваемым пациентом референтным сегментом шума.

Таким образом, в этой работе была показана возможность формирования новых репрезентаций сложных звуковых стимулов и принципиальное различие стадий сна в возможностях формирования или подавления новых следов памяти. Механизмы самого перцептивного обучения еще не до конца ясны, но было показано вовлечение структур гиппокампа и предполагается включение базовых нейропластических процессов.

Имплицитное обучение, видимо, не блокируется во сне так жестко, как эксплицитное. На это ука-

зывает и исследование 2016 г. [22], посвященное имплицитному запоминанию предъявленных во сне слов. Пациенты должны были различать слова и псевдослова, нажимая на кнопки правой или левой рукой. Выполняя это задание, они засыпали. Такой подход приводил к сохранению высокого уровня обработки сигнала и во сне. Вечером, до засыпания, им предъявляли первый набор слов, после перехода ко 2-й и 3-й стадиям сна — второй набор (при активации переключались на первый набор). Во время сна наблюдались дифференцированные латерализованные вызванные реакции ЭЭГ на слова и псевдослова, соответствующие руке, которой должна была быть нажата кнопка. Это подтверждало сохранение высокоуровневой обработки и подготовку реакции во сне.

После пробуждения предъявлялись старые наборы и третий новый набор слов, и пациент должен был указать, слышал он новое слово или старое, и насколько он в этом уверен. Утром пациенты в большинстве случаев не узнавали предъявленные во сне слова, и в целом уровень ошибок распознавания и уверенности в том, что слово новое, совпадал с таковым для новых слов, что говорит об отсутствии эксплицитной памяти о словах. Предъявленные вечером слова в большинстве случаев и с высокой уверенностью распознавались как старые. Однако, если пациенты считали слово из второго набора старым, то их уверенность в этом была выше, чем для «старого» слова из третьего набора. Различия между словами второго и третьего наборов наблюдались и в вызванной активности ЭЭГ в форме «центропариетальной негативности» около 500 мс после предъявления даже в случаях, когда пациент распознавал это слово как новое. Авторы считали это признаками имплицитной памяти о предъявленных во сне словах [22].

К настоящему моменту можно сказать, что некоторые формы обучения во сне для человека возможны, хотя пока сложно говорить о систематизации подходов и результатов. Работы, в которых были получены положительные результаты, перечислены в **таблице**. Однако, изучение обучения во сне не ограничивалось исследованиями с участием людей. Эксперименты на животных также позволили использовать широкий круг подходов к формированию следа памяти и достаточно сложных форм обучения.

Условнорефлекторное обучение было показано на крысах [23]. Во сне им осуществлялась выработка условного рефлекса второго порядка: связи звукового тона и электрокожной стимуляции уха, которая ранее служила как условный сигнал подачи электрического импульса на пол во время лакания воды. Животные проходили обучение второго порядка либо в бодрствовании, либо во REM- или NREM-сне. Мерой эффективности обучения являлось подавление лакания воды при подаче условного стимула второго порядка. Обучение в обоих стадиях сна оказалось эффективно, хотя эффект был менее выражен, чем для бодрствования, он также сохранялся в течение 3 сут тестирования.

Формирования эксплицитной памяти у мышей во сне удалось добиться путем инвазивной стимуляции [24]. Клетки места — группа клеток гиппокампа, активирующихся при попадании животного в определенное место в пространстве. Существует привязка «клетка—область пространства», поэтому они служат для построения когнитивной карты окружения, а их реактивация во сне считается частью процесса консолидации пространственной памяти. Мыши получали положительное подкрепление — стимуляцию медиального пучка переднего мозга, при спонтанной активации определенной клетки места, для которой уже была известна привязка к пространству. Это создавало искусственную имитацию задания по формированию предпочтительного места, которое, по современным представлениям, опирается на эксплицитную гиппокампзависимую память. Стимуляция проводилась бодрствующим или спящим животным. Во время сна большая часть стимулов приходилась на NREM-сон и пропорционально значительная часть — на периоды острых волн (sharp wave ripples), паттернов осцилляции, связанных с консолидацией памяти.

После стимуляции в любом состоянии у животных появлялось ярко выраженное поведенческое предпочтение подкрепленного места, связанного со стимуляцией. Кроме возможности обучения, эта работа подтверждает теорию о реактивации пространственной памяти и сохранении пространственной кодировки клетками места во сне.

Несмотря на новые успехи, небольшое количество работ, посвященных обучению во сне, и отсутствие глубокого понимания связи стадий сна, процессов консолидации различных типов памяти и степени обработки сигналов разной модальности в спящем головном мозге пока не позволяют создать схему взаимодействия этих факторов. Возможно вычленение некоторых закономерностей, которые могут послужить основой для новых исследований. Можно обратить внимание, что успешные случаи обучения во сне касаются в основном имплицитных типов памяти: формирования способности к различению звуков, условнорефлекторных ассоциаций, распознавания старых и новых стимулов при отсутствии эксплицитного осознания самого факта обучения в тех работах, где это уточнялось.

Специфика механизмов обучения во сне

Сон традиционно рассматривается как состояние, способствующее консолидации памяти, а не кодированию новых следов [4, 25]. Однако примеры успешного усвоения новой информации во сне показывают, что эти пути не полностью заблокированы. Для некоторых случаев это объясняется эффективным обходом сенсорных блоков путем представления ольфакторной информации [17, 18], которая

Работы, продемонстрировавшие успешное обучение во сне у человека с указанием типа обучения, стимулов, регистрируемых реакций, выбранных для обучения состояний и эффективности обучения в них

Publications demonstrating successful learning during sleep in human subjects

Обучение	Стимул	Реакция	Эффективность обучения в бодрствовании	Примечание	Публикация
Перцептивное, различение звуков	Звуки речи	ВП ЭЭГ	Б+ Сон+ Б–	Новорожденные. Во сне шло дополнительное обучение	M. Cheour и соавт., 2002 [9]
Ассоциативное	Звук—поток воздуха на веко	Движение века		Новорожденные. Реакции только во сне, есть кривая обучения во сне	W. Fifer и соавт., 2010 [7]
Ассоциативное	Звук—электрический шок	Изменение ЧСС	2-я, 3-я стадии + 3-я стадия >2-й стадии		K. Ikeda и соавт., 1996 [15]
Ассоциативное	Звук—запах	Объем вдоха	REM– NREM+	Во сне реакции в REM>NREM	A. Arzi и соавт., 2010 [16]
Ассоциативное	Запах сигарет—запах	Потребление сигарет	Б– REM+ 2-я стадия+ 2-я стадия> REM		A. Arzi и соавт., 2014 [18]
Ассоциативное	Звук—запах	Объем вдоха, ритмы ЭЭГ	NREM+	Рост дельта- и сигма-ритмов в NREM на «неприятный» запах	A. Canales-Johnson и соавт., 2018 [19]
Перцептивное	Зацикленные сегменты шума	Вызванная активность ЭЭГ, обнаружение стимулов в шуме	Б, REM+ NREM± 2-я стадия >3-й стадии	Утром ослаблено запоминание ранее предъявленных в NREM стимулов	T. Andrillon и соавт., 2015 [20]
Перцептивное, узнавание старых/новых стимулов	Слова, псевдослова	Узнавание старого стимула, уверенность в узнавании, ВП ЭЭГ	Б+ Сон±	Имплицитное запоминание во сне влияет на ВП ЭЭГ и уверенность в опознании части слов	T. Andrillon и соавт., 2016 [22]

Примечание. ВП ЭЭГ — вызванные потенциалы ЭЭГ; ЧСС — частота сердечных сокращений; Б — бодрствование; «–» — эффект обучения отсутствует; «±» — эффект обучения ограничен или слабо выражен»; «+» — эффект обучения присутствует; «>» — эффект обучения более выражен после одного состояния по сравнению с другим.

Notes. Learning type, stimuli, measured reactions, learning efficiency when awake are shown. EEG ERP — EEG event-related potentials, HR — heart rate, W — wakefulness, «–» — learning effect is absent, «±» — learning effect is limited or small, «+» — learning effect is present, «>» — learning effect in one state is more pronounced than in another.

не проходит через таламический переключатель, что может обусловить особый статус запахов, воспринимаемых во сне [26]. Обнаружение вызванных стимулами потенциалов и ритмов ЭЭГ в описанных выше работах свидетельствует, что и для звуков сенсорный барьер сна не является непреодолимым.

Понимание, почему стадии сна так различаются по возможностям сенсорной обработки внешних сигналов и обучения в различных парадигмах, могло бы пролить свет на вопрос их роли в формировании и консолидации памяти. Одной из причин такого резкого различия в эффективности обучения может быть изменение уровня нейромедиаторов, происходящее при смене стадий сна, например сильного снижения уровня ацетилхолина в NREM-сне [27]. Возможно, что рекрутированная новым стимулом в глубоком сне сеть нейронов сохраняет супрессированное состояние и в бодрствовании, что проявляется в подавлении запоминания данного стимула. Изменение нейрохимического статуса головного мозга тесно связано с пластическими процессами, которые активно продолжаются во время сна. В разных стадиях преобладает потенциация или уменьшение синаптических связей. Возможно, обнаруженное отсутствие перцептивного обучения в глубоком NREM-сне [21] является отражением процесса ослабления синаптических связей.

Традиционно REM-сон считается достаточно «изолированным» состоянием, в котором головной мозг малочувствителен к внешним стимулам, и эндогенные процессы соревнуются с внешними сигналами. В таком случае способность к запоминанию стимулов в этом состоянии должна отсутствовать. Однако деление этой стадии на фазический и тонический сон может разрешить возникшее противоречие. В состоянии тонического REM-сна чувствительность к сенсорной информации выше [28, 29], и периоды тонического REM-сна были ассоциированы с эффективным обучением [21]. С другой стороны, в парадигмах ассоциативного обучения с ольфакторными стимулами перенос эффектов обучения в последующее бодрствование был слабее, чем во 2-й стадии, что может быть связано с механизмами быстрого забывания связанных с REM-сном воспоминаний [30].

Обучение в NREM-сне, которое наблюдалось в исследованиях с участием людей и в экспериментах

на животных, отвечает современным представлениям о важной роли этой стадии в целом и отдельных осцилляторных феноменов (дельта-волн, веретен) в консолидации памяти [1]. Видимо, прошедшая сенсорный барьер информация извне также подвергается консолидации.

В целом тема обучения во сне сейчас переживает ренессанс. Это направление исследований укладывается в более общий тренд привлечения сна для улучшения когнитивных функций [31]. Проводятся эксперименты, позволяющие очертить возможные типы обучения, допустимые и оптимальные периоды стимуляции, модальность стимулов. Пожалуй, первоочередной является задача систематизации связей стадий сна, типов обучения и обеспечивающих их механизмов. Современные методы позволяют выявить тонкости реакций спящего головного мозга на стимулы, а эксперименты на животных в перспективе позволят оценить лежащие в их основе нейрофизиологические процессы. Парадигмы имплицитного обучения могут заинтересовать специалистов по этому типу памяти, а в перспективе и найти практическое применение. И хотя тема «обучение во сне» многие годы встречала скепсис ученых, в перспективе она может расширить наше понимание работы процессов восприятия, внимания, памяти и обучения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to Remember. *Neurosci.* 2006;12(5):410-424. https://doi.org/10.1177/1073858406292647
2. Inostroza M, Binder S, Born J. Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav Brain Res.* 2013;237:15-22. https://doi.org/10.1016/J.BBR.2012.09.011
3. Sutherland GR, McNaughton B. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(2):180-186. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00079-9
4. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. N*euron*. 2014;81(1):12-34. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025
5. Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006;10(1):49-62. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002
6. Schouten DI, Pereira SIR, Tops M, Louzada FM. State of the art on targeted memory reactivation: Sleep your way to enhanced cognition. *Sleep Med Rev.* 2017;32:123-131. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.002
7. Fifer WP, Byrd DL, Kaku M, Eigsti IM, Isler JR, Grose-Fifer J, Tarullo AR, Balsam PD. Newborn infants learn during sleep. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107(22):10320-10323. https://doi.org/10.1073/pnas.1005061107
8. Sambeth A, Ruohio K, Alku P, Fellman V, Huotilainen M. Sleeping newborns extract prosody from continuous speech. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(2):332-341. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.144
9. Cheour M, Martynova O, Näätänen R, Erkkola R, Sillanpää M, Kero P, Raz A, Kaipio ML, Hiltunen J, Aaltonen O, Savela J, Hämäläinen H. Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature.* 2002;415(6872):599-600. https://doi.org/10.1038/415599b
10. Scher MS. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med.* 2008;9(6):615-636. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.08.014
11. Simon CW, Emmons WH. Learning during sleep? *Psychol Bull.* 1955;52(4): 328-342. https://doi.org/10.1037/h0043733
12. Emmons WH, Simon CW. The Non-Recall of Material Presented during Sleep. *Am J Psychol.* 1956;69(1):76. https://doi.org/10.2307/1418117
13. Tani K, Yoshii N. Efficiency of verbal learning during sleep as related to the EEG pattern. *Brain Res.* 1970;17(2):277-285. https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90082-X
14. Wood JM, Bootzin RR, Kihlstrom JF, Schacter DL. Implicit and Explicit Memory for Verbal Information Presented During Sleep. *Psychol Sci*. 1992;3(4):236-239. https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00035.x
15. Ikeda K, Morotomi T. Classical Conditioning During Human NREM Sleep and Response Transfer to Wakefulness. *Sleep.* 1996;19(1):72-74. https://doi.org/10.1093/sleep/19.1.72
16. Arzi A, Sela L, Green A, Givaty G, Dagan Y, Sobel N. The Influence of Odorants on Respiratory Patterns in Sleep. *Chem Senses.* 2010;35(1):31-40. https://doi.org/10.1093/chemse/bjp079
17. Arzi A, Shedlesky L, Ben-Shaul M, Nasser K, Oksenberg A, Hairston IS, Sobel N. Humans can learn new information during sleep. *Nat Neurosci.* 2012;15(10):1460-1465. https://doi.org/10.1038/nn.3193
18. Arzi A, Holtzman Y, Samnon P, Eshel N, Harel E, Sobel N. Olfactory aversive conditioning during sleep reduces cigarette-smoking behavior. *J Neurosci.* 2014;34(46):15382-15393. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2291-14.2014
19. Canales-Johnson AF, Bekinschtein TA, Arzi A. *Neural signatures of classical conditioning during human sleep*. 2018. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/372037v1 https://doi.org/10.1101/372037
20. Andrillon T, Kouider S, Agus T, Pressnitzer D. Perceptual Learning of Acoustic Noise Generates Memory-Evoked Potentials. *Curr Biol.* 2015;25(21):2823-2829. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.027
21. Andrillon T, Pressnitzer D, Léger D, Kouider S. Formation and suppression of acoustic memories during human sleep. *Nat Commun.* 2017;8(1):179. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00071-z
22. Andrillon T, Kouider S. Implicit memory for words heard during sleep. *Neuroscience of Consciousness.* 2016;1:14. https://doi.org/10.1093/nc/niw014
23. Hennevin E, Hars B. Second-order conditioning during sleep. *Psychobiology.* 1992;20(2):166-176.
24. de Lavilléon G, Lacroix MM, Rondi-Reig L, Benchenane K. Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat Neurosci.* 2015;18(4):493. https://doi.org/10.1038/nn.3970
25. Hennevin E, Huetz C, Edeline J-M. Neural representations during sleep: From sensory processing to memory traces. *Neurobiol Learn Mem.* 2007; 87(3):416-440. https://doi.org/10.1016/J.NLM.2006.10.006
26. Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to Odor Modulates Thalamocortical Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci.* 2008; 28(20):5257-5267. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008
27. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011. Kovalzon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neirokhimiya tsikla «bodrstvovanie—son»*. M.: BINOM. Laboratoriya znanii; 2011. (In Russ.).
28. Ermis U, Krakow K, Voss U. Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep: Phasic and tonic REM sleep. *J Sleep Res.* 2010;19(3):400-406. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00831.x
29. Sallinen M, Kaartinen J, Lyytinen H. Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *J Sleep Res.* 1996;5(4):220-228. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00220.x
30. Nir Y, Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(2):88-100. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001
31. Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:46. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00046

Поступила 14.02.19

Received 14.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 15-21
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904215

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 15-21
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904215

К механизму терапевтического эффекта электростимуляции. Интерпретации и предсказания, основанные на результатах исследований сна

© И.Н. ПИГАРЕВ[1], М.Л. ПИГАРЕВА[2], Е.В. ЛЕВИЧКИНА[1, 3]

[1]ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН, Москва, Россия;
[2]ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия;
[3]Университет Мельбурна, Парквиль, Австралия

Резюме
В статье рассматривается гипотеза, что терапевтический эффект электростимуляции разных частей тела может быть связан с увеличением сонливости и улучшением качества последующего сна, вызванных этой процедурой. Показано, что именно улучшенный сон, а не стимуляция сама по себе вызывает терапевтический эффект. Отдельно разбирается возможный механизм противосудорожного действия электрической стимуляции блуждающего нерва, в основе которого лежит вызванное стимуляцией изменение частот активности ритмически работающих висцеральных органов. Изменение этих частот выводит их из зоны резонансных частот нейронных цепей коры головного мозга, в которую во время сна открывается проведение висцеральных сигналов.

Ключевые слова: *электростимуляция, блуждающий нерв, сон, сонливость, противосудорожный эффект, эпилепсия.*

Сведения об авторах:
Пигарев И.Н. — e-mail: pigarev@iitp.ru; https://orcid.org/0000-0001-5593-9646
Пигарева М.Л. — https://orcid.org/0000-0003-0462-4630
Левичкина Е.В. — https://orcid.org/0000-0001-5593-9646

Как цитировать:
Пигарев И.Н., Пигарева М.Л., Левичкина Е.В. К механизму терапевтического эффекта электростимуляции. Интерпретации и предсказания, основанные на результатах исследований сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):15-21. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904215

On the mechanism of therapeutic effects of electrostimulation. Interpretations and predictions based on the results of sleep studies

© I.N. PIGAREV[1], M.L. PIGAREVA[2], E.V. LEVICHKINA[1, 3]

[1]Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
[2]Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;
[3]The University of Melbourne, Parkville, Australia

Resume
Based on the studies of the transition from wakefulness to sleep, we propose that therapeutic effect of various types of electrical stimulations can be related to growing sleepiness promoted by the stimulation, and to the improvement of sleep quality resulted from this procedure. Namely, improved sleep but not the stimulation itself will cause the therapeutic effect. The authors also discuss the probable mechanisms of the anticonvulsive effects of the vagus nerve stimulation and suggest that this effect could be caused by the changes in rhythmical activity of the visceral organs as a result of stimulation. Changes in these frequencies will shift them out of the resonance range of the cortical neuronal circuits, towards which propagation of these visceral signals is opened during sleep.

Keywords: *electrical stimulation, vagus, sleep, sleepiness, anticonvulsive effect, epilepsy.*

Information about the authors:
Pigarev I.N. — e-mail: pigarev@iitp.ru; https://orcid.orc/0000-0001-5593-9646
Pigareva M.L. — https://orcid.org/0000-0003-0462-4630
Levichkina E.V. — https://orcid.org/0000-0001-5593-9646

Автор, ответственный за переписку: Пигарев Иван Николаевич — e-mail: pigarev@iitp.ru

Corresponding author: Pigarev I.N. — e-mail:pigarev@iitp.ru

To cite this article:
Pigarev IN, Pigareva ML, Levichkina EV. On the mechanism of therapeutic effects of electroistimulation. Interpretations and predictions based on the results of sleep studies. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):15-21. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904215

Попытки использовать электрическое раздражение для лечения различных заболеваний начались даже до того, как нервная система и ее функции, а также природа электричества были открыты [1]. Последующие научные интерпретации возможного терапевтического воздействия электрической стимуляции базировались на известных функциональных свойствах тех или иных частей нервной системы, выявленных в состоянии бодрствования. В последние годы, благодаря достижениям в микроэлектронике и компьютерных технологиях, использование электростимуляции в терапевтических целях стало бурно расти. Однако в большинстве случаев механизм лечебного эффекта этого метода оставался неясным. Более того, обращало на себя внимание удивительное явление — одно и то же воздействие могло оказывать положительный эффект в лечении совершенно разных по своей природе заболеваний.

В настоящем обзоре обсуждаются возможные механизмы таких неспецифических эффектов электротерапии, основанные на результатах последних исследований в рамках разработки висцеральной теории сна [2, 3].

Вероятный механизм неспецифических терапевтических эффектов электростимуляции

Висцеральная теория сна базируется на экспериментах, свидетельствующих о том, что во время сна нейроны различных корковых сенсорных и моторных областей переключаются с обработки экстероцептивной информации (зрительная, соматосенсорная и т.д.) на обработку интероцептивных сигналов, приходящих от висцеральных систем организма (пищеварительная, сердечно-сосудистая, дыхательная и т.д.) [4—8]. На основе этих наблюдений было сделано предположение, что во время сна кора больших полушарий и другие области головного мозга вовлекаются в активность, связанную с поддержанием жизнедеятельности всех органов тела, в том числе и самого мозга. Во сне формируется ответ организма на любые патологические отклонения в его висцеральной сфере.

Хорошо известно, что длительная депривация сна ведет к неминуемой гибели животных [9], а нарушения сна связаны с различными висцеральными отклонениями у человека [10—13]. С другой стороны, улучшение нарушенного сна или восстановление нормальных циклов сна оказывают терапевтическое воздействие на различные заболевания [14, 15]. Но, казалось бы, какое отношение все это может иметь к электротерапии? Возможно, самое прямое. В ряде случаев терапевтические эффекты электростимуляции могут быть прямым следствием работы механизмов, обеспечивающих переход от состояния бодрствования ко сну.

Детально процесс перехода от бодрствования ко сну был разобран в предыдущих работах [16, 17] авторов настоящей статьи, где переход от бодрствования ко сну и обратно был рассмотрен как баланс между двумя группами актуальных потребностей организма: бодрствования и сна. Потребности бодрствования определяются активностью организма в окружающей среде и основаны на информации, поступающей от экстеро- и проприорецепторов. Потребности сна в свою очередь зависят от состояния всех висцеральных органов и базируются на интероцептивной информации. Пока все интероцептивные параметры находятся в пределах генетически детерминированной нормы, организм не чувствует усталости и продолжает реализовывать потребности бодрствования. Любые отклонения текущей интероцептивной информации от нормы будут вести к появлению сигналов рассогласования, ощущаемых как усталость и необходимость сна.

В первых исследованиях с применением электрического раздражения предполагали, что такие раздражения имитируют нормальные возбудительные или тормозные реакции, присущие стимулируемым нервным структурам. Однако позже стало известно, что электрическая стимуляция скорее дезорганизует нормальную активность нейрональной сети. Электрическое воздействие, приложенное даже на периферические нервы, кожу или мышцы, не говоря уже о ткани головного мозга, приводит к искусственной комбинации возбужденных волокон, которая вряд ли может соответствовать каким-либо естественным условиям. Следует помнить, что во всех участках тела распределены тысячи окончаний интероцептивных нервов. Их электрическое раздражение вызовет необычную комбинацию возбуждения, что, безусловно, приведет к появлению сигнала рассогласования. А это в свою очередь будет увеличивать потребность сна. В некоторых случаях состояние сна может возникнуть немедленно, но более вероятно, что эта стимуляция только увеличит давление сна, что приведет к улучшению качества сна в последующую ночь или ночи. Именно это улучшение качества сна, а не взаимодействие электрического тока со стимулируемой

тканью станет причиной восстановления висцеральных функций, и в случае любого заболевания будет способствовать улучшению состояния организма.

Сомногенное влияние раздражения висцеральных нервов было замечено давно. Было известно, что механическое раздражение области шеи вызывает сон. Теперь мы знаем, что этот эффект связан с раздражением блуждающего нерва, проходящего вдоль каротидной артерии, за что последняя и получила название сонной. В экспериментах на животных [18] было показано, что электрическая стимуляция блуждающего нерва действительно вызывает сон. Сомногенный эффект стимуляции блуждающего нерва был отмечен и в исследованиях с участием людей [19, 20]. Однако чтобы вызвать сон, не обязательно стимулировать весь нерв. Достаточно и локального раздражения некоторых его периферических ветвей.

В одной из первых работ [4] авторов настоящей статьи, посвященных изучению сна, была исследована активность нейронов зрительной коры кошки во время сна при электрической стимуляции тонкого кишечника. Существовало опасение, что стимуляция кишечника будет нарушать глубину сна. Тем не менее стимуляция кишечника не только не нарушала сон, но и способствовала его углублению. Позже было обнаружено, что подобный сомногенный эффект электрической стимуляции кишечника уже наблюдали и описали венгерские ученые [21].

Сомногенное воздействие «неожиданной» интероцептивной стимуляции в серии опытов обладало свойством привыкания. Максимальный эффект наблюдали в ответ на первые ее применения. На следующие сутки эффект снижался и мог полностью исчезнуть через несколько суток. Прекращение стимуляции на 2 нед способствовало восстановлению сомногенного эффекта. Процесс такого естественного для нервной системы привыкания не был исследован систематически. Тем не менее сложилось впечатление, что даже изменение параметров стимуляции препятствует развитию быстрого привыкания.

В настоящей статье не затрагиваются случаи стимуляции глубинных, сомногенных, структур головного мозга. Механизм засыпания в этих случаях, несомненно, другой, однако все равно нельзя исключить неспецифические эффекты, возникающие по механизму, описанному выше.

На данный момент было найдено только одно исследование [22], результаты которого прямо показали, что электрическая стимуляция кожи ладони у пациентов эффективно улучшает качество сна. Однако существует большое количество исследований с применением механического аналога электрической стимуляции — акупунктуры. Во многих работах [23—25] было выявлено, что акупунктура эффективно улучшает качество сна и способствует лечению нарушений сна. Исходя из висцеральной теории сна, было сделано предположение [22], что эффективность акупунктуры при лечении разных проблем со здоровьем, по крайней мере частично, может быть основана на улучшении качества сна после сеансов иглоукалывания.

Вероятное увеличение сонливости после электрической стимуляции или сеансов иглоукалывания необходимо учитывать в тех случаях, когда пациенты после этой процедуры предполагают управлять автомобилем.

С другой стороны, имеет смысл на базе медицинского учреждения провести систематическое исследование эффекта слабого электрического раздражения разных частей тела при изменяющихся параметрах такой стимуляции. Предлагаемые на рынке недорогие карманные электростимуляторы позволяют это легко сделать. Если высказанные теоретические рассуждения правильны, можно ожидать появления существенного сомногенного влияния такой процедуры. Не исключено, что в ряде случаев «распределенная» и вариабельная электростимуляция будет способна заменить по эффективности снотворные фармакологические препараты, но будет свободна от их побочных эффектов, поскольку базируется на врожденных механизмах, обеспечивающих переход от бодрствования ко сну.

Возможный механизм противосудорожного эффекта электрической стимуляции блуждающего нерва

В предыдущем разделе этой статьи был затронут терапевтический эффект стимуляции блуждающего нерва, который был объяснен последствием вероятного улучшения сна в результате такой стимуляции. Однако стимуляция блуждающего нерва в настоящее время часто используется для предотвращения эпилептических приступов у пациентов, которым не помогают противосудорожные препараты и которым по той или иной причине невозможно провести хирургическое лечение [26, 27]. В эффективных случаях противосудорожный эффект стимуляции блуждающего нерва наступает немедленно и определенно не может быть объяснен улучшением последующего качества сна. Несмотря на широкое применение этого метода, определенного понимания механизма противосудорожного действия стимуляции блуждающего нерва пока не сложилось [28]. Действительно, трудно представить, каким образом стимуляция нерва, осуществляющего информационный обмен между висцеральными органами и головным мозгом, может влиять на развитие пароксизмальных процессов в ЦНС.

В этом контексте внимание привлекают три момента.

Первым, важным и общепризнанным моментом была провоцирующая судорожные припадки ритмическая сенсорная стимуляция [29]. Механизм этого явления легко представить. Анатомия нервной системы с ее многочисленными обратными связями на всех уровнях дает прекрасную базу для получения ре-

зонансных систем. Проявления резонансных свойств в нервной системе были описаны [30]. В естественной природе сенсорные стимуляции с постоянным ритмом встречаются нечасто. А вот искусственная среда современного развитого общества постоянно создает ритмическую сенсорную стимуляцию, которая, попав в резонансную частоту тех или иных нервных сетей, может приводить к судорожным явлениям. Удивительно, что резонансные явления редко обсуждаются в контексте причин эпилептических приступов. Возможно, это связано со вторым важным моментом в феноменологии эпилепсии.

В ряде исследований [31—34] отмечалось, что эпилептические приступы часто развиваются в состоянии сна, развивающейся сонливости или же в процессе пробуждения. А на сегодняшний день общепризнано, что во время сна головной мозг сенсорно депривирован и экстероцептивная и проприоцептивная стимуляции не доходят до уровня коры больших полушарий. Таким образом, очевидно, что ритмическая сенсорная стимуляция не может являться серьезной причиной возникновения судорожной активности в этих условиях.

Перейдем к третьему важному моменту. Упоминавшиеся выше исследования [4, 6] показали, что во время сна происходит не прекращение афферентного притока в кору головного мозга, а смена источников этого афферентного притока. Вместо экстероцептивной и проприоцептивной информации в те же нейронные сети по тем же путям начинает поступать интероцептивная информация о состоянии всех висцеральных систем организма. При этом известно, что многие висцеральные органы обладают ритмической активностью. Сердечные сокращения и ритмичное дыхание, перистальтическая активность желудка и кишечника создают постоянный ритмичный афферентный приток, направляемый в кору мозга во время сна. Ритмичность этого потока прерывается в периоды быстрого сна. Но также известно, что и эпилептические приступы крайне редко возникают в эту «неритмичную» фазу сна [35].

Таким образом, можно допустить, что именно ритмичная афферентация от висцеральных систем, приходящая в кору головного мозга в периоды сна, в каких-то случаях провоцирует эпилептическую активность. Следующие два рисунка, взятые из доклада авторов настоящего обзора на 23-м Конгрессе Европейского общества исследователей сна (ESRS) в Болонье (2016), иллюстрируют такую возможность [36]. На **рис. 1** представлены автокоррелограммы суммарной электрической активности группы нервных волокон спинного мозга кролика, переключающихся в период сна на передачу висцеральной информации в центральные отделы нервной системы. Фрагмент «а» отражает импульсную активность волокон в период медленного сна. Отчетливо видно появление ритмической активности, соответствующей в данном случае частоте сердечных сокращений животного. На фрагменте «б» автокоррелограмма тех же волокон представляет момент быстрого сна, когда ритмическая активность исчезает. Однако, как было отмечено выше, и эпилептические приступы также крайне редки во время быстрого сна [35]. Можно возразить, что ритмическая активность висцеральных органов (сердечный ритм или ритм перистальтики кишечника) имеют низкую частоту, ниже частот экстероцептивной стимуляции, которые обычно отмечаются как эпилептогенные. Весьма вероятно, что ритмика импульсации, идущей по нервным стволам в ЦНС от висцеральных органов, может быть существенно выше ритмики наблюдаемых движений висцеральных органов. Такую возможность иллюстрирует **рис. 2**, представляющий активность одиночного нервного волокна спинного мозга. Центральную часть этого рисунка занимает растровая диаграмма импульсной

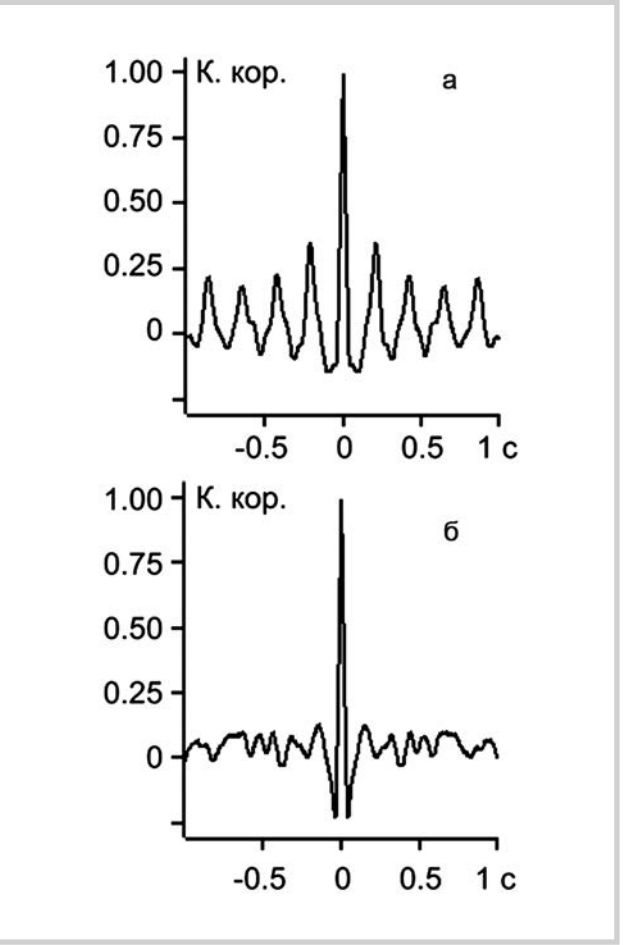


Рис. 1. **Автокоррелограммы кривых, отражающих частоту импульсации группы нервных волокон спинного мозга кролика в период медленного сна (а) и в период быстрого сна (б).**

По оси ординат — коэффициенты корреляции; по оси абсцисс — время (с).

Fig. 1. **Autocorrelograms of the spike density curves reflected activity of a group of fibers in rabbit spinal cord during slow wave sleep (a), and during REM sleep (b).**

Vertical axes — coefficients of correlation; horizontal axes — time in seconds.

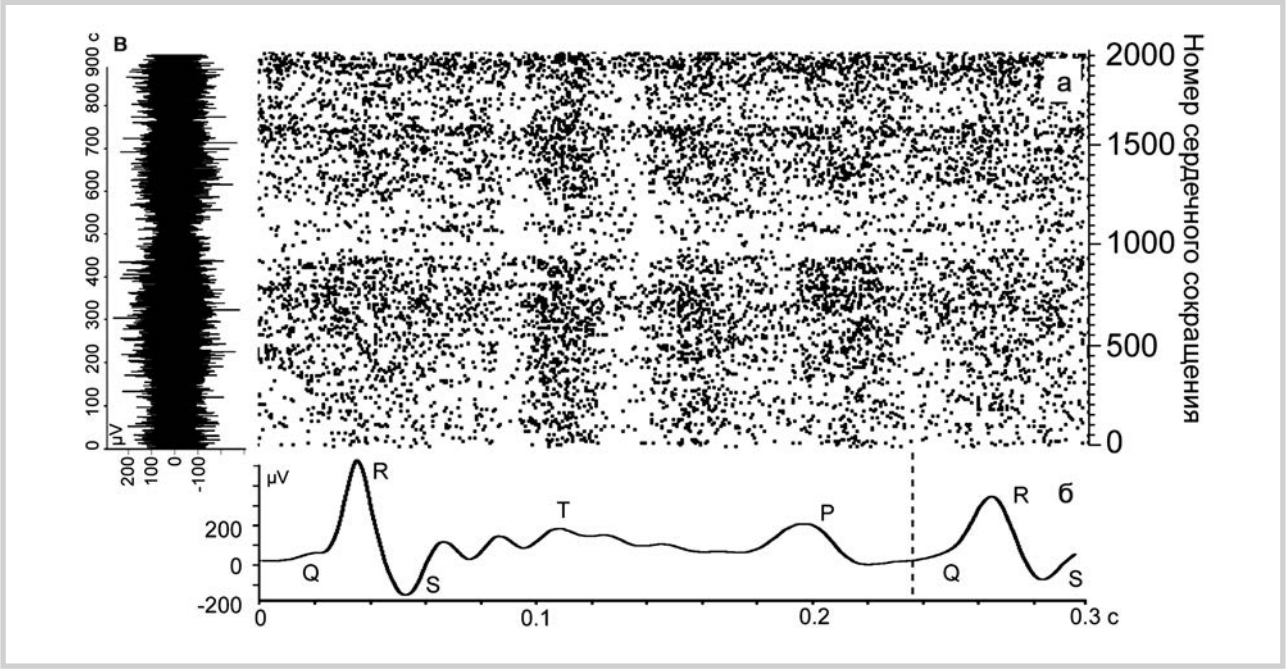


Рис. 2. **Импульсная активность одиночного нервного волокна спинного мозга кролика в период медленного сна.**

Фрагмент «а» — растровая диаграмма импульсной активности. Каждая строка соответствует импульсной активности на протяжении одного сердечного сокращения. Шкала справа показывает номера сердечных сокращений от нуля до 2000. Фрагмент «б» — усредненная электрокардиограмма во временно́й шкале, соответствующей записям нейронной активности во фрагменте «а». Вертикальная пунктирная линия показывает момент окончания сердечного цикла, начавшегося в момент «0». Фрагмент «в» — электроэнцефалограмма, записанная на протяжении 15 мин эксперимента. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 2. **Spike activity of a single nerve fiber in rabbit spinal cord during slow wave sleep presented as raster diagram (a).**

Every line represents spike activity during one heart beat. Right hand scale indicates numbers of heart beats from zero to 2000. Fragment «б» — averaged electrocardiogram in the time scale, corresponding to spike records in fragment «a». Vertical dashed line indicates the end of cardio cycle started at moment «0». Fragment «в» — electroencephalogram, recorded during fifteen minutes of this experiment. Other explanations are in the text.

активности этого волокна (фрагмент «а»). Здесь каждая строчка отражает импульсную активность волокна на протяжении одного сердечного сокращения, а каждая точка соответствует моменту генерации нервного импульса. Всего на **рис. 2** представлены 2000 сердечных сокращений, произошедших на протяжении 15 мин (900 с). Импульсные разряды выровнены по началу сердечного цикла относительно пика зубца *R* электрокардиограммы. Усредненная картина кардиограммы, соответствующая по временно́й шкале импульсным разрядам, представлена на фрагменте «в». Вертикальная пунктирная линия на рисунке отмечает конец одного цикла сердечного сокращения, измеряемого от нулевого момента. Обращает на себя внимание вертикальная исчерченность растровой диаграммы, свидетельствующая о том, что импульсная активность этого волокна, оставаясь привязанной по фазе к ритму сердца, имеет более высокую внутреннюю частоту, приближающуюся к 20 Гц. Слева от растровой диаграммы показан повернутый на 90° фрагмент электроэнцефалограммы (ЭЭГ), проведенной в те же 15 мин, что и запись нейронной активности. На ЭЭГ видно, что в период около 500-й секунды наступает момент снижения амплитуды медленных волн, связанный в данном случае с кратковременным пробуждением животного. Следует обратить внимание, что в период пробуждения моментально исчезает связь активности нервного волокна с сердечным ритмом, которая восстанавливается снова по мере развития медленного сна.

Если допустить, что в определенных случаях развитие эпилептических приступов бывает вызвано ритмической афферентацией от висцеральных органов, то становится ясным и вероятный механизм противосудорожного действия стимуляции блуждающего нерва. Этот механизм, скорее всего, неоднороден. Прежде всего, электрическая стимуляция блуждающего нерва приведет к дезорганизации ритмичности афферентного потока, идущего в головной мозг по самому блуждающему нерву. Но большая часть афферентного висцерального потока идет по проводящим путям спинного мозга. Хорошо известно, что активация блуждающего нерва меняет частоту активности ритмически работающих висцеральных органов [37]. Это в свою очередь может выводить их ритмику из зоны резонансных частот нервных сетей мозга. Ну и, наконец, нельзя исключить, что атипичная ритмика, идущая по блуждающему нерву в процессе электрической стимуляции, будет напрямую влиять на саму резонансную частоту в зонах коры мозга, связанных в периоды сна с этим нервом [38].

Необходимо отметить, что стимуляция блуждающего нерва эффективна не только во время сна, но и в периоды бодрствования. К сожалению, нет ин-

формации относительно того, в какое время суток относительно моментов сна пациентов чаще включаются стимуляторы. Но можно предположить, что это будет происходить или при развитии сонливости, или непосредственно после пробуждения, или же в период второго, послеобеденного, максимума сонливости. В эти циркадианные периоды наиболее вероятно развитие так называемого локального сна. Это явление связано с развитием сна не по всей поверхности коры головного мозга, а только в отдельных, чаще ассоциативных, зонах коры мозга, в которых развивается типичная для сна активность нейронов, связанная, по представлениям авторов настоящего обзора, именно с открытием афферентного притока от висцеральных систем [39, 40].

В заключение представляется важным еще раз подчеркнуть, что висцеральный механизм эпилептогенеза рассматривается не как единственный и не как основной, а в качестве еще одного возможного механизма этого многогранного явления. Интерес предлагаемого механизма состоит в том, что он потенциально допускает возникновение эпилептической активности в совершенно здоровом мозге. Естественно предполагать, что в здоровом организме частоты импульсации, передаваемые по висцеральным нервам, лежат за пределами резонансных частот обрабатывающих сетей мозга. Но, возможно, что из-за патологических процессов в том или ином висцеральном органе может измениться частота ритмической активности, передаваемой от этого органа в мозг. Возникшая патологическая частота может либо прямо войти в зону резонанса, либо оказаться кратной такой резонансной частоте. Весьма вероятно, что именно с такими явлениями в некоторых случаях может быть связана замеченная коморбидность эпилепсии и желудочно-кишечных кровотечений, хронических болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем [41]. Не исключено, что описанный терапевтический эффект кетоновой диеты [42] также имеет в своей основе вызванное составом пищи изменение частот в импульсных посылках, идущих от органов пищеварения в кору мозга в периоды сна.

Работа частично поддержана грантами РФФИ №19-04-00215 и 18-013-00597.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Devinsky O. Electrical and magnetic stimulation of the central nervous system. Historical overview. *Advance Neurology.* 1993;63:1-16.
2. Пигарев И.Н. Висцеральная теория сна. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2013;63(1):86-104.
Pigarev IN. The visceral theory of sleep. *Zhurnal Vysshii Nervnoi Deiatelnosti im I.P. Pavlova.* 2013;63(1):86-104. (In Russ.).
3. Pigarev IN. The visceral theory of sleep. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2014;44(4):421-434.
https://doi.org/10.1007/s11055-014-9928-z
4. Pigarev IN. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep. *Neuroscience.* 1994;62(4):1237-1243.
5. Pigarev I, Almirall H, Pigareva M, Bautista V, Sánchez-Bahillo A, Barcia C, Herrero TM. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep. Study in monkeys. *Acta Neurobiology Experimentale.* 2006;66(1):69-73.
6. Pigarev IN, Bagaev VA, Levichkina EV, Fedorov GO, Busigina II. Cortical visual areas process intestinal information during slow-wave sleep. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25:268-275.
https://doi.org/10.1111/nmo.12052
7. Pigarev IN, Pigareva ML. Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Frontiers in System Neuroscience.* 2014;8:75-87.
https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00075
8. Лаврова В.Д., Бусыгина И.И., Пигарев И.Н. Отражение активности сердца в электроэнцефалограмме кошек в периоды медленного сна. *Сенсорные системы.* 2019;33(1):70-76.
Lavrova VD, Busygina II, Pigarev IN. Heartbeat-evoked responses on EEG in slow wave sleep in cats. *Sensornie Systemi.* 2019;33(1):70-76. (In Russ.).
https://doi.org/10.1134/S0235009219010086
9. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep.* 1989;12:13-21.
10. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals New York Academy of Sciemce.* 2008;1129:287-304.
11. Pigarev IN, Pigareva ML. Sleep and the control of visceral functions. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012;42(9):948-956.
https://doi.org/10.1007/s11055-012-9661-4
12. Ali T, Choe J, Awab A. Wagener TL, Orr WC. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. *World Journal of Gastroenterology.* 2013;19:9231-9239.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i48.9231
13. Surani SR. Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address them together? *World Journal of Diabetes.* 2014;5:381-384.
https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i3.381
14. Cizza G, Piaggi P, Lucassen EA, Jonge L de, Walter M, Mattingly MS, Kalish H, Csako G, Rother KI. Obstructive sleep apnea is a predictor of abnormal glucose metabolism in chronically sleep deprived obese adults. *PLoS One.* 2013;8:e65400.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065400
15. Chaput JP, Tremblay A. Adequate sleep to improve the treatment of obesity. *CMAJ.* 2012;184:1975-1976.
16. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Сон, эмоции и висцеральный контроль. *Физиология человека.* 2013;39(6):31-44.
Pigarev IN, Pigareva ML. Son, emotcii i visceralnii control. *Phisiologiia Cheloveka.* 2013;39(6):31-34. (In Russ.).
https://doi.org/10.7868/S013116461306009X
17. Pigarev IN, Pigareva ML. Sleep, emotions and the visceral control. *Human Phisiology.* 2013;39(6):590-601.
https://doi.org/10.1134/S036211971306008X
18. Juhasz G, Détári L, Kukorelli T. Effects of hypnogenic vagal stimulation on thalamic neuronal activity in cats. *Brain Research Bulletin.* 1985;15:437-441.
19. Hallböök T, Lundgren J, Köhler S, Blennow G, Strömblad L-G, Rosén I. Beneficial effects on sleep of vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2005;9:399-407. https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2005.08.004
20. Rizzo P, Beelke M, Carli F de, Canovaro P, Nobili L, Robert A, Fornaro P, Tanganelli P, Regesta G, Ferrillo F. Modifications of sleep EEG induced by chronic vagus nerve stimulation in patients affected by refractory epilepsy. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:658-664.
21. Kukorelli T, Juhász G. Electroencephalographic synchronization induced by stimulation of small intestine and splanchnic nerve in cats. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1976;41(5):491-500.

22. Indursky PA, Markelov VV., Shakhnarovich VM, Dorokhov VB. Low-frequency rhythmic electrocutaneous hand stimulation during slow wave night sleep: physiological and therapeutic effects. *Human Physiology.* 2013;39:642-654. https://doi.org/10.1134/s0362119713060054
23. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Alternative Complementary Medicine.* 2009;15:1171-1186. https://doi.org/10.1089/acm.2009.0041
24. Bosch P, Staudte H, van den Noort M, Lim S. A case study on acupuncture in the treatment of schizophrenia. *Acupuncture Medicine.* 2014;32:286-289. https://doi.org/10.1136/acupmed-2014-010547
25. Fu C, Zhao N, Liu Z, Yuan LH, Xie C, Yang WJ, Yu XT, Yu H, Chen YF. Acupuncture improves peri-menopausal insomnia: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2017;40:1-8. https://doi.org/10.1093/sleep/zsx153
26. Pigarev IN. *Transmission of the visceral and somatosensory information to the brain via spinal cord in sleep-wake cycle: towards the physiological ground of acupuncture.* China, Nanjing: BIT's 5th Annual World Congress of Neurotal; 2014.
27. Krahl SE. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgery Neurology International.* 2012;3(suppl 1):47-52. https://doi.org/10.4103/2152-7806.91610
28. Bonaz B, Picq C, Sinnger V, Mayol JF, Clareñon D. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterology & Motility.* 2013;25:208-221. https://doi.org/10.1111/nmo.12076
29. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46(suppl 9):67-62.
30. Hutcheon B, Yarom Y. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neuroscience.* 2000;23:216-222.
31. Parrino L, Smerieri A., Spaggiari MC, Terzano MG. Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: how a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clinical Neurophysiology.* 2000;111(suppl. 2):39-46.
32. Dinner DS. Effect of sleep on epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology.* 2002;19(6):504-513.
33. Halász P. Sleep and epilepsy are bedfellows. *Journal of sleep medical disorders.* 2016;3(7):1067.
34. Mirzoev A, Bercovici E, Stewart LS, Cortez MA, Snead 3-rd OC, Desrochera M. Circadian profiles of focal epileptic seizures: A need for reappraisal. *Seizure.* 2012;21:412-416. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.03.014
35. Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Research and Treatment.* 2013;10. https://doi.org/10.1155/2013/932790
36. Pigarev I, Pigareva M, Lavrova V, Almirall H. *Spinal cord fibers, transmitting somatic information in wakefulness, are engaged in transmission of the visceral information during sleep.* Italy, Bologna: 23rd Congress of the European Sleep Research Society; 2016.
37. Osharina V, Bagaev V, Wallois F, Larnicol N. Autonomic response and Fos expression in the NTS following intermittent vagal stimulation: Importance of pulse frequency. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.* 2006;126-127:72-80.
38. Fanselow EE. Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy. *Surg Neurol Int.* 2012;3(suppl 4):247-254. https://doi.org/10.4103/2152-7806.103014
39. Pigarev IN, Nothdurft H-Ch, Kastner S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport.* 1997;8(11):2557-2560.
40. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом «сон—бодрствование». *Эффективная фармакотерапия (Спец. выпуск «Сон и его расстройства»).* 2014;22:6-16.
Pigarev IN, Pigareva ML. Asynchronous development of sleep as probable reason of reduction of cognitive functions and pathological conditions connected with sleep-wakefulness cycle. *Effectivnaya Pharmacotherapia. Nevrologia i Psyhiatria (spec. vipusk «Son i ego rasstroystva»).* 2014;22:6-116 (In Russ.).
41. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* 2004;45(12):1613-1622.
42. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP and da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers Neuroscience.* 2019;13(5):1-8. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005

Поступила 27.02.19

Received 27.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 22-27
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904222

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 22-27
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904222

Когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия хронической инсомнии

© П.В. ПЧЕЛИНА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме
Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) — метод выбора при лечении хронической инсомнии. Однако в связи с нехваткой специалистов и высокой резистентностью инсомнии к лечению в настоящее время актуально изучение альтернативных методов, среди которых библиотерапия, психотерапия по телефону, сокращенная и онлайн-КПТ-И. Вспомогательным методом лечения остается применение снотворных препаратов, которые могут применяться как монотерапия в случае недоступности КПТ-И, так и как дополнение к КПТ-И.

Ключевые слова: *сон, хроническая инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, онлайн-терапия, снотворные препараты.*

Сведения об авторах:
Пчелина П.В. — e-mail: polbox@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5051-2106
Полуэктов М.Г. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Как цитировать:
Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия хронической инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):22-27. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904222

Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for chronic insomnia

© P.V. PCHELINA, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract
Cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBT-I) is the treatment of choice for chronic insomnia. Together with advantages it has such limitations like shortage of trained staff and low response rate. That is why the alternative methods of CBT-I induce high interest: bibliotherapy, phone psychotherapy, brief behavioral therapy and online-CBT-I. Hypnotics administration is recommended as adjuvant to extent the CBT-I effect. It may also be used as monotherapy when CBT-I is unavailable.

Keywords: *sleep, chronic insomnia, cognitive-behavioral therapy, online-therapy, hypnotics.*

Information about the authors:
Pchelina P.V. — e-mail: polbox@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5051-2106
Poluektov M.G. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

To cite this article:
Pchelina PV, Poluektov MG. Cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for chronic insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):22-27. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904222

Актуальность и распространенность хронической инсомнии

Трудности засыпания, частые ночные и ранние утренние пробуждения эпизодически встречаются у каждого второго человека в общей популяции. Даже единичная бессонная ночь вызывает ощутимые последствия в виде разбитости, общей слабости, трудностей концентрации внимания, ухудшения памяти и настроения. Практически весь день становится подчинен желанию лечь спать пораньше и компенсировать недосып. В большинстве случаев так и происходит. Но если нарушения сна вызваны сильным

Автор, ответственный за переписку: Пчелина Полина Валерьевна — e-mail: polbox@mail.ru

Corresponding author: Pchelina P.V. — e-mail: polbox@mail.ru

и продолжительным стрессом, сочетаются с частыми нарушениями режима укладывания и подъема, перелетами в другой часовой пояс и другими провоцирующими факторами, то инсомния может хронифицироваться.

Клинически выраженная хроническая инсомния отмечается в среднем у 5—10% взрослого населения. Такой разброс эпидемиологических данных связан с неоднородностью критериев, использованных в исследованиях для постановки диагноза.

Международная классификация расстройств сна 3-го пересмотра (International classification of sleep disorders, 3rd ed. — ICSD-3) (2014 г.) не учитывает этиологию нарушений сна и объединяет в диагнозе «инсомния» как нарушения, связанные с нарушением режима сна, так и возникшие на фоне расстройств психической сферы [1]. ICSD-3 определяет хроническую инсомнию как любые жалобы на сон, возникающие при наличии подходящих условий и достаточного времени для сна не реже 3 раз в неделю. Эти жалобы вызывают ухудшения дневного самочувствия, такие как дневная сонливость, головная боль, головокружение, слабость, ухудшение концентрации внимания, памяти и общей работоспособности, плохое настроение, и персистируют в течение не менее 3 мес. Этим критериям удовлетворяют пациенты с нарушением восприятия сна, у которых объективная оценка продолжительности и глубины сна с помощью полисомнографического исследования не выявляет отклонений. Такому определению хронической инсомнии удовлетворяют и те пациенты, у которых инсомния является проявлением более серьезного соматического, неврологического или психического заболевания.

Критерии 5-го издания Диагностического и статистического руководства по психическим болезням 2013 г. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. — DSM-5) практически во всем дублируют ICSD-3. Распространенность инсомнии, соответствующей этим диагностическим критериям, составляет до 7,9% во взрослой популяции [2].

В 10-м издании Международной классификации болезней (МКБ-10) присутствуют такие коды заболеваний, как G47.0 (нарушения засыпания и поддержания сна) и F51.0 (бессонница неорганической этиологии) [3]. Европейские рекомендации определяют бессонницу неорганической этиологии по МКБ-10 как жалобы на трудности засыпания и поддержания сна или низкое качество сна, возникающие не реже 3 раз в неделю в течение 1 мес и вызывающие обеспокоенность и тревогу как в отношении самих симптомов, так и в отношении их последствий [4]. Бессонница неорганической этиологии исключает инсомнии, связанные со злоупотреблением алкоголем, лекарственными и психоактивными веществами, с психическими расстройствами и другими нарушениями сна. Распространенность инсомнии, удовлетворяющей этому критерию, составляет 3,9% [5].

Структура групп пациентов, страдающих хронической инсомнией, неоднородна. Женщины страдают инсомнией в 1,5 раза чаще, чем мужчины. Пациенты старше 75 лет имеют этот диагноз в 2 раза чаще, чем в среднем возрасте, что обусловлено, как правило, нарушениями режима сна и снижением активности в бодрствовании. Хроническая инсомния коморбидна с сердечно-сосудистыми, неврологическими заболеваниями, расстройствами дыхательной, пищеварительной, мочевыводящей систем, с болевыми синдромами.

Само по себе сокращение времени ночного сна, являющееся характерным последствием инсомнии, приводит к повышению риска сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [6]. Любые жалобы на ночной сон повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем на 5—20%, а общий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 20 лет — на 45% [7]. Развитию этих состояний при хронической инсомнии способствует в первую очередь стойкая гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [8], а также повышение тонуса симпатической нервной системы, нарушение циркадианных ритмов организма, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9].

Поскольку в развитии хронической инсомнии большую роль играют неправильные стратегии совладания со стрессом, дисфункциональное мышление, это заболевание часто оказывается коморбидным психическим расстройствам. Особенно высока коморбидность инсомнии с расстройствами тревожного и депрессивного спектра: распространенность этих расстройств у пациентов с инсомнией составляет 20% [10]. Связи между психическими расстройствами с нарушением сна представляются настолько сложными, что практикующему врачу оказывается крайне трудно определить, какое состояние является основным, а какое — его осложнением. Инсомния может предшествовать тревожному расстройству, появляться одновременно с симптомами тревоги или дебютировать в уже развернутой картине тревожного расстройства. В то же время лечение одного из коморбидных расстройств зачастую оказывает благоприятный эффект на другое расстройство [11].

Заслуживающим внимания последствием бессонницы является повышение риска серьезных аварий на производстве или при управлении автомобилем в 1,7 раза [11], а также увеличение экономических расходов на лечение, пропущенных рабочих дней и некачественного выполнения рабочих обязанностей из-за плохого сна накануне. Дневные симптомы инсомнии снижают работоспособность, даже если человек не берет выходной после бессонной ночи. Это явление носит название презентеизм (от англ. present — присутствовать) — сотрудник присутствует на рабочем месте, но в силу плохого самочувствия работает менее эффективно, чем обычно.

Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии и ее варианты

«Золотым стандартом» лечения хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И). Она патогенетически обоснована, так как воздействует на разные звенья патогенеза инсомнии: корректирует дисфункциональные убеждения относительно сна и последствий бессонницы, исправляет неправильные поведенческие установки, которые еще сильнее нарушают сон, снижает уровень гиперактивации головного мозга и связанный с ним «бег мыслей» [12].

КПТ-И включает в себя набор практик, наиболее эффективным из которых является *метод ограничения сна*, основанный на увеличении давления сна за счет сокращения времени пребывания в постели. У этого метода есть противопоказания — судорожные приступы в анамнезе, парасомнии, биполярное расстройство, поскольку депривация сна снижает порог судорожной готовности, может спровоцировать эпизод снохождения или маниакальную фазу. Метод должен с осторожностью применяться у пациентов, занятых на опасном производстве, управляющих транспортом из-за возможной дневной сонливости.

Методика контроля стимуляции исключает любую постороннюю деятельность в постели, кроме сна и сексуальной активности, чтобы постепенно восстановить положительную ассоциацию между постелью и сном. В случае формирования стойкой негативной ассоциации, когда, ложась в постель, пациент перестает чувствовать сонливость, время сна тоже может сильно сократиться. Поэтому лечение с применением этого метода должно выполняться под контролем специалиста. Метод контроля стимуляции перекликается с правилами гигиены сна, которые направлены на создание благоприятных условий для сна, что укрепляет положительную связь между постелью и сном. Обучение правилам гигиены сна охватывает информирование об образе жизни (диета, физическая активность, вредные привычки) и окружающей среде (освещение, уровень шума, температура), которые могут улучшать или нарушать сон.

Релаксационные методы включают остановку мысленного потока, дыхательные практики, безоценочное осознание (mindfulness), мышечную релаксацию [13].

Методы *когнитивной терапии* направлены на декатастрофизацию инсомнии, отказ от дисфункциональных мыслей в отношении сна и помогают найти наиболее эффективные способы совладания со стрессами, провоцирующими дебют или рецидив инсомнии.

При всей эффективности и безопасности нелекарственных методов лечения существует проблема больших затрат времени и сил как со стороны пациента, так и со стороны врача, поскольку полный курс КПТ-И включает от 6 до 10 еженедельных сессий со специалистом, прошедшим подготовку клинического психолога или психотерапевта. Несмотря на безопасность и подтвержденную эффективность КПТ-И, этот метод не всегда отвечает поставленным целям и возможностям пациента. Сложностью являются ограниченное количество специалистов, владеющих методикой КПТ-И, и высокая стоимость лечения. Важную роль играют такие личностные особенности пациента, как внешний локус контроля, неспособность брать на себя ответственность за свое здоровье, недоверие нелекарственным методикам — т.е. все, что снижает приверженность лечению методом КПТ-И.

В связи с этим активно ведутся поиск и апробация более доступных и сокращенных подходов к психотерапии хронической инсомнии. Предложены методики сокращенной поведенческой терапии (Brief behavioral therapy for insomnia — BBT-I), онлайн-методики, методы групповой терапии. Эти практики не требуют участия значительного числа обученных специалистов, а также позволяют участникам процесса более гибко управлять своим временем, что в итоге повышает приверженность лечению [14].

Эффективность таких подходов подтверждена, однако пока в связи с недостаточным количеством проспективных исследований остается неясным, сохраняется ли достигнутый эффект после окончания терапии так же долго, как и после полного курса КПТ-И.

Крайний вариант такой упрощенной методики — только обеспечение пациента печатными материалами *(библиотерапия)*, которая позволяет ему самостоятельно обучаться методам КПТ, продемонстрировала свою эффективность и может помочь решить проблему нехватки времени в условиях амбулаторного приема.

Фармакотерапия хронической инсомнии

Для лечения инсомнии чаще всего назначают производные бензодиазепина, усиливающие ГАМК-ергические тормозные реакции в головном мозге. Широта терапевтического эффекта этих препаратов приводит к тому, что наряду со снотворным наблюдаются седативный, анксиолитический, противоэпилептический эффекты, которые чаще являются желательным добавлением к основному эффекту препарата, например при тревожном расстройстве. Однако другие дополнительные эффекты не столь желательны. Сопровождающая торможение миорелаксация может приводить к усугублению проявлений синдрома обструктивного апноэ сна. Многолетнее употребление бензодиазепиновых препаратов приводит к угнетению когнитивных функций и снижению иммунитета. Многие распространенные бензодиазепины (клоназепам, феназепам) имеют значительный период полувыведения, что вызывает такие побочные эффекты, как нарушение координации (поведенческая токсичность), дневная сонливость. Эти эффекты могут приводить к увеличению риска дорожно-транспортных происшествий и падений, что

СОМНОЛ®

Зопиклон 7,5 мг

Отдыхай во сне!

- Быстрое наступление сна в течение 30 мин
- Полноценный сон в течение 6-8 часов
- Легкое утреннее пробуждение

БОЛЬШАЯ УПАКОВКА 30 таблеток

Реклама

Регистрационный номер: П № 011747/01-120711
Торговое название: СОМНОЛ® **МНН:** зопиклон
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав: 1 таблетка содержит активное вещество – зопиклон 7,5 мг.
Фармакотерапевтическая группа: снотворное средство. **Показания:** Лечение преходящей, ситуационной и хронической бессонницы у взрослых (включая трудности с засыпанием, ночными и ранними пробуждениями). **Противопоказания:** гиперчувствительность к зопиклону или другим компонентам препарата, тяжелая дыхательная недостаточность, тяжелая псевдопаралитическая миастения, тяжелая острая и хроническая печеночная недостаточность, синдром «сонных апноэ, врожденная непереносимость галактозы, дефицит Lapp лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая доза для взрослых – по 1 таблетке 7,5 мг один раз в сутки. **Длительность лечения:** Преходящая бессонница – от 2 до 5 дней, ситуационная бессонница – от 2 до 3 недель, хроническая бессонница – длительность курсового лечения определяется после консультации со специалистом. Более полную информацию по препарату можно прочесть в ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Grindex

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ, ВКЛЮЧАЯ СИСТЕМУ НМО

ПРЯМОЕ ОБЩЕНИЕ С ЛЕКТОРАМИ В РЕЖИМЕ ON- И OFFLINE

БОЛЕЕ 100 ТРАНСЛЯЦИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ КОНГРЕССОВ И ФОРУМОВ В ГОД

10-ЧАСОВОЙ РЕЖИМ ВЕЩАНИЯ 5 ДНЕЙ В НЕДЕЛЮ

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ НА САЙТЕ WWW.1MED.TV И ПОЛУЧИТЕ ДОСТУП К БОГАТОЙ ВИДЕОБИБЛИОТЕКЕ КАНАЛА!

1MED TV

Реклама

@1MEDTV ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

8 800 100 17 86 INFO@1MED.TV

© Первый медицинский. Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-50463 от 04.07.2012.г

особенно опасно для пожилых людей. Прием бензодиазепиновых снотворных препаратов сопровождается развитием эффектов привыкания (необходимость увеличения дозы для получения того же эффекта) и зависимости (возникновение синдрома абстиненции после отмены). Прием препаратов этой группы сопровождается уменьшением представленности глубоких стадий медленного сна и фазы быстрого сна. Поэтому даже единичный прием бензодиазепина на следующую ночь может вызвать «эффект отдачи» — рикошетную инсомнию, которая заключается в ухудшении субъективных и объективных характеристик сна в последующие 1—2 ночи.

При острой инсомнии длительностью менее 3 мес назначение гипнотиков коротким курсом считается безопасным и является методом выбора. Однако длительное использование бензодиазепиновых снотворных приводит к толерантности, злоупотреблению, зависимости от препарата и развитию синдрома отмены при попытке ее преодоления. Так, в 2014 г. в США были зарегистрированы 21,5 млн человек, злоупотребляющих психоактивными веществами, из них 1,9 млн — транквилизаторами и 0,7 млн — седативными средствами [15]. В России 18,7% взрослого населения принимают снотворные эпизодически или постоянно [16].

Следующее поколение снотворных представляют собой так называемые Z-препараты — зопиклон, золпидем, залеплон. Их снотворный эффект обеспечивается связыванием с α-1-субъединицей $ГАМК_A$-рецепторного комплекса с незначительным эффектом на подтипы, определяющие другие клинические эффекты. В связи с высокой избирательностью действия и более коротким периодом выведения из организма эти препараты обладают рядом преимуществ перед производными бензодиазепина: выводятся из организма в течение ночи, вызывают меньше побочных эффектов днем, обладают меньшим риском развития привыкания и злоупотребления [17]. Снотворный эффект Z-препаратов достигается при дозировках, не вызывающих миорелаксации, угнетения дыхательного центра, когнитивных симптомов, угнетения фазы быстрого сна.

В метаанализе [18] исследований применения Z-препаратов было продемонстрировано, что снотворные этой группы оказывают наибольший эффект на время засыпания, ускоряя засыпание как по объективным, так и по субъективным меркам, существенно не влияя на остальные показатели сна.

Одним из препаратов зопиклона, доступных в России, является Сомнол (АО «Гриндекс»). Препарат содержит 7,5 мг зопиклона и назначается по 1 таблетке перед сном. В России эффективность Сомнола для лечения инсомнии оценивалась в нескольких проспективных несравнительных исследованиях.

В сравнительных исследованиях зопиклон демонстрировал сопоставимый с бензодиазепинами снотворный эффект при менее выраженных побочных эффектах. Так, изучение эффективности и безопасности Сомнола (зопиклон) в исследовании, которое включало группу пациентов Московского городского сомнологического центра, принимавших препарат, показало улучшение объективных и субъективных характеристик сна до показателей здоровых. При этом не увеличилось число баллов по анкете для скрининга синдрома апноэ во сне и по шкале сонливости, что свидетельствует о безопасности препарата в отношении нарушений дыхания во сне и отсутствии дневных побочных эффектов [19, 20].

За рубежом в лечении хронической инсомнии более широкое применение получил эсзопиклон, являющийся активным правовращающим стереоизомером зопиклона (в России не зарегистрирован). Результаты 7 исследований эффективности этого препарата выявили, что он снижает объективно измеренную латентность сна в среднем на 14 мин и увеличивает общее время сна на 28—57 мин. В рекомендациях по фармакотерапии 2017 г. Американская академия медицины сна (American academy of sleep medicine — AASM) рекомендует его как препарат для лечения трудностей засыпания и поддержания сна [1].

Фармакотерапия по-прежнему остается вторым ключевым подходом в лечении инсомнии. Ее эффективность в отношении острых нарушений сна сопоставима с КПТ-И, но уменьшается при хронической инсомнии в связи с тем, что устойчивость эффекта значительно снижается в отличие от КПТ-И.

Выбор метода лечения и возможности их сочетания

Результаты исследований, сравнивающих эффективность снотворных и определенных методик КПТ-И или целого комплекса нелекарственных методов лечения, неизменно свидетельствуют в пользу нелекарственных подходов как по эффективности, так и по безопасности. Так, в исследовании G. Jacobs и соавт. [17] на фоне применения КПТ-И латентность сна уменьшилась на 43%, в то время как на фоне фармакотерапии — только на 30%; время бодрствования в течение ночи сократилось на 56 и 46% соответственно; однако увеличение общего времени сна оказалось незначительным для обоих методов терапии: 12 и 9% соответственно. Было показано, что при долгосрочном наблюдении положительные результаты КПТ-И сохраняются дольше, чем результаты применения снотворных [22].

Несмотря на положительные результаты, полученные на разных выборках больных инсомнией, ответ на лечение оставался достаточно низким и не превышал 60—80%, а ремиссия достигалась только в 42—55% (в зависимости от выбранного критерия эффективности) для обоих подходов [23, 24]. Таким образом, у $^1/_3$ пациентов с хронической инсомнией нарушения сна после проведенного лечения сохра-

няются. Даже при совместном применении КПТ-И и снотворного препарата на лечение ответили всего 60% пациентов [24].

Результаты некоторых исследований показали, что применение КПТ-И и фармакотерапии в начале лечения было более эффективно, чем монотерапия любым из методов, однако в дальнейшем рекомендовалось отменить фармакотерапию.

В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации Европейского общества изучения сна (European Sleep Research Society), в которых КПТ-И рекомендуется в качестве метода первого выбора. Фармакотерапию бензодиазепинами или новыми агонистами бензодиазепиновых рецепторов (зопиклон, золпидем, залеплон) и седативными антидепрессантами коротким курсом предлагалось начинать в случае неэффективности или недоступности КПТ-И. Антигистаминные препараты, нейролептики, мелатонин, фитотерапия не вошли в рекомендации в связи с недостаточной доказательностью их эффекта [4].

Препараты мелатонина с пролонгированным высвобождением вошли в рекомендации Британской ассоциации психофармакологии 2010 г. для лечения инсомнии у людей старше 55 лет [25].

В новых рекомендациях по фармакотерапии 2017 г. AASM придерживается мнения, что фармакотерапия инсомнии должна назначаться строго в соответствии с показаниями. Для зопиклона этими показаниями могут быть проблема длительного засыпания и поддержания сна [21].

Отечественные рекомендации по лечению инсомнии, утвержденные в 2017 г., в качестве метода первого выбора приводят мультимодальную КПТ-И и ее отдельные методики: контроль стимуляции, релаксационные методики. В соответствии с этими рекомендациями, такие лекарственные препараты, как зопиклон, золпидем, залеплон, а также мелатонин с замедленным высвобождением обладают сопоставимым с КПТ-И уровнем доказательности и эффективности. В то же время данные по эффективности бензодиазепинов оцениваются как противоречивые [26].

Отсутствие выраженного эффекта у значительной части пациентов с инсомнией ставит перед клиницистом вопросы: какой из методов подойдет конкретному пациенту и в каких случаях нужно сочетать методы КПТ-И и фармакотерапии.

В связи с этим перспективным направлением в изучении инсомнии является поиск предикторов ответа на лечение. Самыми часто встречающимися предикторами ответа на КПТ-И и сокращенные методики КПТ-И являются более молодой возраст пациентов и низкий уровень гигиены сна [27—29]. Более длительный сон, оцениваемый по дневникам сна и полисомнографии, также ассоциирован с лучшим эффектом КПТ-И [30]. С этим показателем тесно связано нарушение восприятия сна, при котором пациент субъективно оценивает качество и продолжительность своего сна намного ниже, чем выявляют объективные методы. Анализ психологических характеристик пациентов, отвечающих на лечение, показал, что у них более выражено дисфункциональное мышление в отношении сна. Показатели тревоги и депрессии, по данным разных исследований, были ассоциированы как с ответом на лечение, так и с его отсутствием.

Результаты сравнительного исследования сокращенной методики поведенческой терапии хронической инсомнии и зопиклона, проведенного на базе отделения медицины сна Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова [31], продемонстрировали похожие результаты. Более выраженный эффект от нелекарственной терапии отмечался у пациентов молодого возраста. Эти пациенты чаще предъявляли жалобы на частые ночные и ранние утренние пробуждения и реже жаловались на длительное засыпание. Такой паттерн нарушений сна у ответивших на нелекарственное лечение может служить ориентиром при выборе КПТ-И как первого метода лечения. Пациенты, положительно отреагировавшие на нелекарственную терапию, имели бóльшую продолжительность сна, подтвержденную при полисомнографии, чем те, кто не отреагировал на этот вид лечения, что соответствует данным литературы. Больший эффект от лечения зопиклоном отмечался у больных старшего возраста. Исследование имело кроссоверный дизайн, т.е. через 2 нед после окончания 1-го курса терапии пациентам назначалось лечение другим методом. Последовательность, в которой КПТ-И была первым методом лечения, а зопиклон назначался во 2-ю очередь, оказалась более эффективной практически по всем анализируемым показателям, кроме уровня тревожности по шкале тревоги Спилбергера. Уровень тревожности более значимо снизился в группе, которая получала зопиклон в качестве первого выбора терапии.

Лечение хронической инсомнии остается сложной задачей, требующей творческого подхода врача с учетом современных клинических рекомендаций. Нелекарственные методики в форме различных вариантов КПТ-И продемонстрировали свою эффективность, а Z-препараты остаются главным инструментом фармакотерапии инсомнии. В то время как долговременные эффекты и того и другого метода остаются относительно невысокими, их сочетанное применение позволяет повысить вероятность успеха и достичь большей приверженности пациентов лечению.

Статья подготовлена при поддержке АО «Гриндекс».
The work was supported by JSC «Grindex»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The International classification of sleep disorders (Diagnostic and coding manual). USA: American Academy of Sleep Medicine; 2014. https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-413_1
2. Uhlig BL, Sand T, Ødegård SS, Hagen K. Prevalence and associated factors of DSM-V insomnia in Norway: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 3). *Sleep Med*. 2014;15(6):708-713. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.018
3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-10). Т. 1. М.: Медицина; 1989.
Mezhdunarodnaia statisticheskaia klassifikatsiia boleznei i problem, sviazannykh so zdorov'em, desiatyi peresmotr (MKB-10). T. 1. M.: Meditsina; 1989. (In Russ.).
4. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß H, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu O, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017; 26:675-700. https://doi.org/10.1111/jsr.12594
5. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, Shillington AC, Stephenson JJ, Walsh JK, Kessler RC. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; international statistical classification of diseases and related health problems, tenth revision; and research diagnostic criteria/international classification of sleep disorders. *Biol Psychiatry*. 2011;69(6):592-600. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023
6. Vgontzas A, Liao D, Bixler E, Vela-bueno A, Chrousos GP. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-497.
7. Sofi F, Cesari F, Casini A. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):57-64. https://doi.org/10.1177/2047487312460020
8. Varkevisseri M, Kerkhof JA. Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. *Journal of Sleep Research*. 2005;14:49-59. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00414.x
9. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension Research*. 2013;36:985-995. https://doi.org/10.1038/hr.2013.70
10. Harvey AG, Sharpley AL, Ree MJ, Stinson K, Clark DM. An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behav Res Ther*. 2007;45(10):2491-2501. https://doi.org/10.1016/j.brat.2007.04.007
11. Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, Fitzgerald T, Hajak G, Roth T, Shahly V, Shillington AC, Stephenson JJ, Walsh JK. Insomnia, Comorbidity, and Risk of Injury Among Insured Americans: Results from the America Insomnia Survey. *Sleep*. 2012;35(6):825-834. https://doi.org/10.5665/sleep.1884
12. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Med Rev*. 2011;14(1):9-15. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.05.002
13. Ong JC, Shapiro SL, Manber R. Mindfulness Meditation and Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia: A Naturalistic 12-Month Follow-up. *Explor J Sci Heal*. 2009;5(1):30-36. https://doi.org/10.1016/j.explore.2008.10.004
14. Ma Y, Dong M, Mita C, Sun S, Peng C. Publication analysis on insomnia : how much has been done in the past two decades? *Sleep Med*. 2015;16(7):820-826. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.028
15. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the Treatment of Sleep Disorders: An Overview. Prim Care Companion *J Clin Psychiatry*. 2001;3(3):118-125.
16. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-67.
Golenkov AV, Poluektov MG. Prevalence of sleep disorders in citizens of Chuvash Republic (results from complete interview study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.).
17. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive Behavior Therapy and Pharmacotherapy for Insomnia. *Arch Intern Med*. 2004;164(17): 1888.
18. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, and Siriwardena AN, Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: Meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 2013;346(7889):1-13. https://doi.org/10.1136/bmj.e8343
19. Стрыгин К.Н., Левин Я.И. Современная терапия инсомнии: роль зопиклона. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Приложение)*. 2010;1:48-52.
Strygin KN, Levin JaI. Sovremennaja terapija insomnii: rol' zopiklona. *Consilium Medicum. Nevrologija i Revmatologija (Pril)*. 2010;1:48-52. (In Russ.).
20. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Применение сомнола в терапии инсомнии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2004;2:68-71.
Levin YaI, Strygin KN. Primenenie somnola v terapii insomnii. *Social'naja i Klinicheskaja Psihiatrija. 2004*;2:68-71. (In Russ.).
21. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349. https://doi.org/10.5664/jcsm.6470
22. Smith MT, Perlis M, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, Buysse D. Comparative Meta-Analysis of Pharmacotherapy and Behavior Therapy for Persistent Insomnia. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(1):5-11. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.5
23. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen P, Brar LK, Fletcher ME, Begley A, Houck PR, Mazumdar S, Reynolds III CF, Monk TH. Efficacy of Brief Behavioral Treatment for Chronic Insomnia in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):887-889. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.535
24. Morin CM, Vallières A, Ivers H. Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication. *Jama*. 2009;301(19):2005-2015. https://doi.org/10.1001/jama.2009.682
25. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, Britton TC, Crowe C, Dijk D-J, Espie CA, Gringras P, Hajak G, Idzikowski C, Krystal AD, Nash JR, Selsick H, Sharpley AL, Wade AG. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *Journal of Psychopharmacology*. 2010;24(11):1577-1601. https://doi.org/10.1177/0269881110379307
26. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., Корабельникова Е.А., Литвина А.Ю., Мадаева И.М., Пальман А.Д., Русецкий Ю.Ю., Стрыгин К.Н., Якупов Э.З. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Приложение)*. 2016;2:41-51.
Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbickij EV, Zaharov AV, Kel'manson IA, Korabel'nikova EA, Litvina AYu, Madaeva IM, Pal'man AD, Ruseckij YuYu, Strygin KN, Yakupov Ehz. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl)*. 2016;2:41-51. (In Russ.).
27. Alperson J, Biglan A. Self-administered treatment of sleep onset insomnia and the importance of age. Behav Ther. 1979;10(3):347-356.
28. Chambers MJ, Alexander SD. Assessment and prediction of outcome for a brief behavioral insomnia treatment program. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1992;23(4):289-297.
29. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Coffman CJ, Carney CE. Dose-response effects of cognitive-behavioral insomnia therapy: A randomized clinical trial. *Sleep*. 2007;30(2):203-212.
30. Troxel WM, Conrad TS, Germain A, Buysse JD. Predictors of treatment response to brief behavioral treatment of insomnia (BBTI) in older adults. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1281-1289. https://doi.org/10.5664/jcsm.3270
31. Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэктов М.Г. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск)*. 2017;117(4):48-55.
Pchelina PV, Tabidze AA, Poluektov MG. Comparative study of effectiveness of cognitive-behavior therapy and zopiclone for chronic insomnia. *Zhurnal Nevrologii. i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):48-55. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171174248-55

Поступила 07.03.19

Received 07.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 28-35
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 28-35
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228

Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции

© А.Ю. МЕЛЬНИКОВ

ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме
В обзоре рассмотрены общие закономерности формирования острой (кратковременной) инсомнии, ее возникновения и течения с риском перехода в хроническую инсомнию. Указаны основные направления фармакологической и психотерапевтической коррекции острой инсомнии, необходимые для предупреждения хронизации. Предложен алгоритм лечения острой инсомнии с учетом ее стадийности.

Ключевые слова: *сон, острая инсомния, лечение инсомнии, доксиламин, когнитивно-бихевиоральная терапия инсомнии.*

Сведения об авторах:
Мельников А.Ю. — e-mail: nosnore@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-8204-8005

Как цитировать:
Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):28-35. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228

Acute insomnia: natural course and correction modalities

© A.YU. MELNIKOV

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology by Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

Abstract
The review describes general patterns of the development of acute (short-term) insomnia, its occurrence and course with the risk of transition to chronic insomnia. Main approaches for pharmacological and psychotherapeutic correction of acute insomnia needed to prevent chronification are indicated. The author suggests an algorithm for the treatment of acute insomnia taking into account its staging.

Keywords: *sleep, acute insomnia, insomnia treatment, doxylamine, CBT of insomnia.*

Information about the authors:
Melnikov A.Yu. — e-mail: nosnore@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-8204-8005

To cite this article:
Melnikov AY. Acute insomnia: natural course and correction modalities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):28-35. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904228

Острая (синонимы: кратковременная, адаптационная, ситуационная) инсомния — расстройство сна, характеризующееся, как и хроническая инсомния, нарушением инициации и/или поддержания сна в сочетании с утратой дневной активности, но ограниченное по продолжительности 3 мес в соответствии с классификациями нарушений сна по Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам (Diagnostic and statistical manual of mental disorders — DSM-5) [1] и Международной классификации нарушений сна (International classification of sleep disorders — ICSD-3) [2]. Предпочтительный термин для обозначения этого состояния в российской классификации нарушений сна [3], построенной на основании ICSD-3, — «острая инсомния», в то время как в ICSD-3 в качестве основного используется термин «кратковременная» (*short-term*). Ранее применявшийся термин «подострая инсомния» (более 1—2 нед, но менее 3 мес) в настоящее время практически не используется, тем не менее патофи-

Автор, ответственный за переписку: Мельников Александр Юзефович — e-mail: nosnore@yandex.ru

Corresponding author: Melnikov A.Yu. — e-mail: nosnore@yandex.ru

зиологические различия начального периода острой инсомнии и периода, граничащего с переходом в хроническую инсомнию, необходимо учитывать.

В этиологии острой инсомнии важнейшее значение придается стрессовым факторам, провоцирующим манифестацию нарушений сна. В качестве таких факторов чаще всего фигурируют межличностные конфликты в семье и в близких отношениях, утрата близкого человека, конфликты на работе, выявление серьезного заболевания у пациента или его близких, смена места жительства, работы и др. Продолжительность стрессовых ситуаций и скорость адаптации к ним могут значительно различаться, но общеизвестно, что нарушения засыпания и поддержания (непрерывности) сна возникают при воздействии значимых для человека стрессовых факторов очень часто. К острым расстройствам сна предрасполагают личностные особенности (эмоциональная лабильность, перфекционизм, личностная тревожность), существующие на момент стресса тревожные, депрессивные и иные психические расстройства, индивидуальные особенности сна с низким порогом активаций. Дезадаптивные убеждения и модели поведения служат механизмом, закрепляющим и поддерживающим инсомнию (модель инсомнии A. Spielman и соавт. [4] и другие модели).

В настоящей статье не рассматривается инсомния, возникающая в рамках острого стрессового расстройства, поскольку, несмотря на формальное соответствие критериям острой инсомнии, в этом случае доминирует не бессонница, а другая симптоматика как следствие тяжелой психологической травмы. На фоне других тревожных и/или аффективных расстройств острая инсомния может выходить на первый план, а тревога и дисфория — выступать в качестве непосредственных триггеров нарушения сна, и в этом случае она рассматривается в статье как самостоятельное расстройство.

Эпидемиология

Учитывая преобладающую кратковременность патологического состояния острой инсомнии, следует раздельно оценивать ее распространенность и заболеваемость, показатели которых могут значительно различаться. Исследования в этой области очень немногочисленны, но демонстрируют впечатляющие результаты. При одномоментной оценке наличия диагностических критериев острой инсомнии во взрослой популяции США и Великобритании J. Ellis и соавт. [5] получили показатели распространенности 9,5 и 7,9% соответственно. Ежегодная заболеваемость острой инсомнией, по данным этих авторов, составила 31,2 и 36,6% соответственно. В 1979 г., по данным исследователей Института Гэллапа [6], 95% американцев сообщили об одном или нескольких эпизодах кратковременной бессонницы на протяжении своей жизни. Высокой распространенности острой инсомнии способствуют увеличение «стрессовой насыщенности» в современном мире, информационные перегрузки, распространенность гиподинамии и социальной депривации сна. Доля населения, предрасположенного к возникновению острых нарушений сна, становится все более значительной.

Следует учитывать, что масштабные исследования эпидемиологии острой инсомнии трудоемки, затратны и немногочисленны, а оценить значимость проблемы по обращаемости пациентов за медицинской помощью невозможно: она является крайне низкой. При том, что в течение года это состояние встречается у $^1/_3$ взрослой популяции, ориентировочно лишь несколько процентов пациентов обращаются к врачам. Лечебная тактика при острой и хронической инсомнии по клиническим рекомендациям существенно отличается, но раздельный статистический учет этих состояний не ведется. Большинство пациентов с острой инсомнией не лечатся или занимаются самолечением, используя с этой целью либо малоэффективные препараты растительного происхождения, либо анксиолитики бензодиазепинового ряда со снотворным эффектом, а нередко и препараты, содержащие барбитураты (фенобарбитал), обладающие значительным потенциалом формирования зависимости. Достаточно часто в роли гипнотика выступает алкоголь. Даже полное устранение стрессового фактора, вызвавшего нарушение сна, не всегда предотвращает трансформацию острой инсомнии в хроническую.

Естественное течение

Прекращение воздействия острого стресса, вызвавшего формирование острой инсомнии, способствует устранению нарушения сна и всей клинической симптоматики. В то же время при наличии предрасположенности уже в ранние сроки после возникновения бессонницы могут появиться и закрепиться в дальнейшем дисфункциональные модели поведения и убеждения, характерные для инсомнического расстройства: страх не уснуть, боязнь постели, безуспешные усилия по засыпанию, увеличение продолжительности пребывания в постели, страх перед недосыпанием, фиксация внимания на проблеме сна. Стресс может носить хронический, персистирующий характер, что в значительной степени способствует формированию хронической инсомнии.

Следует учитывать, что острая инсомния не является, по современному определению, исключительно постстрессовым расстройством. Стрессовые факторы — ее ведущие триггеры, но в определении ICSD-3 фигурируют только клинические и временны́е параметры. В клинической практике нередко можно встретиться с «первичной хронической» инсомнией, когда впервые возникшие нарушения инициации и поддержания сна манифестируют без видимой причины и не связаны со стрессовым факто-

ром. Около 74% пациентов с хронической инсомнией могут вспомнить о существенных стрессовых факторах, сопровождавших появление нарушений сна, у остальных такие факторы отсутствуют [7]. Пациенты, у которых начало инсомнического расстройства не связано со стрессом, как правило, обращаются к специалисту намного позже, когда об «остром периоде» хронической инсомнии можно говорить только ретроспективно.

Вероятность хронизации острой инсомнии зависит от ее продолжительности (транзиторной — от нескольких дней до 4 нед, более длительной — до 3 мес от начала), характера стрессового фактора и индивидуальных особенностей пациента [8]. Исследований, прослеживающих естественное течение острой инсомнии, немного. В проспективном исследовании J. Ellis и соавт. [5], включавшего 357 пациентов с острой инсомнией, у 78,6% выявили ремиссию, у 21,4% — переход в хроническую инсомнию. Результаты другой работы [9] показали, что у пациентов с сочетанием острой инсомнии и большого депрессивного эпизода, наблюдалась тенденция к переходу в хроническую инсомнию в случае укорочения латентности быстрого сна и снижения продолжительности глубокого медленноволнового сна. Вопрос о закономерностях естественного течения острой инсомнии остается недостаточно изученным, однако целесообразность своевременного купирования ее клинических проявлений с целью предупреждения формирования хронической инсомнии не вызывает сомнений.

Фармакотерапия

Современные клинические руководства [10, 11] констатируют ограниченность возможностей фармакотерапии в лечении хронической инсомнии, что определяется признанными патофизиологическими моделями ее развития. Предпочтение отдается психотерапевтическим методам, непосредственно влияющим на закрепляющие и поддерживающие инсомнию факторы, а фармакотерапия рассматривается как дополнительный метод либо при недоступности психотерапии (когнитивно-бихевиоральной терапии — КБТ), либо при недостаточном эффекте психотерапевтических подходов. При острой инсомнии ситуация отличается: поддерживающие инсомнию факторы еще не сформированы, поэтому восстановление сна с помощью снотворных препаратов способно остановить патологический процесс. Таким образом затрагиваются патогенетические основы инсомнии.

Устранение стрессового фактора, индуцирующего острую инсомнию, и/или адаптация к стрессу остаются наиболее действенными подходами, однако возможности врача повлиять на разнообразные социальные и психологические стресс-факторы часто очень ограничены. Нарушение сна, снижающее когнитивные и физические ресурсы пациента, может способствовать дальнейшей дезадаптации и усилению негативных последствий стресса. Применение снотворных средств, быстро устраняющих бессонницу, способно разорвать этот болезненный порочный круг.

Исходя из этих предпосылок, восстанавливающие сон препараты, применяемые при острой инсомнии, должны обладать быстрым и достаточно сильным эффектом, практически гарантирующим результат. Следует исключить опасные побочные эффекты, высокий аддиктивный потенциал (по крайней мере, при кратковременном приеме) и выраженное влияние на структуру сна. Особенно важен вопрос доступности для пациента препаратов в связи с очень высокой распространенностью острой инсомнии и невозможностью обеспечения всех нуждающихся врачебной помощью, традиционно низкой обращаемостью к врачам при «стрессовой бессоннице» и необходимостью оперативной коррекции нарушений сна во избежание хронизации.

Рассмотрим основные группы препаратов со снотворным эффектом в свете соответствия этим требованиям.

Барбитураты. «Старые» снотворные средства, применяемые в фармакотерапии с 1904 г., в настоящее время практически полностью уступили место другим, более современным и менее опасным препаратам. При узком терапевтическом коридоре (разница между терапевтической и токсической дозой), высокой вероятности аддикции даже при кратковременном приеме, высокой частоте опасных побочных эффектов, включая склонность к суициду, барбитураты со второй половины XX века быстро вытеснялись с фармацевтического рынка [12]. Тем не менее, как ни удивительно, до сих пор комбинированные препараты, содержащие барбитураты (прежде всего, фенобарбитал), хотя и в низкой концентрации, остаются в свободном доступе в России и в некоторых других странах. Это обстоятельство и зависимость от барбитуратов являются определенной социальной проблемой, а использование содержащих фенобарбитал препаратов и в наше время достаточно часто приводит к опасным для жизни отравлениям [13]. Барбитураты не упоминаются среди снотворных средств, рекомендуемых для лечения инсомнии [10, 11, 14], и их назначение не может считаться обоснованным.

Бензодиазепины. Появившиеся в середине 50-х годов прошлого столетия психоактивные вещества, влияющие, как и барбитураты, на ГАМКергическую систему, «унаследовали» от барбитуратов основные риски, хотя и значительно менее выраженные: возможность достаточно быстрого формирования аддикции, большое число побочных эффектов (в том числе вероятность индукции и усиления апноэ сна), опасные токсические эффекты при передозировке, наличие синдрома отмены. Следует учитывать, что в качестве снотворных рекомендуются преимущественно

бензодиазепины с коротким периодом полувыведения (триазолам, темазепам) [11], не представленные в Государственном реестре лекарственных средств России (в России разрешен к использованию только мидазолам, применяемый исключительно в анестезиологии). Прием в качестве гипнотиков бензодиазепинов средней продолжительности и длительного действия (таких, как диазепам, феназепам, нитразепам, клоназепам и др.) нередко сопровождается последействием, т.е. избыточной сонливостью и снижением активного внимания на следующее утро. Кроме того, бензодиазепины существенно изменяют структуру сна, уменьшая представленность дельта-сна и быстрого сна и, соответственно, снижая субъективное и объективное качество сна [15]. Все перечисленное выше ограничивает применение при острой инсомнии зарегистрированных в России бензодиазепинов.

Z-гипнотики. Так же, как и бензодиазепины, являются агонистами $ГАМК_A$-рецепторного комплекса, но влияют только на подтип α1 субъединиц $ГАМК_A$-рецепторов и в связи с этим не обладают значимым миорелаксирующим и противосудорожным действием. Z-гипнотики (зопиклон, золпидем, залеплон, эсзопиклон), впервые синтезированные в конце 80-х и в начале 90-х годов, в настоящее время являются наиболее широко используемыми средствами с избирательным снотворным эффектом. По сравнению с бензодиазепинами Z-гипнотики имеют значительно более благоприятный терапевтический профиль, меньший аддиктивный потенциал, их прием связан с меньшим риском передозировки и формирования зависимости, они существенно не изменяют нормальную структуру сна. Как и в отношении бензодиазепинов, доступ к таким эффективным Z-гипнотикам, как зопиклон и золпидем, значительно ограничен внесением их в список сильнодействующих психотропных средств, для приобретения которых необходимы специальные рецепты, имеющиеся не во всех лечебных учреждениях. Эсзопиклон в России не зарегистрирован.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [16] оценивалось влияние золпидема на характеристики сна при кратковременной стресс-индуцированной инсомнии у 136 пациентов. По сравнению с плацебо золпидем продемонстрировал значительное уменьшение латентности сна, увеличение общей продолжительности сна и улучшение его качества по субъективной оценке. Профиль побочных эффектов золпидема не отличался от плацебо.

В целом возможность применения Z-гипнотиков при острой инсомнии заслуживает внимания с учетом выраженности снотворного эффекта при дозах, не связанных с риском существенных побочных эффектов. Кратковременный прием практически исключает формирование зависимости, хотя нельзя отрицать возможность последействия с дневной сонливостью и риском вождения, возможность падения и переломов у пожилых людей [17] и даже такие экзотические симптомы, как сомнамбулизм и нарушение пищевого поведения во сне [18]. Проблемой является низкая доступность Z-гипнотиков (за исключением залеплона, который обладает очень короткой продолжительностью действия и не всегда применим при сочетании пре- и интрасомнических нарушений) при высокой потребности в коррекции острой инсомнии.

Антидепрессанты со снотворным эффектом. Применение антидепрессантов целесообразно при депрессивных расстройствах, сопровождающихся инсомнией. Известно, что снотворный эффект после приема некоторых антидепрессантов, обладающих седативным эффектом, развивается при значительно меньших дозах, чем те, что необходимы для полного эффекта в отношении депрессии. Этот факт создает предпосылки для применения антидепрессантов в качестве собственно снотворных средств при отсутствии признаков депрессии. Стабильным снотворным действием обладает небольшое число антидепрессантов, в том числе давно применяемые трициклические антидепрессанты (амитриптилин, доксепин) и более современные препараты разных групп, среди которых можно выделить тразодон, миртазапин и миансерин. При назначении трициклических антидепрессантов, прежде всего амитриптилина, следует принимать во внимание выраженность М-холинолитического и α-адренергического эффекта, возможность кардиотоксического и аритмогенного воздействия. Доксепин, обладающий более благоприятным профилем безопасности и рекомендуемый Американской академией медицины сна в малых дозах в качестве снотворного средства [11, 14], в настоящее время в России не разрешен к применению.

Большинство антидепрессантов при применении в терапевтических дозах имеют достаточно широкий спектр побочных эффектов, и их назначение должно проходить под тщательным врачебным контролем. Обсуждается возможность [19—21] применения в малых дозах при транзиторной инсомнии прежде всего таких препаратов, входящих в эту группу, как тразодон и миртазапин.

Мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов. Синтетические аналоги гормона мелатонина, выделяемого эпифизом и принимающего непосредственное участие в регуляции циркадианного ритма, соответственно, широко применяются при циркадианных нарушениях сна и бодрствования. Препараты мелатонина, например меларитм (ФП «Оболенское»), при хронической инсомнии преимущественно применяются у пожилых людей, что теоретически основывается на подтвержденном эффекте возрастного снижения секреции эндогенного мелатонина [22]. Поскольку прием препаратов мелатонина не связан

со значимыми и опасными побочными эффектами, а также вероятностью аддикции, широко практикуется их безрецептурный отпуск. В то же время клинические данные о влиянии экзогенного мелатонина на засыпание и поддержание непрерывного сна при разных формах инсомнии противоречивы [23, 24], и в целом их снотворный эффект выражен слабо.

Это же касается и агонистов мелатониновых рецепторов: рамелтеона (не зарегистрирован в России) и агомелатина — эти препараты обладают слабым улучшающим сон действием [25], и их применение может быть оправданно при хронической инсомнии, но не при острой [26].

Антигистаминные препараты с центральным эффектом. Применяемые с 40-х годов XX века препараты, влияющие на H1-рецепторы гистамина, прежде всего дифенгидрамин и доксиламин, относятся к первому поколению антигистаминных средств. Снотворный эффект этих препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, первоначально рассматривался как побочный и лишь впоследствии послужил основанием для использования этих препаратов в качестве снотворных. До сих пор в некоторых клинических руководствах антигистаминные препараты рекомендуются при нарушениях сна на фоне аллергических заболеваний и острых респираторных инфекций. Важным преимуществом дифенгидрамина и доксиламина, выделяющего их среди всех лекарственных препаратов со снотворным эффектом, является возможность их применения при беременности. Так, доксиламин часто используется в качестве компонента лечения раннего токсикоза беременных [27].

Антигистаминные препараты центрального действия обладают М-холинолитическим эффектом, и их прием противопоказан при закрытоугольной глаукоме и аденоме простаты со склонностью к задержке мочи. С этим фактором связаны такие побочные эффекты, как тахикардия, сухость во рту, запоры и нарушение аккомодации. В то же время вероятность возникновения этих явлений на фоне приема терапевтических доз невысока, и препараты не представляют опасности; наиболее часто применяемый в качестве снотворного доксиламин обладает благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью [28]. Являясь дозозависимыми, М-холинолитические эффекты в определенной степени могут служить защитой от увеличения дозировки средства на фоне быстро возникающей толерантности и уменьшения снотворного действия при регулярном приеме антигистаминных препаратов [29]. В большинстве стран дифенгидрамин и доксиламин находятся в безрецептурном доступе [30].

Число исследований эффективности доксиламина при инсомнии невелико. Результаты рандомизированного клинического исследования [31], изучающего применение доксиламина в сочетании с анальгетиком в послеоперационном периоде, показали положительное влияние препарата на субъективные характеристики сна при наличии и при отсутствии болевого синдрома. В многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании препаратов доксиламина при кратковременной (острой) инсомнии [32] у 55 (91,7%) из 60 пациентов после 7—10 сут применения доксиламина 15 мг был достигнут полный или частичный клинический эффект с нормализацией или улучшением субъективных параметров качества сна и дневной активности: индекса тяжести инсомнии, качества сна по Питтсбургской шкале и дневной активности по шкале сонливости Эпворта. У отечественного препарата доксиламина реслип (ФП «Оболенское») отмечена оптимальная клиническая эффективность (29 из 30 пациентов) с отсутствием побочных эффектов, требующих отмены препарата.

Учитывая выраженный снотворный эффект антигистаминных препаратов первого поколения и их высокую доступность, их применение для устранения симптоматики острой инсомнии представляется целесообразным, хотя требуются более масштабные и доказательные исследования.

Растительные средства. Среди источников растительного сырья для лечения инсомнии можно рассматривать только одно растение — *Valeriana officinalis L*. Все остальные применяемые с этой целью растения не изучены, и их использование никак не обосновано. Корень валерианы используется при лечении бессонницы более 1000 лет, но до сих пор не выяснено, какой его компонент обладает седативными свойствами. Плацебо-контролируемые исследования [33] препаратов валерианы не выявили достоверного влияния на объективные параметры сна: при разовом приеме эффекты валерианы и плацебо не отличались. Клинические наблюдения подтверждают, что препараты валерианы не оказывают быстрого снотворного эффекта, поэтому их применение при острой инсомнии не обосновано.

Психотерапевтическая коррекция

Рассматривая возникновение бессонницы на фоне острого стресса как дезадаптивную реакцию, следует уже в начальном периоде воздействия стресс-фактора и появления нарушений сна рассмотреть психологические методики, направленные на формирование устойчивости к стрессу и снятию его негативного влияния на физиологические функции организма. В этом плане заслуживают внимания навыки стрессоустойчивости, концентрированно изложенные в рамках диалектико-бихевиоральной терапии (ДБТ) — направления третьей волны КБТ, первоначально созданной для коррекции проявлений пограничного расстройства личности, но в последующем нашедшей применение при других психиче-

ских расстройствах [34, 35]. Повышение толерантности к стрессу может предотвратить появление острой инсомнии или сделать ее проявления минимальными, т.е., по сути, является этиологической терапией.

Применение методов первой и второй волны КБТ, включая терапию контроля стимула, ограничение сна, когнитивную терапию и др., может рассматриваться уже после начала формирования механизмов, закрепляющих бессонницу, и при неэффективности фармакотерапии. Традиционная КБТ инсомнии обычно включает 6—8 еженедельных часовых сессий, в процессе которых проводится последовательная коррекция дисфункциональных мыслей, убеждений и моделей поведения в отношении сна. Этот метод используется преимущественно при хронической инсомнии и доказал свою эффективность как в отношении так называемой первичной инсомнии, так и инсомнии на фоне психических, соматических расстройств и приема лекарств [36]. Возможность применения традиционной КБТ при острой инсомнии ограничена в связи с быстрой динамикой, связанной с нарушениями сна симптоматики на фоне стресса и возможностью подключения закрепляющих инсомнию факторов уже на раннем этапе, когда влияние методик КБТ еще не проявилось. С другой стороны, нестойкие нарушения сна при острой инсомнии могут легче подвергнуться коррекции, чем при устойчивой хронической инсомнии, особенно отягощенной длительным применением гипнотиков и/или депрессивным и другими психическими расстройствами. Все это, а также ограниченность ресурсов для полномасштабной КБТ инсомнии и ее затратность послужило основой для разработки ее сокращенных вариантов [37, 38].

Один из них, предложенный P. Boullin и соавт. [39] для лечения острой инсомнии, был обозначен как «одномоментная» КБТ инсомнии и исследован в рандомизированном контролируемом исследовании с включением 20 пациентов. Лечение заключалось в проведении одной сессии КБТ в течение 60—70 мин специалистом, прошедшим подготовку и имеющим опыт в области КБТ. Каждая сессия содержала информацию о физиологии сна (включая патофизиологические модели инсомнии), основы гигиены сна с оценкой гомеостатического и циркадианного механизмов и индивидуальные рекомендации по ограничению времени в постели. Также пациенты получали подробные письменные инструкции с изложением основных методик КБТ инсомнии. По индексу тяжести инсомнии до и через 1 мес после вмешательства и по индивидуальному дневнику сна проводилась оценка эффективности терапии. Полная ремиссия острой инсомнии была достигнута у 60% пациентов группы вмешательства и лишь у 15% пациентов контрольной группы. Было достигнуто статистически значимое улучшение всех параметров сна (по дневникам сна) в группе вмешательства, и подавляющему большинству не понадобилась последующая полная КБТ инсомнии.

Несмотря на то что настоящее исследование было проведено с участием небольшой группы пациентов, его результаты можно рассматривать как многообещающие, открывающие перспективы не только в психотерапии острой инсомнии, но и в общем подходе к КБТ инсомнии. Традиционная КБТ инсомнии также не утратила своего значения и может применяться на более поздней стадии, когда реально формирование хронической инсомнии и/или наблюдаются выраженные признаки других тревожно-аффективных расстройств.

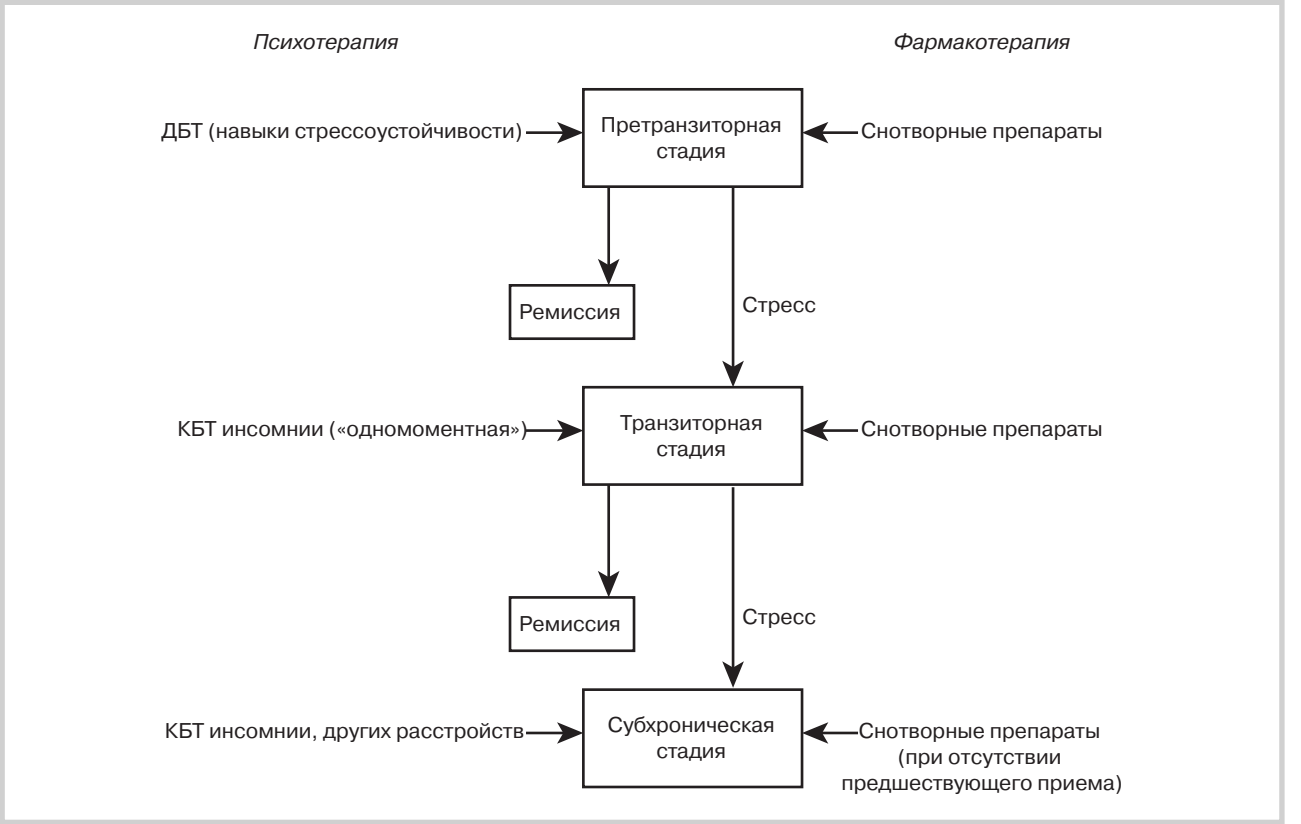
Алгоритм лечения

Приведенные выше данные дают возможность сформулировать определенную последовательность действий врача при работе с пациентом с острой инсомнией **(см. рисунок)**. Удобным представляется предложенное J. Ellis и соавт. [8] разделение острой инсомнии на 3 стадии по времени: 1) претранзиторную — от 3 сут до 2 нед; 2) транзиторную — от 2 нед до 1 мес; 3) субхроническую — от 1 до 3 мес. Использование этих стадий позволяет дифференцированно подойти к тем или иным фармакологическим или психотерапевтическим вмешательствам.

На первом, претранзиторном этапе, до 2 нед от появления нарушения сна на фоне стресса целесообразно использование навыков стрессоустойчивости в рамках ДБТ в сочетании с фармакотерапией — применением снотворных средств. Среди снотворных предпочтение следует отдавать антигистаминным препаратам центрального действия, таким как доксиламин (реслип), Z-гипнотикам либо бензодиазепинам с коротким периодом полувыведения. Короткий курс бензодиазепинов в качестве анксиолитиков может быть целесообразен при выраженном тревожном аффекте. Решающим фактором выбора может стать доступность препарата: устранить нарушения сна следует быстро, предупреждая формирование факторов, поддерживающих инсомнию.

В период транзиторной инсомнии от 2 до 4 нед возможно продолжение фармакотерапии снотворными препаратами, особенно при сохранении влияния стрессового фактора, а в случае подключения факторов формирования хронической инсомнии — добавление КБТ инсомнии. КБТ может носить «одномоментный» характер для терапии острой инсомнии, но если при этом манифестируют другие тревожно-аффективные расстройства, она может быть направлена также и на них.

При субхронической инсомнии, более чем через месяц после появления бессонницы, ее патофизиологические механизмы, как правило, существенно не отличаются от свойственных хронической инсомнии. Ведущую роль в лечении должна играть КБТ инсомнии. Применение снотворных препаратов возможно



Алгоритм лечения острой инсомнии.
Acute insomnia treatment algorithm.

в тех случаях, когда пациент впервые обращается за помощью уже в этой фазе, преимущественно на фоне продолжающегося стресса. Если стрессовая ситуация купирована, но сформированы дисфункциональные убеждения и модели поведения в отношении бессонницы — следует обратить внимание на их коррекцию.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «Фармацевтическое предприятие “Оболенское”» (*Россия*).

The work was supported by CJSC «Pharmaceutical company Obolenskoe» (*Russia*)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Классификация нарушений сна (российский вариант Международной классификации нарушений сна). Ссылка активна на 15.02.19. Classification of sleep disorders. International classification of sleep disorders, Russian variant (In Russ.). http://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/klassifikatsiya-narusheniy-sna/
4. Spielman AJ, Saskin P, Thorpy MJ. Treatment of Chronic Insomnia by Restriction of Time in Bed. *Sleep*. 1987;10(1):45-56. https://doi.org/10.1093/sleep/10.1.45
5. Ellis J, Perlis M, Neale L, Espie C, Bastien C. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(10):1278-1285. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.001
6. *The Gallup Organization*. *The Gallup study of sleeping habits*. Princeton, NJ: The Gallup Organization; 1979.
7. Healy ES, Kales A, Monroe LJ, Bixler EO, Chamberlin K, Soldatos CR. Onset of insomnia: Role of life-stress events. *Psychosomatic Medicine*. 1981;43:439-451. https://doi.org/10.1097/00006842-198110000-00007
8. Ellis JG, Gehrman P, Espie CA, Riemann D, Perlis ML. Acute insomnia: Current conceptualizations and future directions. *Sleep Medicine Reviews*. 2012;16(1):5-14. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.02.002
9. Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The Natural History of Insomnia: Acute Insomnia and First-onset Depression. *Sleep*. 2014;37(1):97-106. https://doi.org/10.5665/sleep.3316
10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 2017;26(6):675-700. https://doi.org/10.1111/jsr.12594

11. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2017;13(02):307-349. https://doi.org/10.5664/jcsm.6470

12. Sellers EM, Hoornweg K, Busto UE, Romach MK. Risk of drug dependence and abuse posed by barbiturate-containing analgesics. *Can J Clin Pharmacol.* 1999;6:18-25.

13. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Коваленко А.Л., Батоцыренов Б.В., Глушков С.И., Прокопович Г.А., Антонова А.М., Шестова Г.В., Ипполитова А.А. Особенности клинической картины острых отравлений производными барбитуровой кислоты и их терапии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Успехи геронтологии.* 2018;31(2):239-245.
Livanov GA, Lodyagin AN, Kovalenko AL, Batotsyrenov BV, Glushkov SI, Prokopovich GA, Antonova AM, Shestova GV, Ippolitova AA. Peculiarities of barbituric acid derivatives acute poisoning clinical picture in patients of elderly and senile age and their therapy. *Adv Gerontol.* 2018;31(2):239-245. (In Russ.).

14. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacological Reviews.* 2018;70(2):197-245. https://doi.org/10.1124/pr.117.014381

15. Manconi M, Ferri R, Miano S, Maestri M, Bottasini V, Zucconi M, Ferini-Strambi L. Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clinical Neurophysiology.* 2017;128(6):875-881. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.03.009

16. Dockhorn RJ, Dockhorn DW. Zolpidem in the Treatment of Short-Term Insomnia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. Clinical *Neuropharmacology.* 1996;19(4):333-340. https://doi.org/10.1097/00002826-199619040-00006

17. Gunja N. In the Zzz Zone: The Effects of Z-Drugs on Human Performance and Driving. *Journal of Medical Toxicology.* 2013;9(2):163-171. https://doi.org/10.1007/s13181-013-0294-y

18. Dolder CR, Nelson MH. Hypnosedative-Induced Complex Behaviours. *CNS Drugs.* 2008;22(12):1021-1036. https://doi.org/10.2165/0023210-200822120-00005

19. Bon OL. Low-dose Trazodone Effective in Insomnia. *Pharmacopsychiatry.* 2005;38(5):226-226. https://doi.org/10.1055/s-2005-873160

20. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology.* 2017;31(3): 327-337. https://doi.org/10.1177/0269881116681399

21. Kamphuis J, Taxis K, Schuiling-Veninga CCM, Bruggeman R, Lancel M. Off-Label Prescriptions of Low-Dose Quetiapine and Mirtazapine for Insomnia in The Netherlands. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2015; 35(4):468-470. https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000000338

22. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2012;13(6):895-905. https://doi.org/10.1517/14656566.2012.667076

23. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2005;9(1):41-50. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004

24. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Vohra S, Klassen TP, Baker G. Efficacy and Safety of Exogenous Melatonin for Secondary Sleep Disorders and Sleep Disorders Accompanying Sleep Restriction: Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology.* 2006;107(5):1162. https://doi.org/10.1097/01.aog.0000209477.99684.35

25. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine.* 2014;15(4):385-392. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.788

26. Laudon M, Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2014;15(9):15924-15950. https://doi.org/10.3390/ijms150915924

27. Slaughter SR, Hearns-Stokes R, van der Vlugt T, Joffe HV. FDA Approval of Doxylamine—Pyridoxine Therapy for Use in Pregnancy. *New England Journal of Medicine.* 2014;370(12):1081-1083. https://doi.org/10.1056/nejmp1316042

28. Стрыгин К.Н. Нарушения сна при остром и хроническом стрессе: протективная роль снотворных препаратов. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;22:16-21.
Strygin KN. Sleep disorders upon acute and chronic stress: a protective role of hypnotics. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2014;22:16-21. (In Russ.).

29. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *Journal of the American Pharmacists Association.* 2012;52(6):210-219. https://doi.org/10.1331/japha.2012.12051

30. Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia. *The Primary Care Companion For CNS Disorders.* 2015;17(6):10.4088/PCC.15r01798. https://doi.org/10 .4088/pcc.15r01798

31. Smith GM, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 1985;37(5):549-557.

32. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии, многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(4-2):56-59.
Melnikov AYu, Lavrik SYu, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YaA, Zakharov AV. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(4-2):56-59. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59

33. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical Evaluation of the Effect of Valerian Extract on Sleep Structure and Sleep Quality. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33(2):47-53. https://doi.org/10.1055/s-2000-7972

34. O'Connell B, Dowling M. Dialectical behaviour therapy (DBT) in the treatment of borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing.* 2013;21(6):518-525. https://doi.org/10.1111/jpm.12116

35. Linehan MM. *DBT Skills Training Manual.* New York: Second edition; 2015.

36. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(3):191. https://doi.org/10.7326/m14-2841

37. Edinger JD, Sampson WS. A Primary Care «Friendly» Cognitive Behavioral Insomnia Therapy. *Sleep.* 2003;26(2):177-182. https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.177

38. Germain A, Buysse DJ. Brief Behavioral Treatment of Insomnia. *Behavioral Treatments for Sleep Disorders.* 2011;15:143-150. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-381522-4.00015-8

39. Boullin P, Ellwood C, Ellis J. Group vs. Individual Treatment for Acute Insomnia: A Pilot Study Evaluating a «One-Shot» Treatment Strategy. *Brain Sciences.* 2016;7(12):1. https://doi.org/10.3390/brainsci7010001

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 36-43
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904236

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 36-43
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904236

Использование электронных гаджетов вечером и ночью как поведенческий фактор жалоб на нарушения сна

© Е.И. РАССКАЗОВА

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение связи использования электронных гаджетов вечером и ночью с жалобами на нарушения сна. **Материал и методы.** Обследованы 203 взрослых пациентов, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 100 респондентов без диагностированных нарушений сна, заполнявших опросник «Индекс тяжести инсомнии», шкалу поведенческих факторов нарушений сна, госпитальную шкалу тревоги и депрессии. Во 2-ю группу включили 103 пациента с эффективностью сна не менее 85%, заполнявших перечисленные методики, а также шкалу дисфункциональных убеждений о сне, Эпвортскую шкалу сонливости, шкалу мыслей перед сном Глазго, анкету субъективной уязвимости сна к различным факторам. **Результаты и заключение.** Использование гаджетов вечером и ночью характерно для более 60% респондентов и сопряжено с худшим субъективным качеством сна, его более низкой продолжительностью и эффективностью, большей сонливостью днем и ощущением «нехватки» сна (r=0,21—0,39, p<0,05). Связь использования гаджетов с худшим качеством сна и сонливостью не объясняется тревогой, депрессией, выраженностью дисфункциональных убеждений о сне и руминациями перед сном (β=0,24, p<0,01, ΔR^2=5,2% и β=0,24, p<0,01, ΔR^2=5,0% соответственно), но ослабевает до уровня тенденции после статистического контроля общей регулярности в соблюдении режима сна. Связь использования гаджетов с меньшей продолжительностью сна (β= –0,21, p<0,05, ΔR^2=4,0%) и ощущением «нехватки» сна (β=0,24, p<0,05, ΔR^2=4,6%) не зависит ни от психологических, ни от других поведенческих факторов нарушений сна. Таким образом, в целом использование электронных гаджетов вечером и ночью выступает самостоятельным предиктором меньшей продолжительности сна, худшей его эффективности, ощущения «нехватки» сна, а в составе общего нарушения режима сна — как предиктор худшего качества сна и сонливости.

***Ключевые слова**: сон, психология сна, инсомния, сонливость, использование электронных гаджетов, поведенческие факторы нарушений сна.*

Сведения об авторах:
Рассказова Е.И. — e-mail: e.i.rasskazova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9648-5238

Как цитировать:
Рассказова Е.И. Использование электронных гаджетов вечером и ночью как поведенческий фактор жалоб на нарушения сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):36-43. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904236

Use of electronic devices during the evenings and nights as a behavioral factor of complaints on sleep disturbances

© E.I. RASSKAZOVA

Lomonosov Moscow State University, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To study the relationship between the use of electronic devices in the evenings and at nights and complaints on sleep disturbances. **Material and methods**. Two hundreds and three adults were studied. A sample was divided into two groups. Group 1 included 100 respondents without diagnosed sleep disorders who completed the Insomnia Severity Index, the Behavioral Factors of Sleep Disorders Scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale. Group 2 included 103 adults with at least 85% of sleep efficiency completed the above methods, as well as the Dysfunctional Beliefs about Sleep Scale, the Epworth Sleepiness Scale, the Glasgow Content of Thoughts Inventory, the Checklist of Subjective Reasons of Sleep Disturbances. **Results and conclusion.** The use of devices in the evenings and at nights was typical for more than 60% of the subjects and was associated with a worse subjective quality of sleep, its lower duration and efficiency, greater sleepiness and a feeling of «lack of sleep» (r=0.21—0.39, p<0.05). The relationship between the use of devices, worse sleep quality and sleepiness was not explained by anxiety, depression, dysfunctional beliefs about sleep and ruminations before sleep (β=0.24, p<0.01, ΔR^2=5.2% и β=0.24, p<0.01, ΔR^2=5.0%, respectively), but became marginally significant after adjusting for general regularity in bedtime and awake. The relationship between

Автор, ответственный за переписку: Рассказова Елена Игоревна — e-mail: e.i.rasskazova@gmail.com

Corresponding author: Rasskazova E.I. — e-mail: e.i.rasskazova@gmail.com

the use of devices, shorter duration of sleep (β= –0.21, p<0.05, ΔR^2=4.0%) and feeling of «lack of sleep» (β=0.24, p<0.05, ΔR^2=4.6%) didn't depend on any psychological or other behavioral factors of sleep disorders. In general, the use of electronic devices in the evenings and at nights is an independent predictor of shorter sleep duration, worse sleep efficiency, a feeling of «lack of sleep», and as part of a general poor sleep hygiene as a predictor of worse sleep quality and sleepiness.

***Keywords**: sleep, sleep psychology, insomnia, sleepiness, use of electronic devices, behavioral factors of sleep disorders.*

Information about the authors:
Rasskazova E.I. — e-mail: e.i.rasskazova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9648-5238

To cite this article:
Rasskazova EI. Use of electronic devices during evenings and nights as a behavioral factor of complaints on sleep disturbances. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):36-43. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904236

Всеохватывающее распространение информационно-коммуникационных технологий в современном мире давно заинтересовало специалистов своими возможными социальными [1] и психологическими последствиями [2], позволив некоторым исследователям даже использовать термин «психотехнологии», имея в виду влияние информационно-коммуникационных технологий на психику человека [3]. Популяционные данные о пользовательской активности, особенно подростков [4], таковы, что часть (и часто основная часть) этой активности неизбежно приходится на вечернее и ночное время. Как следствие, использование электронных гаджетов должно рассматриваться как бихевиоральный фактор в структуре других нарушений гигиены сна и поведения по регуляции цикла сна и бодрствования.

Исследование влияния электронных гаджетов на сон человека в норме и патологии оправданно требует не только доказательства распространенности этой формы поведения и ее связи с нарушениями сна, но и сравнения этого поведения с другими, выявленными ранее психологическими и бихевиоральными факторами, участвующими в развитии и хронификации нарушений сна.

К числу хорошо изученных психологических факторов, сопряженных как с риском развития инсомнии, так и ее хронификацией [5], а также жалобами на нарушения сна в норме [6], относятся тревога и депрессия [7]. «Порочный» круг тревоги рассматривается как один из механизмов хронификации нарушений сна, тесно связанный с гипертрофированным вниманием ко сну и усилиями по его регуляции [8, 9]. В одном из распространенных вариантов когнитивных моделей инсомнии [10] тревожные ожидания в отношении сна способствуют его ухудшению за счет усиления психофизиологического возбуждения и провокации руминаций, мыслительной активности перед сном.

С позиций психологии телесности [11] чрезмерное внимание и усилия, сопряженные с тревогой, определяются системой социокультурных представлений и требований, наделяющих симптомы нарушения сна для пациентов особым личностным смыслом. На уровне личности эта система социокультурных представлений воплощается в когнитивных убеждениях о сне, причинах его нарушений и нормативных стратегиях совладания с нарушениями сна, часть из которых парадоксальным образом связана с хронификацией нарушений, а не улучшением состояния [12]. Например, намерения и попытки заставить себя заснуть, которые кажутся пациентам естественными стратегиями совладания с нарушениями сна, в действительно сопряжены с его дальнейшей фрагментацией даже у хорошо спящих людей [13].

Даже ранние исследования нарушений сна указывали на важность учета поведения по организации и регуляции сна, включая поддержание его режима и окружающих условий [14], а в рамках когнитивного подхода к инсомнии эти факторы стали рассматриваться как одни из ключевых мишеней психологических интервенций [8]. Во многом этому способствовали эмпирические исследования [15, 16], результаты которых подтвердили эффективность терапии контроля стимулов и ограничения сна в лечении инсомнии. В когнитивной модели Э. Харвей в качестве отдельного бихевиорального фактора хронификации инсомнии выделяется самоограничительное поведение [8] как сужение круга деятельности днем и «щадящее» поведение в ответ на нарушения сна, связанное с ухудшением объективного качества сна при инсомнии [11]. Значительно менее исследована такая форма поведения, как отказ от психологических и поведенческих методов интервенции в пользу исключительно приема снотворных, негативно влияющая на нарушения сна за счет формирования представления о своей неспособности контролировать сон без лекарств [12]. Отдельный интерес представляет формирование так называемого ритуала сна — последовательности действий по подготовке ко сну. Хотя ритуал сна нередко рекомендуется пациентам как психотерапевтическая техника [17], его влияние на сон «двояко» [11]: нередко он связан не со снижением, а с повышением тревоги и трансформацией ритуала в стереотипное напряженное повторение неэф-

фективных действий, что приводит к дальнейшему ухудшению сна.

В этом контексте активная деятельность при помощи компьютера, планшета, смартфона или мобильного телефона вечером и ночью, будучи явно связана с режимом сна и его возможными нарушениями, является лишь одним из бихевиоральных факторов, а вопрос о том, насколько этот фактор важен в сравнении с другими, остается открытым.

Цель работы — исследование связи использования электронных гаджетов вечером и ночью с жалобами на нарушения сна. Поскольку к настоящему времени не предложено стандартизованного инструмента диагностики поведенческих факторов нарушений сна, предварительной задачей исследования была разработка и оценка согласованности, структуры и факторной валидности шкалы поведенческих факторов нарушений сна. Выдвигались следующие гипотезы:

1. Использование электронных гаджетов допоздна, ночью и при ночных пробуждениях является распространенной формой поведения у людей, не имеющих диагностированных нарушений сна и не обращавшихся за помощью по поводу нарушений сна, и сопряжено с большей выраженностью нарушений сна, дневной сонливости и меньшей эффективностью сна.

2. Связи использования электронных гаджетов с нарушениями сна и сонливостью не объясняются психологическими факторами риска развития и хронификации нарушений сна: дисфункциональными представлениями о сне и его уязвимости к действию различных факторов, руминациями перед сном, тревогой, депрессией.

3. Связи использования электронных гаджетов с нарушениями сна и сонливостью не объясняются другими поведенческими факторами: другими нарушениями гигиены сна, наличием ритуала сна, самоограничительным поведением и др. Проверка последней гипотезы затрудняется тем, что некоторые признанные поведенческие факторы нарушений сна обязательно являются вторичной реакцией на эти нарушения (например, лежание в кровати без сна более 30 мин без вставания свидетельствует не только о нарушении контроля стимулов, но и, собственно, о нарушении сна; то же касается самоограничительного поведения и приема лекарственных и нелекарственных снотворных препаратов). В связи с этим основной этап проверки гипотезы включал формы поведения, которые могут быть и у лиц без нарушений сна (нарушение гигиены сна, ритуал сна), и лишь затем проводился статистический контроль других поведенческих факторов.

Материал и методы

Были обследованы 203 пациента, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 100 респондентов (18 мужчин и 82 женщины) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст 24,88±4,06 года), принимавших участие в онлайн-исследовании пользовательской активности[1]. Они заполняли следующие шкалы:

1. Индекс тяжести инсомнии [11, 12] — скрининговую шкалу оценки нарушений сна инсомнического типа.

2. Шкалу поведенческих факторов нарушений сна, разработанную в рамках настоящего исследования (данные апробации представлены ниже) и включившую 16 вопросов, оцениваемым по шкале Лайкерта от 1 до 4 баллов: 1 — «Никогда или почти никогда (0—1 сут в неделю)», 2 — «Редко (2—3 сут в неделю)», 3 — «Иногда (4—5 сут в неделю)», 4 — «Часто/всегда (6—7 сут в неделю)»). Первые 3 пункта шкалы описывают три ключевых поведенческих феномена, сопряженных с регуляцией сна: соблюдение гигиены сна («Я ложусь и встаю в одно и то же время каждый день»), соблюдение правила контроля стимулов («Я лежу в кровати без сна более 30 мин, но не встаю)»), наличие ритуала сна («Я делаю несколько вещей вечером специально, чтобы подготовиться ко сну, например пью теплое молоко, гуляю и т.п.)»). Остальные пункты (полный список представлен в **таблице**) описывают использование лекарственных и нелекарственных препаратов как снотворных (2 пункта), нарушение гигиены сна вечером (3 пункта), щадящее и самоограничительное поведение (3 пункта), руминации по поводу сна днем (2 пункта), использование электронных гаджетов допоздна или при ночных пробуждениях (3 пункта).

3. Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [18, 19] — скрининговую методику диагностики признаков тревоги и депрессии.

Во 2-ю группу включили 103 жителей Москвы и Московской области, принимавших участие в очном исследовании психологических и поведенческих факторов нарушений сна. *Критериями исключения были*: возраст менее 17 и старше 50 лет, эффективность сна, по данным интервью, менее 85%, наличие острых или хронических нарушений сна, обращение в сомнологические центры или к неврологу по поводу нарушений сна, психические заболевания. В начале исследования пациентам задавался вопрос: «Есть ли у Вас нарушения сна?»: 42 (34,4%) ответили утвердительно, остальные — отрицательно. Затем пациенты отвечали на вопросы об их типичной ночи (время укладывания, длительность засыпания, количество и средняя длительность ночных пробуждений, время пробуждения и вставания), а также оценивали количество часов сна, необходимое, с их точки зрения, чтобы им высыпаться и хорошо себя чувствовать, и свою среднюю продолжительность сна за ночь. По

[1]Автор благодарит С.А. Кирсанову за включение посвященных сну методик в сбор данных в рамках своей магистерской диссертации.

Иерархический регрессионный анализ роли использования гаджетов среди других психологических и поведенческих факторов нарушений сна у пациентов 2-й группы (*n*=103)

Hierarchical regression analysis of the role of electronic devices use comparing to other psychological and behavioral factors of sleep disturbances (sample 2, *n*=103)

Независимые переменные и коэффициент детерминации на разных шагах иерархического регрессионного анализа	Индекс тяжести инсомнии	Субъективная депривация сна	Сонливость	Время сна	Эффективность сна
Простая регрессия					
использование электронных гаджетов	β=0,32**	β=0,39**	β=0,28**	β= –0,27**	β= –0,29**
ΔR^2, %	10,4**	15,5**	7,8**	7,7**	8,4**
Второй шаг					
использование электронных гаджетов	β=0,24**	β=0,41**	β=0,24*	β= –0,23*	β= –0,19*
дисфункциональные убеждения	β=0,15	β=0,11	β= –0,02	β=0,00	β= –0,08
уязвимость сна	β= –0,01	β= –0,05	β=0,20	β=0,16	β= –0,12
мысли перед сном	β=0,44**	β=0,20	β= –0,02	β= –0,19	β= –0,26*
тревога	β= –0,17	β= –0,24	β=0,01	β= –0,10	β=0,03
депрессия	β=0,27**	β=0,24*	β=0,14	β=0,08	β= –0,22*
ΔR^2 после добавления переменной гаджетов к другим переменным второго шага, %	5,2**	14,8**	5,0*	4,7*	3,3*
Третий шаг					
использование электронных гаджетов	β=0,14#	β=0,27**	β=0,19#	β= –0,21*	β= –0,19*
регулярность режима сна	β= –0,30**	—	β= –0,22*	—	—
ритуал сна	—	β= –0,25**	—	—	—
нарушение гигиены сна вечером	—	β=0,12	—	β= –0,31**	—
ΔR^2 после добавления переменной гаджетов к другим переменным третьего шага, %	1,8#	6,3**	3,4#	4,0*	3,4*

Примечание. # — p<0,10; * — p<0,05; ** — p<0,01.

результатам рассчитывались общее время в постели, общее время сна, эффективность сна, субъективное представление о недосыпании (рассчитывалось как субъективно «недосыпаемый» процент от «необходимого» времени сна). Из исследования исключались пациенты с эффективностью сна менее 85% (19 участников). Итоговая группа составила 103 пациента (70 мужчин и 33 женщины) в возрасте от 17 до 47 лет (средний возраст 23,81±6,68 года). Из них 26 (25,2%) предъявляли жалобы на нарушения сна, не доходившего до клинического уровня, у каждого третьего продолжительность жалоб составляла от 1 до 7 мес, у остальных — более года.

Пациенты 2-й группы заполняли те же методики, что и респонденты 1-й, а также:

1. Шкалу дифункциональных убеждений в отношении сна [11, 12] — методику диагностики когнитивных представлений о сне и его нарушениях, являющихся, согласно когнитивной модели, психологическими факторами хронификации инсомнии.

2. Эпвортскую шкалу сонливости [20] — скрининговую методику оценки сонливости.

3. Шкалу мыслей перед сном Глазго [11, 21] — методику, предложенную в когнитивной модели для оценки руминаций перед сном, связанных с повышенным психофизиологическим возбуждением и являющихся фактором риска нарушений сна.

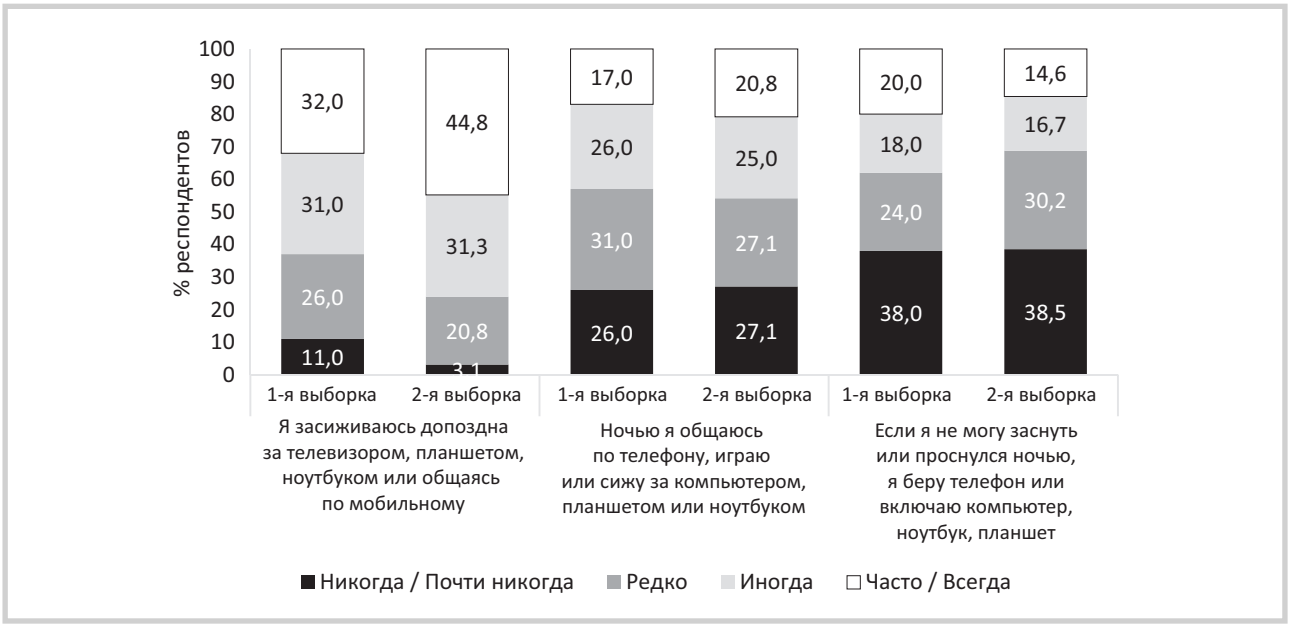
4. Анкету субъективной уязвимости сна к внешним и внутренним факторам, которая изначально была предложена как перечень субъективных причин нарушений сна для скрининговой дифференциальной диагностики [17]. Последующие работы показали, что субъективная оценка причин нарушений сна является крайне неточным основанием для дифференциальной диагностики, но может в первую очередь в норме использоваться как качественное описание [11] и как количественная мера субъективной хрупкости, уязвимости сна в целом [22]. В настоящем исследовании использовалась версия анкеты, включающая 12 причин, оцениваемых по тому, насколько они нарушают сон респондента, по шкале Лайкерта от 1 до 4 баллов («Никогда»—«Всегда»). Надежность/согласованность (α Кронбаха) анкеты в исследовании составила 0,72.

Обработка данных проводилась в программе SPSS Statistics 23.0. Методы обработки данных включали факторный, корреляционный анализ, *t*-критерий Стьюдента и иерархический регрессионный анализ. Решение об отклонении нулевой гипотезы принималось при уровне значимости p<0,05.

Результаты

Надежность/согласованность и факторная валидность шкалы поведенческих факторов нарушений сна

Факторный анализ (метод главных компонент, косоугольное вращение Oblimin) подтвердил правомерность 4-факторной структуры по 13 пунктам шка-



Распространенность использования электронных гаджетов в ночное время и при пробуждениях.
Prevalence of electronic devices use in the night time and during night awakenings.

лы, объясняющей 67,51% дисперсии ответов респондентов на эти пункты в 1-й группе и 56,76% — во 2-й. Факторная структура практически полностью соответствует теоретически заданной в методике структуре, включающей самоограничительное поведение и связанные с ним дневные руминации, «грубые» нарушения гигиены сна вечером (по типу употребления кофе, физических нагрузок), использование электронных гаджетов вечером и ночью, а также прием лекарственных и нелекарственных снотворных средств (факторные нагрузки на «свой» фактор варьируют от 0,49 до 0,85). Однако следует отметить, что если субшкалы «щадящего» поведения и использования электронных гаджетов приемлемо согласованы в обеих группах (α Кронбаха 0,60—0,72), то оценки приема лекарственных и нелекарственных средств не согласованы в одной из групп (0,83 в 1-й группе и 0,49 во 2-й группе), а признаки «грубых» нарушений гигиены сна вечером, по-видимому, являются разными, слабо связанными между собой формами поведения (0,53 и 0,34 соответственно).

По результатам корреляционного анализа, ни один из четырех выделенных паттернов поведения не повторяет друг друга и трех отдельных поведенческих феноменов (нарушение гигиены сна, ритуал сна, нарушение контроля стимулов, $r<0,57$). Тем не менее использование гаджетов вечером и ночью последовательно связано с нарушением гигиены сна (трудностями поддержания регулярного цикла сна и бодрствования) и контроля стимулов (лежанием в кровати при пробуждении без вставания), а также нарушением гигиены сна вечером, самоограничительным поведением и дневными руминациями по поводу сна ($r=0,21—0,27$, $p<0,05$). Прием же снотворных средств нередко сочетается в ритуалом сна, «щадящим» поведением и дневными руминациями ($r=0,22—0,57$, $p<0,05$).

Использование электронных гаджетов в норме

Сравнение двух групп по частоте использования гаджетов поздно вечером и ночью, а также при пробуждениях согласованно свидетельствует о крайней распространенности этого поведения **(см. рисунок)**. Так, 2 из 3 взрослых иногда или часто «засиживаются» за гаджетами допоздна, каждый 2—3-й продолжает пользоваться информационными технологиями ночью и каждый 3-й прибегает к ним при ночных пробуждениях. Иными словами, электронные гаджеты настолько прочно «встраиваются» в сон современного человека, что этот поведенческий фактор невозможно игнорировать. В обеих группах ни ответы на отдельные пункты, ни общий балл по субшкале использования электронных гаджетов не были связаны с возрастом респондентов ($p<0,10$) и не различались у мужчин и женщин.

Использование электронных гаджетов и нарушения сна

По данным опроса 1-й группы, респонденты, которые жаловались на нарушения сна, не доходящие до клинического уровня, на уровне тенденции чаще прибегали к гаджетам вечером и ночью ($t= -1,71$, $p<0,10$, $\eta=0,17$), особенно при ночных пробуждениях ($t= -1,80$, $p<0,10$, $\eta=0,18$).

В 1-й группе склонность к использованию электронных гаджетов допоздна и ночью была связана с большими субъективными нарушениями сна (r=0,22, p<0,05), но не коррелировала с тревогой и депрессией (r=0,16, p>0,10). При этом опрашиваемые с большей выраженностью субъективных нарушений сна также чаще имели признаки тревоги (r=0,32, p<0,01) и депрессии (r=0,22, p<0,05) и другие нарушения поведения, связанного со сном, кроме использования гаджетов. В частности, нарушения сна были связаны с «щадящим» поведением (r=0,56, p<0,01), приемом снотворных (r=0,50, p<0,01), ритуалом сна (r=0,30, p<0,01) и лежанием в кровати без вставания (r=0,36, p<0,01). С целью выявления специфического вклада использования гаджетов проводился иерархический регрессионный анализ, показавший, что связь использования гаджетов и нарушений сна сохраняется на уровне тенденции после статистического контроля тревоги и депрессии (на первом шаге β=0,22, p<0,05 и на втором шаге — после контроля тревоги и депрессии β=0,17, p<0,10), а также после статистического контроля регулярности режима сна, ритуала сна и нарушений гигиены сна вечером (β=0,18, p<0,06, ΔR^2=3,2%), но исчезает при учете в поведенческих реакциях, непосредственно характерных для нарушений сна — «щадящего» поведения, нарушения контроля стимулов и приема снотворных (β= –0,02, p>0,20).

У пациентов 2-й группы склонность к использованию электронных гаджетов также была связана с субъективными нарушениями сна (r=0,32, p<0,01) и, кроме того, с сильным субъективным ощущением депривации сна (r=0,39, p<0,01), сонливостью (r=0,28, p<0,01), мыслями перед сном (r=0,21, p<0,05), меньшей длительностью и эффективностью сна (r= –0,29— –0,28, p<0,01), а также более высоким уровнем тревоги (r=0,32, p<0,01), но не связаны с временем в постели, субъективной уязвимостью сна к действию различных факторов, дисфункциональными убеждениями и депрессией **(см. таблицу)**. По результатам иерархического регрессионного анализа, связи использования гаджетов с худшим субъективным качеством сна, меньшей длительностью и эффективностью сна, переживанием депривации сна, сонливостью полностью сохранялись после статистического контроля широкого круга психологических факторов — тревоги, депрессии, дисфункциональных убеждений в отношении сна, представлений об уязвимости своего сна к различным факторам, мыслей перед сном. В связи с большим количеством независимых переменных во 2-й группе, на третьем шаге регрессионного анализа психологические и поведенческие факторы включались в модели пошагово, и затем добавлялась переменная использования гаджетов. Связи использования гаджетов с более выраженным переживанием депривации, менее продолжительным и менее эффективным сном сохранялись после учета поведенческих факторов, тогда как связи с тяжестью нарушений сна и сонливости достигали уровня тенденции. Более того, связи с сонливостью (β=0,19, p<0,06, ΔR^2=3,4%), субъективной депривацией сна (β=0,24, p<0,05, ΔR^2=4,6%) и временем сна (β= –0,21, p<0,05, ΔR^2=4,0%) сохранялись даже после статистического контроля форм поведения, неразрывно связанных с нарушениями сна, — приема снотворных, «щадящего» поведения, нарушения контроля стимулов.

Обсуждение

Возможности диагностики поведенческих факторов нарушений сна. Исследование бихевиоральных факторов инсомнии и сонливости требует разработки соответствующего стандартизованного инструмента. На предварительном этапе настоящего исследования была предпринята такая попытка: шкала поведенческих факторов нарушений сна включила 16 утверждений, описывающих соблюдение режима сна, гигиены сна вечером, наличие ритуала сна, нарушение контроля стимулов, «щадящее» поведение, руминации днем, прием лекарственных и нелекарственных снотворных препаратов, использование электронных гаджетов вечером и ночью. Хотя факторная валидность была установлена в отношении четырех форм поведения (нарушение гигиены сна вечером, прием снотворных, «щадящее» поведение и использование гаджетов), достаточно согласованными следует признать лишь две последние субшкалы. Согласованность субшкалы приема снотворных была установлена лишь для одной из групп, что объясняется особенностями сбора данных: согласованность этой субшкалы выше при включении в выборку большего числа пациентов с нарушениями сна, принимающими препараты регулярно, что не контролировалось в 1-й группе. Проявления нарушений гигиены сна вечером, по всей видимости, следует рассматривать как набор индикаторов, чем как единую субшкалу. Наконец, вопросы о наличии ритуала сна, поддержании режима сна и контроле стимулов не вошли ни в одну из выделенных субшкал и должны рассматриваться отдельно.

В целом на настоящий момент шкала может использоваться как более надежная и валидная альтернатива опросу о поведении, в первую очередь в исследованиях самоорганичительного поведения, приема снотворных и использования электронных гаджетов. Задачей следующих исследований является ее расширение для формирования субшкал поддержания распорядка дня, ритуала и контроля стимулов и апробация в клинических группах.

Использование электронных гаджетов вечером и ночью и нарушения сна. Обращение к информационным технологиям, нарушающее режим сна и бодрствования, — крайне распространенный общесоци-

альный феномен. Независимо от пола и возраста, в норме поздний отход ко сну из-за гаджетов у взрослых типичен для 2 человек из 3, а каждый 3-й вовсе отказывается от ночного сна или использует их при пробуждении. Использование гаджетов связано с большими субъективными нарушениями сна (r=0,22—0,32, p<0,05) и на уровне тенденции — с прямыми жалобами на нарушения сна в настоящее время. Более того, эта форма поведения связана с большей сонливостью, представлением о «нехватке» сна (депривация сна), меньшей продолжительностью и эффективностью сна. Иными словами, первая гипотеза исследования была полностью подтверждена, что указывает на актуальность этого фактора и его участие в регуляции сна и бодрствования.

Место использования электронных гаджетов среди других психологических и поведенческих факторов нарушений сна. В полном соответствии со второй гипотезой, ни один из традиционно выделяемых психологических факторов развития и хронификации нарушений сна не объясняет связи использования электронных гаджетов с ухудшением сна и сонливостью. Следует отметить, что отсутствие связи между психологическими и поведенческими факторами регуляции сна — частый результат в исследованиях [11]. С нашей точки зрения, действия человека в отношении сна являются настолько важным предиктором его изменений, что неважно, вызваны ли они определенной системой убеждений или переживаний, или нет. Когнитивные и эмоциональные факторы выступают независимыми, самостоятельными предикторами нарушений сна и их хронификации.

Третья гипотеза исследования получила лишь частичное подтверждение. С одной стороны, использование электронных гаджетов, независимо от всех других поведенческих факторов, было связано с меньшей продолжительностью сна и субъективным ощущением его «нехватки» (депривация). С другой стороны, связь с сонливостью и субъективным качеством сна ослабевала до уровня тенденции после учета общей гигиены сна — регулярности укладывания и подъема. Это позволяет предполагать, что в отношении качества сна и сонливости использование гаджетов действует как одна из составляющих более широкого феномена — общего нарушения режима сна. Наконец, связь использования электронных гаджетов с субъективным качеством сна и эффективностью сна исчезала после статистического контроля тех форм поведения, которые характерны лишь для людей с уже начавшимися нарушениями (прием снотворных, долгое лежание в кровати без сна, «щадящее» поведение). Это «исчезновение» связи является статистическим артефактом, поскольку сами формы поведения уже содержат указание на наличие нарушений сна, в значительной мере предсказывая его качество и эффективность.

Таким образом, позднее вечернее и ночное использование гаджетов включено в систему поведенческой регуляции сна и бодрствования у более чем $^2/_3$ людей в норме, а каждый 3-й использует гаджеты при ночных пробуждениях. У людей без клинических нарушений сна эта форма поведения сопряжена с худшим субъективным качеством сна, его более низкой продолжительностью и эффективностью, большей сонливостью днем и ощущением «нехватки» сна, а также (на уровне тенденции) с более частыми жалобами на нарушения сна. Связь использования гаджетов с худшим качеством сна и сонливостью не объясняется тревогой, депрессией, выраженностью дисфункциональных убеждений о сне и руминациями перед сном, но ослабевает до уровня тенденции после статистического контроля общей регулярности в соблюдении режима сна. Связь использования гаджетов с меньшей продолжительностью сна и ощущением «нехватки» сна не зависит ни от психологических, ни от других поведенческих факторов нарушений сна. Иными словами, повсеместное обращение к информационным технологиям поздним вечером и ночью выступает самостоятельным (не сводимым к другим известным факторам) предиктором меньшей продолжительности сна, худшей его эффективности, ощущения нехватки сна. Как составляющая общего нарушения режима сна и бодрствования этот фактор связан также с худшим субъективным качеством сна и дневной сонливостью.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ, проект №17-06-00363 «Когнитивные механизмы нарушений сна и их формирование в онтогенезе».

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рейнгольд Г. *Умная толпа: новая социальная революция.* М.: Фаир-Пресс; 2006.
Reingol'd G. *Umnaya tolpa: novaya sotsial'naya revolyutsiya.* M.: Fair-Press; 2006. (In Russ.).
2. How technology changes everything (and nothing) in psychology: 2008 annual report of the APA Policy and Planning Board. *American Psychologist.* 2009;64(5):454-463.
https://doi.org/10.1037/a0015888
3. Schimmenti A, Caretti V. Psychic retreats or psychic pits? *Psychoanalitic Psychology.* 2010;27(2):115-132.
https://doi.org/10.1037/a0019414
4. Солдатова Г.У., Рассказова Е.И., Нестик Т.А. *Цифровое поколение России: компетентность и безопасность.* М.: Смысл; 2017.
Soldatova GYu, Rasskazova EI, Nestik TA. *Tsifrovoe pokolenie Rossii: kompetentnost' i bezopasnost'.* M.: Smysl; 2017. (In Russ.).

5. Koffel E, Watson D. The two-factor structure of sleep complaints and its relation to depression and anxiety. *Journal of Abnormal Psychology.* 2009;118(1):183-194. https://doi.org/10.17077/uzp9-5t86

6. Mayers AG, Grabau EAS, Campbell C, Baldwin DS. Subjective sleep, depression and anxiety: inter-relationships in a non-clinical sample. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* 2009;29:495-501. https://doi.org/10.1002/hup.1041

7. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Расстройства сна и тревога. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;35:80-88.
Poluektov MG, Pchelina PV. Rasstroistva sna i trevoga. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2017;35:80-88. (In Russ.).

8. Perlis M, Shaw PJ, Cano G, Espie CA. Models of insomnia. In: M. Kryger, T. *Ross and W. Dement (Eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine.* Elsevier Saunders: Philadelphia, PA; 2011.

9. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KMA, Macphee LM, Taylor LM. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiologic insomnia: a theoretical review. *Sleep Medicine Review.* 2006;10:215-245. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.002

10. Nelson J, Harvey AG. An exploration of pre-sleep cognitive activity in insomnia: imagery and verbal thoughts. *British Journal of Clinical Psychology.* 2003;42:271-288. https://doi.org/10.1348/01446650360703384

11. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений.* М.: Смысл; 2012.
Rasskazova EI, Tkhostov ASh. *Klinicheskaya psikhologiya sna i ego narushenii.* M.: Smysl; 2012. (In Russ.).

12. Morin CM. *Insomnia: psychological assessment and management.* N.Y.: Guilford Press; 1993.

13. Rasskazova E, Zavalko I, Tkhostov A, Dorokhov V. High intention to fall asleep causes sleep fragmentation. *Journal of Sleep Research.* 2014;23(3):295-301. https://doi.org/10.1111/jsr.12120

14. Spielman A, Caruso L, Glovinsky PA. behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinic of North America.* 1987;10:541-553. https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30532-x

15. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998—2004). *Sleep.* 2006;29(11):1398-1414. https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1398

16. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии. *Российский медицинский журнал.* 2016;7:448-452.
Poluektov MG, Pchelina PV. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmakh razvitiya i metodakh lecheniya khronicheskoi insomnii. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal.* 2016;7:448-452. (In Russ.).

17. *Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы.* Под ред. Левина Я.И. М.: Медпрактика; 2005.
Levin Ya.I., ed. *Insomniya: sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody.* M.: Medpraktika; 2005. (In Russ.).

18. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatria Scandinavia.* 1983;67:361-370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

19. Сыропятов О.Г., Дзеружинская Н.А., Астапов Ю.Н., Иванцова Г.В. *Ранняя диагностика и лечение депрессии в общей медицинской практике.* Киев: Гелариум-тест; 2003.
Syropyatov OG, Dzeruzhinskaya NA, Astapov YuN, Ivantsova GV. *Rannyaya diagnostika i lechenie depressii v obshchei meditsinskoi praktike.* Kiev: Gelarium-test; 2003. (In Russ.).

20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-545. https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540

21. Harvey K, Espie C. Development and preliminary validation of the Glasgow content of thoughts inventory (GCTI): A new measure for the assessment of pre-sleep cognitive activity. *British Journal of Clinical Psychology.* 2004;43:409-420. https://doi.org/10.1348/0144665042388900

22. Rasskazova E, Migunova Y, Tkhostov A. Illness representation in chronic insomnia: exploratory study of social and cultural beliefs in Russia. *Sleep Medicine.* 2017;40(1):223. http://www.sleep-journal.com/article/S1389-9457(17)31083-3/fulltext

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 44-49
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904244

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 44-49
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904244

Этнические особенности нарушений сна у женщин климактерического периода

© И.М. МАДАЕВА, Н.В. СЕМЕНОВА, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить особенности нарушений сна у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода. **Материал и методы.** Обследовали 542 женщин климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет: 342 — европеоидной расы (этническая группа — русские) и 200 — монголоидной расы (этническая группа — буряты). Всем женщинам были проведены осмотр акушером-гинекологом, общеклиническое обследование, анализ медицинской документации. Диагнозы инсомния и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) были поставлены согласно результатам анкетирования по специализированным сомнологическим опросникам и полисомнографическому мониторингу. **Результаты и заключение.** Частота нарушений сна составила у русских женщин в перименопаузе 61,2%, в постменопаузе — 65,5%; у буряток в перименопаузе — 63,5%, в постменопаузе — 72,9%. В структуре нарушений сна у русских в перименопаузе преобладали трудности засыпания (69,4%) и трудности утренних пробуждений (63,5%), в постменопаузе — частые ночные пробуждения (83,5%) и СОАС (48,9%). У буряток структура нарушений сна не зависела от фазы климактерия с наиболее часто встречающейся жалобой в виде частых ночных пробуждений (в перименопаузе — 69,5%, в постменопаузе — 76,9%). Межэтнические различия по жалобам на нарушения сна были установлены только в перименопаузе. Паттерн сна демонстрирует уменьшение показателей эффективности сна и изменение представленности фазы быстрого сна у женщин бурятской этногруппы по сравнению с представительницами русского этноса. Более того, у женщин бурятской этногруппы выше индекс апноэ/гипопноэ и ниже средняя сатурация кислорода. Таким образом, формирование нарушений сна у женщин в разных фазах климактерического периода имеет этногенетические особенности.

Ключевые слова: *сон, инсомния, апноэ, этника, перименопауза, постменопауза.*

Сведения об авторах:
Семенова Н.В. — e-mail: natkor_84@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6512-1335
Мадаева И.М. — e-mail: nightchild@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3423-7260
Колесникова Л.И. — e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; https://orcid.org/0000-0003-3354-2992

Как цитировать:
Мадаева И.М., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Этнические особенности нарушений сна у женщин климактерического периода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):44-49. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904244

Ethnic features of sleep disorders in climacteric women

© I.M. MADAEVA, N.V. SEMENOVA, L.I. KOLESNIKOVA

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the features of sleep disorders in Caucasian and Asian menopausal women. **Material and methods.** Five hundreds and forty-two menopausal women, aged 45 to 60 years, were divided into Caucasians (Russians (*n*=342)) and Asians (Buryats (*n*=200)). All women were examined by an obstetrician-gynecologist. Also, a general clinical examination and an analysis of medical documentation were conducted. Diagnoses of insomnia and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) were made according to the results of specialized somnological questionnaires and polysomnographic monitoring. **Results.** The frequency of sleep disorders in Caucasian women in perimenopause was 61.2%, in postmenopause 65.5%; in Asian women it was 63.5% in perimenopause, 72.9% in postmenopause. Difficulties in falling asleep (69.4%) and difficulties in morning awakenings (63.5%) were found in perimenopausal Caucasian women and frequent nightly awakenings (83.5%) and OSAS (48.9%) were found in postmenopausal ones. There were no differences in the structure of sleep disorders depending on the menopause phase in Asian women. The most common complaints were frequent nighttime awakenings (69.5% in perimenopause, 76.9% in postmenopause). Ethnic differences in the sleep complaints were found only in the perimenopause. The decrease in sleep efficacy and changes in the rapid eye movement sleep were found in Asian women as compared to Caucasians. Moreover, apnea-hypopnea index was higher and oxygen saturation was lower in Asian women compared to Caucasians. **Conclusion.** The formation of sleep disorders in menopausal women has ethnogenetic features.

Keywords: *sleep, insomnia, sleep apnea, ethnos, perimenopause, postmenopause.*

Автор, ответственный за переписку: Семенова Наталья Викторовна — e-mail: natkor_84@mail.ru

Corresponding author: Semenova N.V. — e-mail: natkor_84@mail.ru

Information about the authors:
Semenova N.V. — e-mail: natkor_84@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6512-1335
Madaeva I.M. — e-mail: nightchild@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3423-7260
Kolesnikova L.I. — e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru; https://orcid.org/0000-0003-3354-2992

To cite this article:
Madaeva IM, Semenova NV, Kolesnikova LI. Ethnic features of sleep disorders in climacteric women. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):44-49. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904244

Научные исследования, связанные со старением, занимают одно из ведущих мест в современной фундаментальной и клинической медицине. Определенным рубежом в инволюции организма является утрата репродуктивной функции, что может приводить к целому ряду патологических изменений со стороны многих органов и систем [1, 2]. Учитывая гормонально-метаболические изменения у женщин во время и после наступления менопаузы, частота проблем со сном в этом возрастном периоде увеличивается по сравнению с репродуктивной фазой и составляет в пременопаузе 16—42%, а в постменопаузе 35—60%, значительно снижая качество жизни женщин [3]. Выраженность негативных эффектов нарушений сна обладает высокой и стабильной индивидуальной вариабельностью, что предполагает вклад этногенетических факторов [4, 5]. Благодаря проведенным к настоящему времени сомнологическим исследованиям [6—8], доказано, что распространенность и структура нарушений сна, как и его характеристики, зависимы от этнической принадлежности. Однако исследования, посвященные особенностям течения нарушений сна и их характеристикам у женщин различных этнических групп в периоде возрастного гормонального дефицита, единичны, а результаты их являются крайне противоречивыми и неоднозначными. Так, например, в широкомасштабном, тщательно спланированном исследовании [9] принимали участие женщины в периоде менопаузы как европеоидной, так и азиатской и негроидных рас. Проведенный полисомнографический (ПСГ) мониторинг показал снижение качества и количества сна у афроамериканок в сравнении женщинами других этнических групп. Тогда как высокая эффективность сна была выявлена у женщин азиатской расы. Тем не менее результаты другого кросс-секционного исследования [10] не выявили различия в структуре сна между пожилыми женщинами — американками и афроамериканками, а выраженное снижение эффективности сна оказалось более характерным для испанок.

Следует отметить, что Восточная Сибирь характеризуется этническим разнообразием населения. Значительная часть коренного населения представлена монголоидной расой — бурятской этнической группой. Многочисленные исследования, проведенные в НЦ ПЗСРЧ [11—14], доказали существование этнических особенностей в формировании и течении ряда таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия у детей и подростков, ряда гормонзависимых состояний в гинекологической эндокринологии.

Исходя из достаточно противоречивых результатов, описанных в литературе, целью настоящего исследования явилась оценка особенностей нарушений сна у женщин европеоидной и монголоидной рас в разных фазах климактерического периода, проживающих в Восточной Сибири.

Материал и методы

Обследовали 542 женщин климактерического периода в возрасте от 45 до 60 лет: 342 — европеоидной расы (этническая группа — русские) и 200 — монголоидной расы (этническая группа — буряты). Этнические группы были сформированы с учетом генеалогического анамнеза (представители, имеющие в двух поколениях родителей одной этнической группы) и самоидентификации с учетом элементов фенотипа. Всем женщинам были проведены осмотр акушером-гинекологом, общеклиническое обследование, анализ медицинской документации. В соответствии с гинекологическим статусом пациентки были разделены на две группы: перименопаузального периода и постменопаузального периода.

Критерии включения в группу женщин в перименопаузе: возраст 45—55 лет; изменение ритма менструаций по типу олигоменореи или отсутствие менструальной функции в течение 12 мес; до данным ультразвукового исследования при оценке состояния эндометрия, нефункциональность эндометрия (несоответствие структуры и толщины эндометрия, соответствующего 1-й и 2-й фазам менструального цикла); истощение фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения в группу женщин в постменопаузе: возраст 56—60 лет; отсутствие менструальной функции более 24 мес; уровень фолликулостимулирующего гормона более 20 мЕд/мл, индекс лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормона менее 1; по данным ультразвукового обследования, тонкий нефункциональный эндометрий, М-эхо 0,3 см или меньше; отсутствие фолликулярного аппарата яичников.

Критерии включения женщин в группы с сомнологической патологией: жалобы на нарушение сна в те-

чение 6 мес и более, повторяющиеся не менее 4 ночей в неделю и чаще, в виде затрудненного засыпания (более 20 мин от момента выключения света) и частых ночных пробуждений (не менее 2—3 эпизодов за ночь) [15, 16].

Критериями исключения были: применение заместительной гормонотерапии; обострение хронических заболеваний; наличие сахарного диабета; наличие хронических нарушений сна в анамнезе; применение гипнотиков в течение последних 2 нед; «хирургическая менопауза»; «вечерний» хронотип; работа по сменам.

Анализ данных анкетирования, проведенного по опроснику оценки субъективных характеристик сна [17], выявил, что более 60% женщин в климактерическом периоде предъявляют жалобы на нарушения сна, частота которых возрастает с прогрессированием климактерия. Эта тенденция была более выражена у женщин бурятской этнической группы (72,9% у буряток против 65,5% у русских).

При обследовании использовались следующие опросники:

— модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана в модификации Е.В. Уваровой — для количественной оценки выраженности климактерического синдрома. Учитывались нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические проявления в течение суток. Легкая степень выраженности климактерического синдрома диагностировалась при общей сумме значений 12—34 балла, средняя степень — 35—58 баллов, тяжелая — более 58 баллов) [18];

— опросник оценки субъективных характеристик сна [17];

— индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index — ISI) — показатель, по которому оценивалась степень выраженности инсомнии. Норма или отсутствие инсомнии — 0—7 баллов, легкая — 7—14 баллов, умеренная степень — 15—21 балл, тяжелая — 22—28 баллов. ISI, несмотря на отсутствие валидизации в России, одобрен для использования правообладателем и широко используется в отечественной практике [19];

— анкета для скрининга апноэ во время сна для количественной оценки риска наличия синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Каждому свойственному СОАС феномену присваивалась оценка (от 1 до 3 баллов) в зависимости от степени его специфичности для этого расстройства [20].

Для верификации диагноза проводилось ПСГ-исследование по стандартной методике с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 («An Astro-Med Inc Product Group», США).

Исследование проводилось в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, июнь 1964, последний пересмотр — Сеул, октябрь 2008). Все женщины подписали информированное согласие на участие в проводимом исследовании, протокол которого был одобрен Комитетом по биомедицинской этике НЦ ПЗСРЧ (протокол №8 от 15.12.16).

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили с использованием оценки средних арифметических: среднее (*M*), среднеквадратичное отклонение (*SD*). Данные представляли в виде $M \pm SD$. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовали *t*-критерия Стьюдента. Качественные признаки представляли в виде абсолютных величин и частоты событий (процент наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия χ^2.

Результаты

При оценке тяжести климактерического синдрома на основании результатов ММИ было выявлено, что у женщин русской этнической группы с нарушениями сна в перименопаузе преобладала легкая степень выраженности климактерических расстройств, а в постменопаузе — средняя степень тяжести климактерического синдрома. Тяжелые менопаузальные расстройства наблюдались у 12 (9%) постменопаузальных женщин с нарушениями сна.

У женщин бурятской этнической группы вне зависимости от фазы климактерия преобладала легкая степень тяжести климактерического синдрома.

При детальном анализе данных анкетирования женщин русской этнической группы с нарушениями сна обнаружили, что 69,4% пациенток в перименопаузе имели жалобы на трудности засыпания (более 20 мин от момента выключения света), 56,5% — на трудности утренних пробуждений. В то время как количество пробуждений в течение ночи (2 раза и более за время ночного сна) было больше у женщин в постменопаузе, чем в группе перименопаузы: 83,5 и 56,5% соответственно ($p<0,05$) **(табл. 1)**.

При сравнении этнических групп между собой статистически значимые различия по жалобам были выявлены только в перименопаузе и заключались в большей частоте пресомнических и постсомнических расстройств у пациенток русской этнической группы, в то время как женщины бурятской этнической группы чаще имели интрасомнические расстройства и клинические проявления апноэ.

С учетом оценки субъективной тяжести инсомнии определили среднее значение ISI. Так, в группе женщин в перименопаузе ISI составило 22,8±0,69, а у женщин в постменопаузальном периоде — 25,2±0,72 ($p>0,05$), что в обоих случаях отвечало выраженным нарушениям сна. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдалась тенденция роста ISI и выраженности инсомнических рас-

Таблица 1. **Структура жалоб на нарушения сна у пациенток в различных фазах климактерического периода**
Table 1. **The structure of sleep disorders complaints in menopause**

Характеристика	Этническая группа			
	русские		бурятки	
	перименопауза (*n*=139)	постменопауза (*n*=203)	перименопауза (*n*=93)	постменопауза (*n*=107)
Характерные жалобы на нарушения сна, *n* (%)				
трудности засыпания	96 (69,4)	111 (54,9)*	47 (50,8)**	65 (60,3)
частые ночные пробуждения (более 2 раз за ночь)	79 (56,5)	170 (83,5)*	65 (69,5)**	82 (76,9)
трудности утренних пробуждений	88 (63,5)	101 (49,6)*	46 (49,1)**	56 (52,6)
ISI, *n* (%)				
0—7 баллов	54 (38,8)	70 (34,5)	34 (36,5)	29 (27,1)
8—14 баллов	21 (15,1)	32 (15,8)	16 (17,2)	23 (21,5)
15—21 балл	34 (24,5)	53 (26,1)	23 (24,8)	31 (29)
22—28 баллов	30 (21,6)	48 (23,6)	20 (21,5)	24 (22,4)
Анкета для скрининга апноэ во время сна, *n* (%)				
1—3 балла	32 (37,6)	65 (48,9)*	29 (49,1)*	38 (48,7)

Примечание. * — достоверность различий между показателями групп русских пациенток в перимено- и постменопаузе на уровне $p<0,05$; ** — достоверность различий между показателями групп русских и буряток в перименопаузе $p<0,05$.

стройств по мере прогрессирования менопаузы **(см. табл. 1)**.

По результатам исследования, женщины в периоде постменопаузы чаще предъявляли жалобы на храп и остановки дыхания во время сна (со слов окружающих), чем женщины в перименопаузе: 100 (48,9%) и 52 (37,6%) ($p<0,05$) соответственно, что было подтверждено при анкетировании.

У женщин бурятской этнической группы не было выявлено каких-либо значимых различий по структуре жалоб на нарушения сна между фазами климактерия. Наиболее часто встречающейся жалобой являлись частые ночные пробуждения: у 27 (69,5%) перименопаузальных и у 82 (76,9%) постменопаузальных женщин. Среднее значение ISI в группе женщин в перименопаузе составило 22,1±0,31, в постменопаузе — 24,3±0,29 ($p>0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна.

Результаты проведенного для верификации диагноза СОАС ПСГ-мониторинга представлены в **табл. 2**.

Анализ полученной информации подтвердил увеличение клинических проявлений СОАС по мере развития эстроген-дефицита, причем эта закономерность более ярко была выражена у буряток. Паттерн сна также продемонстрировал уменьшение показателей эффективности сна, фрагментацию сна и изменение представленности фазы быстрого сна у женщин бурятской этногруппы, что было подтверждено анкетированием.

Обсуждение

Нарушение работы цикла «сон—бодрствование» является частью общего нарушения регуляции вегетативного баланса и организации сна у женщин в климактерии. Это подтверждается, с одной стороны, исследованиями, в которых показана ассоциация низкого качества сна со снижением уровня эстрадиола и повышением лютеинизирующего гормона у женщин в менопаузе [21], с другой стороны — проведенными клиническими исследованиями, подтверждающими положительный эффект заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [22, 23].

Результаты настоящего исследования подтвердили ранее описанный в литературе факт изменения качества сна у женщин с возрастом [24, 25]. При наступлении менопаузы причинами нарушений сна становятся гормональные и метаболические изменения, являющиеся для женского организма стрессовыми. Так, жалобы на затрудненное засыпание чаще встречались у женщин в перименопаузе, что согласуется с данными зарубежных исследователей, которые показали больший риск развития сомнологической патологии в пременопаузе [26], однако результаты другого исследования [27] продемонстрировали преобладание подобных жалоб у женщин в постменопаузе. Ряд исследователей [28] также доказывают тот факт, что именно постменопауза создает независимые риски для развития нарушений сна по сравнению с перименопаузой. Следует отметить, что течение инволютивных процессов у женщин различных этнических групп протекает неоднородно, и проявления вегетососудистых и психоэмоциональных изменений зависит от расовых особенностей. У женщин-азиаток отмечается меньшее проявление вазомоторных симптомов по сравнению с европеоидами [29], что подтверждается настоящим исследованием. Например, женщин бурятской этнической группы вне зависимости от фазы климактерического периода преобладала легкая степень климактерического синдрома, что объяснялось меньшим вкладом вегетососудистых нарушений. Тем не менее авторы других исследований [30, 31] не выявили каких-либо разли-

Таблица 2. **Показатели ПСГ-мониторинга у пациенток с жалобами на храп (по данным анкетирования) в различных фазах климактерического периода**

Table 2. **PSG-monitoring parameters in peri- and postmenopausal women with complaints of snoring (according to the survey)**

Показатель	Этническая группа			
	русские		бурятки	
	перименопауза (*n*=32)	постменопауза (*n*=65)	перименопауза (*n*=29)	постменопауза (*n*=38)
Эффективность сна[1], %	71,74±8,4	87,3±6,3	75,2±5,3	74,5±8,5*
Латенция ко сну[2], мин	28,1±6,4	26,3±3,3	25,2±6,1	19,1±5,8* **
1-я стадия сна, %	5,2±3,5	6,5±1,6	6,0±4,8	7,4±3,2
2-я стадия сна, %	65,0±18,9	60,2±19,2	60,2±20,5	69,8±24,1
3-я стадия сна, %	12,1±4,9	12,2±5,4	11,2±5,8	10,1±5,2
Фаза быстрого сна, %	19,8±5,1	20,6±8,2	16,1±5,9[#]	14,5±5,1*
Индекс апноэ/гипопноэ, соб/ч	11,2±1,4	13,2±2,1	18,2±3,4[#]	22,1±2,5* **
Средняя сатурация кислорода, SaO, %	91,1±3,1	90,2±3,2	88,1±2,5[#]	87,3±3,5* **

Примечание. [1] — общее время сна (мин)·100%/общее время исследования; [2] — время, прошедшее от начала исследования до появления трех последовательных стадий сна; [#] — достоверность различий между показателями групп русских и буряток в перименопаузе на уровне $p<0,05$; * — достоверность различий между показателями групп русских и буряток в постменопаузе на уровне $p<0,05$; ** — достоверность различий между показателями групп буряток в пери- и постменопаузе на уровне $p<0,05$.

чий по частотным характеристикам нарушений сна в зависимости от фазы климактерия у женщин азиатской группы. Однако формирование в постменопаузе синдрома апноэ у буряток в сравнении с русскими вполне согласуется с гипотезой, выдвинутой авторами настоящей статьи в более раннем исследовании [32] особенностей апноэ у европеоидов и монголоидов мужского пола. Формирование апноэ у мужчин-монголоидов объяснялось антропологическими особенностями коренного населения, многовековое проживание которого в суровых условиях Сибири сформировало определенный тип телосложения, способствующий развитию апноэ.

Данные ПСГ-мониторинга продемонстрировали межэтнические изменения лишь в представленности фазы быстрого сна, что можно объяснить более частым распространением синдрома апноэ у женщин бурятской этногруппы и, соответственно, фрагментацией сна. Однако в исследовании, посвященном поиску ассоциации остановок дыхания с фазами сна у пациенток с СОАС было обнаружено, что в 62% случаев они были связаны только с фазой быстрого сна, у 35% женщин высокий индекс апноэ/гипопноэ был зафиксирован независимо от фазы сна и положения тела [33].

Не было отмечено изменений в эффективности сна у женщин обеих этнических групп в перименопаузе, однако наблюдалось нарушение сна в постменопаузе у буряток в сравнении с русскими. Считается, что при выраженных вазомоторных реакциях выявляется уменьшение эффективности сна, изменение его «архитектуры» и более продолжительное время бодрствования в течение ночи [34], хотя не все исследования это подтверждают [35, 36]. В настоящем исследовании ухудшение качества сна у женщин бурятской этногруппы в постменопаузе (при относительно неярко выраженных вегетососудистых и психоэмоциональных реакциях по сравнению с русскими женщинами в постменопаузе) объясняется более тяжелым течением синдрома апноэ.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что в формировании нарушений сна у женщин в разных фазах климактерического периода наряду с гормонально-метаболическими особенностями, психоэмоциональным фактором и вегетососудистыми проявлениями климактерического синдрома необходимо учитывать и этногенетические особенности, ярко выраженный при нарушениях сна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Калинченко С.Ю. *Возрастной андрогенный дефицит у мужчин.* М.: Практическая медицина; 2006.
Dedov II, Kalinchenko SYu. *Age-related deficiency in men.* M.: Prakticheskaya meditsina; 2006. (In Russ.).
2. Юренева С.В., Ильина Л.М., Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть I. Эндокринные и клинические характеристики стадий репродуктивного старения женщин. *Акушерство и гинекология.* 2014;3:21-27.
Yureneva SV, Ilyina LM, Smetnik VP. Aging of women's reproductive system: from theory to clinical practice. Part 1. Endocrine and clinical characteristics of reproductive aging stages in women. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2014;3:21-27. (In Russ.).
3. Xu Q, Lang CP. Examining the relationship between subjective sleep disturbance and menopause: a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2014;21(12):1301-1318.
https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000240

4. Bliese PD, Wesensten NJ, Balkin TJ. Age and individual variability in performance during sleep restriction. *J Sleep Res.* 2006;15(4):376-385.

5. Spaeth AM, Goel N, Dinges DF. Managing neurobehavioral capability when social expediency trumps biological imperatives. *Prog Brain Res.* 2012;199:377-398. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00021-6

6. Singareddy R, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Calhoun S, Shaffer ML, Bixler EO. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study. *Sleep Med.* 2012;13(4):346-353. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.033

7. Megan E, Petrov R, Letter AJ, Howard VJ, Kleindorfer D. Self-Reported Sleep Duration in Relation to Incident Stroke Symptoms: Nuances by Body Mass and Race from the REGARDS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(2):123-132. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.09.009

8. Im E-O, Young K, Chee E, Chee W. A Cluster Analysis on Midlife Women's Sleep-Related Symptoms: Racial/Ethnic Differences. *Menopause.* 2015;22(11):1182-1189. https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000460

9. Kravitz HM, Avery E, Sowers MF, Bromberger JT, Owens JF, Matthews KA, Hall M, Zheng H, Gold EB, Buysse DJ. Relationships between menopausal and mood symptoms and EEG sleep measures in a multi-ethnic sample of middle-aged women: the SWAN Sleep Study. *Sleep.* 2011;34(9):1221-1232. https://doi.org/10.5665/SLEEP.1244

10. Ramos AR, Wohlgemuth WK, Dong C. Race-ethnic differences of sleep symptoms in an elderly multi-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology.* 2011;37:210-215. https://doi.org/10.1159/000334315

11. Kolesnikova LI, Bairova TA, Pervushina OA, Grebenkina LA. Association of (192) q>r polymorphism of the paraoxonase gene with a lipid profile and components of lipid peroxidation and antioxidant protection in populations of Russians and Buryats from Eastern Siberia. *Russian Journal of Genetics.* 2015;51(2):193-197. https://doi.org/10.1134/S102279541502009X

12. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Labygina AV, Suturina LV, Dolgikh MI, Shiphineeva TI, Darzhaev ZYu, Tsyrenov TB, Rinchindorzhieva MP. Activity of lipid peroxidation in infertile women from different populations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012;154(2):203-205. https://doi.org/10.1007/s10517-012-1912-4

13. Ринчиндоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. Эпидемиология бесплодия в Республике Бурятия. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2007;5:53.
Rinchindorshieva MP, Darshaev ZYu, Suturina LV. Epidemiology of infertility in the Republic of Buryatia. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal (Irkutsk).* 2007;5:53-58. (In Russ.).

14. Мадаева И.М., Колесникова Л.И. Нарушения сна в клинике внутренних болезней. *Acta Biomedica Scientifica.* 2003;2:14-17.
Madaeva IM, Kolesnikova LI. Sleep disorders in the clinic of internal diseases. *Acta Biomedica Scientific.* 2003;2:14-17. (In Russ.).

15. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien; 2014.

16. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А., Корабельникова Е.А., Литвин А.Ю., Мадаева И.М., Пальман А.Д., Русецкий Ю.Ю., Стрыгин К.Н., Якупов Э.З. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2016;2:41-51.
Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitsky EV, Zakharov AV, Kelmanson AI, Korabelnikova EA, Litvin AYu, Madaeva IM, Pullman AD, Rusetsky YY, Strygin KN, Yakupov EZ. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum.* 2016;2:41-51.(In Russ.).

17. Расстройства сна. Под ред. Александровского Ю.А., Вейна А.М. СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995.
Sleep disorders. Ed. Aleksandrovsky Yu.A., Wayne A.M. SPb.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 1995. (In Russ.).

18. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И. *Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе.* Методическое пособие для врачей. СПб.: Н-Л; 2006.
Tarasova MA, Yarmolinskaya MI. *Principles of individual choice of hormonal replacement therapy in peri-and postmenopause.* Methodical manual for doctors. SPb.: N-L; 2006. (In Russ.).

19. Johns MW. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-545.

20. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. *Синдром апноэ во сне.* М.: Издательство Эйдос Медиа; 2002.
Vejn AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. *Sleep apnea syndrome.* M.: Izdatel'stvo Jejdos Media; 2002. (In Russ.).

21. Murphy PJ, Campbell SS. Sex hormones, sleep, and core body temperature in older postmenopausal women. *Sleep.* 2007;30(12):1788-1794. https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1788

22. Appelhans BM, Janssen I, Cursio JF, Matthews KA, Hall M, Gold EB, Burns JW, Kravitz HM. Sleep duration and weight change in midlife women: the SWAN sleep study. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):77-84. https://doi.org/10.1002/oby.20251

23. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. *Semin Reprod Med.* 2010; 28:404-421. https://doi.org/10.1055/s-0030-1262900

24. Floyd JA, Janisse JJ, Jenuwine ES, Ager JW. Changes in REM-sleep percentage over the adult lifespan. *Sleep.* 2007;30(7):829-836. https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.829

25. Young T, Rabago D, Zgierska A, Austin D, Laurel F. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep.* 2003;26(6):667-672. https://doi.org/10.1093/sleep/26.6.667

26. Pien GW, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis TL. Predictors of sleep quality in women in the menopausal transition. *Sleep.* 2008;31(7):991-999. https://doi.org/10.5665/sleep/31.7.991

27. Phillips BA, Mannino D. Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC Study. *J Clin Sleep Med.* 2005;1:277-283.

28. Guidozzi F. Sleep and sleep disorders in menopausal women. *Climacteric.* 2013;16:214-219. https://doi.org/10.3109/13697137.2012.753873

29. Fu SY, Anderson D, Courtney M. Cross-cultural menopausal experience: comparison of Australian and Taiwanese women. *Nurs Health Sci.* 2003;5:77-84. https://doi.org/10.1046/j.1442-2018.2003.00139.x

30. Chung KF, Tang MK. Subjective sleep disturbance and its correlates in middle-aged Hong Kong Chinese women. *Maturitas.* 2006;53:396-404. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.07.001

31. Chen J-T, Kotani K. Serum γ-glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(4):619-624. https://doi.org/10.1007/s40520-013-0176-9

32. Мадаева И.М., Бердина О.Н., Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Абламская О.Н., Мадаев В.В., Антоненко Ф.Ф. Этнические особенности нарушений сна в Восточной Сибири. *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* 2013;4(92):51-55.
Madaeva IM, Berdina ON, Kolesnikova LI, Bairova TA, Abramsky ON, Madaev VV, Antonenko FF. Ethnic characteristics of sleep disorders in Eastern Siberia. *Byull VSNTs SO RAMN.* 2013;4(92):51-55. (In Russ.).

33. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(5):1465-1472. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9904121

34. Polo-Kantola P. Sleep problems in midlife and beyond. *Maturitas.* 2011;68:224-232. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.12.009

35. Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng Med.* 2003;328:1230-1235. https://doi.org/10.1056/nejm199304293281704

36. Freedman RR, Roehrs T. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril.* 2004;82:138-144. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.12.029

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 50-55
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904250

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 50-55
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904250

Парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна: механизм возникновения, нейрофизиологические особенности

© А.В. ЗАХАРОВ, И.Е. ПОВЕРЕННОВА, В.А. КАЛИНИН, Е.В. ХИВИНЦЕВА

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Резюме
Статья освещает современное состояние проблемы парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна. Подробно описываются клиническая картина и диагностика заболевания. Отдельно сделан акцент на механизмах возникновения форм парасомний и характерных изменений в ЦНС. Рассматриваются вопрос нейрофизиологических изменений, предшествующих клиническому проявлению парасомнии, концепция локального сна как физиологическая основа возникновения парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, а также современные терапевтические подходы в лечении этих форм парасомний.

Ключевые слова: *сон, парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна, электроэнцефалография, патогенез.*

Сведения об авторах:
Захаров А.В. — e-mail: zakharov1977@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1709-6195
Повереннова И.Е. — e-mail: ipover555@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Калинин В.А. — e-mail: vkalinin7@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-3233-8324
Хивинцева Е.В. — e-mail: elena.v.kh@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1878-7951

Как цитировать:
Захаров А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Хивинцева Е.В. Парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна: механизм возникновения, нейрофизиологические особенности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):50-55. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904250

Disorders of arousal: the mechanism of occurrence, neurophysiological features

© A.V. ZAKHAROV, I.E. POVERENNOVA, V.A. KALININ, E.V. KHIVINTSEVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract
The article covers the current state of the problem of disorders of arousal (DOAs). The clinical features and diagnostics of the disease are described in detail. Separately, emphasis is placed on the mechanisms of the occurrence of DOAs and the characteristic changes in the central nervous system. The question of neurophysiological changes preceding the clinical manifestation of DOAs and the concept of local sleep as a physiological basis for the occurrence of DOAs are considered. Current therapeutic approaches in the treatment of these forms of parasomnias are reviewed.

Keywords*: sleep, parasomnias, disorders of arousal, electroencephalography, pathogenesis.*

Information about the authors:
Zakharov A.V. — e-mail: zakharov1977@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-1709-6195
Poverennova I.E. — e-mail: ipover555@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2594-461X
Kalinin V.A. — e-mail: vkalinin7@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-3233-8324
Khivintseva E.V. — e-mail: elena.v.kh@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-1878-7951

To cite this article:
Zakharov AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Khivintseva EV. Disorders of arousal: the mechanism of occurrence, neurophysiological features. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):50-55. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904250

Автор, ответственный за переписку: Захаров Александр Владимирович — e-mail: zakharov1977@mail.ru

Corresponding author: Zakharov A.V. — e-mail: zakharov1977@mail.ru

Парасомнии, связанные с медленным сном, определяются как нежелательные двигательные и психофизиологические проявления, возникающие в момент пробуждения из медленноволнового сна. Достаточно часто эти формы парасомнии могут возникать в ответ на воздействие внешних факторов, таких как, например, апноэ, инфекционное заболевание с лихорадочным состоянием, частая депривация сна в течение одной ночи.

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition — ICSD-3) парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна, включают в себя 4 клинические формы: конфузионное пробуждение, снохождение, ночные страхи (ужасы), синдром приема пищи во сне [1]. Аномальное сексуальное поведение, также известное как сексомния, является подтипом конфузионного пробуждения или снохождения.

Для парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, характерно наличие семейного анамнеза заболевания, вторичная фрагментированность ночного сна, снижение или изменение уровня сознания в момент клинического проявления, амнезии на события парасомнии, а также патофизиологические изменения, характерные для активации из медленного сна. Иногда эти формы парасомнии могут сочетаться друг с другом, проявляясь в виде гибридных эпизодов. Все события возникают, как правило, из дельта-сна, но могут проявиться и в любой другой стадии медленного сна, обычно в первой трети ночи, заканчиваясь либо бодрствованием, либо поверхностными стадиями сна.

Диагностические критерии

Диагностическими критериями парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, согласно ICSD-3, являются: повторяющиеся события неполного пробуждения от сна, преимущественно в первой трети ночи, частичная или полная амнезия на события парасомнии. При этом пациент может продолжать казаться дезориентированным в течение нескольких минут и более после эпизода парасомнии. Наблюдается снижение или отсутствие реакции на попытки других разбудить человека во время эпизода парасомнии. В сновидениях преобладают ограниченная картина (например, одна визуальная сцена), отсутствие связанных событий или образов. При этом клиническое проявление парасомний нельзя объяснить другим расстройством сна или психическим расстройством, приемом препаратов или токсическим воздействием.

В момент клинического проявления пациентов достаточно трудно разбудить, и даже в момент пробуждения они достаточно долго находятся в дезориентированном состоянии, что соответствует проявлениям так называемой инерции сна.

Такие парасомнии чаще наблюдаются в детском возрасте, при этом их встречаемость достигает 34% у детей до полутора лет и 13% у детей в возрасте до 10 лет. Как правило, эти формы парасомнии заканчиваются в период полового созревания, тем не менее у 2—4% населения они могут наблюдаться в течение всей жизни [1, 2].

Предполагается, что различные формы парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, представляют собой не отдельные нозологические единицы, а качественно различающиеся проявления одного и того же патологического процесса.

Подтверждением этому являются клинические наблюдения, демонстрирующие сочетание одной из форм парасомний, например снохождения, с эпизодами конфузионного пробуждения или ночными страхами, которые чаще встречаются у пациентов в комплексе, нежели изолированно. Наиболее выраженная наследственность прослеживается между снохождением и ночными страхами [3].

Эпизоды конфузионного пробуждения возникают, когда пациент находится в постели. Он может садиться и смущенно оглядываться вокруг. Иногда во время возникновения эпизода у больного может наблюдаться сноговорение, при этом его речь замедленна, а ответы на задаваемые ему вопросы являются односложными, развернутой речи добиться от пациента невозможно.

Снохождение обычно следует после конфузионного пробуждения, но может развиваться и спонтанно, при этом пациент демонстрирует нелогичное, иногда неподобающее поведение. Эпизод снохождения может закончиться самопроизвольно в неподходящем месте, или пациент самостоятельно возвращается в постель, продолжив свой сон и не пробуждаясь на протяжении всего эпизода парасомнии. Эпизоды ночных страхов сопровождаются поведенческими проявлениями сильного страха, пугающими криками и выраженными вегетативными проявлениями в виде симпатикотонии (тахикардия, тахипноэ, мидриаз, повышенный мышечный тонус), также может наблюдаться бессвязная вокализация.

Среди пациентов с парасомниями достаточно часто встречаются формы поведения в момент парасомнического эпизода, сопровождающиеся агрессивным поведением по отношению к окружающим, особенно у пациентов мужского пола с ночными страхами [4].

Во время эпизодов парасомний пациент полностью дезориентирован во времени и пространстве, у него нарушено восприятие внешних раздражителей. Пробуждение от эпизода парасомнии обычно затруднительно, а после пробуждения больной часто проявляет растерянность и дезориентацию с амнезией на прошедшие события.

Согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам 5-го из-

дания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition — DSM-5), считается, что амнезия на события парасомнии является основным диагностическим критерием. Тем не менее последующие исследования [5] продемонстрировали, что пациенты при активном расспросе имели расплывчатые воспоминания о событиях прошедшей ночи, в течение которой у них наблюдались парасомнии в виде снохождения или ночного страха. Воспоминания, описанные пациентами, очевидно, были обусловлены пережитыми внутренними ощущениями чрезвычайной ситуации.

Дети с парасомниями по типу нарушения пробуждения из медленного сна могут также часто иметь соннозависимые дыхательные расстройства или синдром беспокойных ног. Адекватная терапия этих расстройств приводит к значительному снижению частоты снохождения, ночных страхов или конфузионного пробуждения, что свидетельствует о вторичном характере данных расстройств.

В редких случаях расстройство пробуждения из медленного сна встречаются вместе с парасомниями, связанными с быстрым сном. Сочетание парасомний медленного сна и сна с быстрым движением глаз предполагает наличие сопутствующего нейродегенеративного заболевания, возможно даже в состоянии доклинического проявления «дневных» симптомов заболевания. Сообщалось, что эти состояния могут наблюдаться при синуклеинопатиях [6], при более редких заболеваниях, таких как нарколепсия [7], поражения ствола головного мозга и спинного мозга различного генеза [8], болезнях Мачадо—Джозефа [9] и Крейтцфельдта—Якоба [10].

На сегодняшний момент диагностика парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, в основном базируется на клинических данных, а не на результатах объективных методов исследования, таких как полисомнография.

Полисомнографическое исследование

Проведено достаточно большое количество исследований, в основе которых лежит поиск специфических электроэнцефалографических (ЭЭГ) маркеров, характерных для парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна. В большинстве случаев обнаруживается сочетание клинического проявления парасомнии в первую треть ночи с внезапным, возможно, неполным пробуждением из дельта-сна (80%) или 2-й стадии сна (20%) случаев.

Существует предположение, что развитие парасомний, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, обусловлено не изменениями макроархитектуры сна, а микроструктурными нарушениями. Традиционным считается, что сон человека является глобальным процессом для функционирования головного мозга, в том числе и для нейронных сетей, модулирующих деятельность, характерную для сна. Однако появляются исследования [11, 12], результаты которых показали одновременное сочетание нейронной активности, характерной и для сна, и для бодрствования. Эти исследования послужили основой концепции локального сна.

Общая архитектура сна обычно остается сохранной у пациентов с парасомниями, связанными с нарушением пробуждения из медленного сна [13]. Исследования типа «случай—контроль» [14, 15] обнаруживали повышенное количество пробуждений, возбуждений и/или спонтанных микроактиваций из медленного сна у пациентов с парасомниями, связанными с нарушением пробуждения из медленного сна, по сравнению со здоровыми контрольной группы. Поэтому чрезмерная фрагментация медленного сна может представлять типичную микроструктурную особенность при этой парасомнии и играть главенствующую роль в возникновении аномальной двигательной активности.

Отмечается значительное увеличение эпизодов активаций из стадий медленного сна во время предшествующего возникновению клинического проявления парасомний. Следует отметить, что эпизоды клинического проявления парасомний не сопровождались увеличением спектральной мощности медленноволновой активности [16, 17].

Недавно были предложены первые критерии на основе видеополисомнографии для диагностики нарушения пробуждения из медленного сна у взрослых. Эти критерии основываются на количественном определении переходов из медленного сна в поверхностные стадии сна (индекс фрагментации медленного сна), паттерн ЭЭГ после перехода из медленного сна (сохраняющаяся медленноволновая активность или появление высокочастотной активности), а также характер моторных проявлений парасомний [15].

При наличии парасомний медленного сна следует проводить полисомнографическое обследование для выявления их вторичного генеза. Например, ограничение носового дыхания, появление альфа-активности на фоне тета- или дельта-ритма по данным ЭЭГ [18].

ЭЭГ

Использование более сложных методов анализа ЭЭГ (например, решение обратной задачи, ЭЭГ с одновременной регистрацией по 128 или 256 каналам) позволило рассмотреть новые данные о нейрофизиологических особенностях заболевания и пересмотреть доминирующую ранее психопатологическую концепцию. Новые методы позволили уточнить механизмы возникновения парасомний медленного сна, а также объяснить их моторные и поведенческие проявления.

Систематический анализ электрофизиологических событий, связанных со спонтанными и моторными активациями из стадий медленного сна, демон-

стрирует существование 3 различных паттернов ЭЭГ после возбуждения: диффузную ритмическую дельта-активность; диффузную дельта- и тета-активность, смешанную с альфа- и бета-активностью; преобладающую альфа- и бета-активность [19]. Все эти типы ЭЭГ-паттернов обнаруживались у пациентов, подвергшихся острой депривации сна.

Медленная дельта-активность регистрировалась практически в 50% всех эпизодов снохождения, возникших из дельта-сна, и приблизительно в 20% случаев при возникновении во 2-й стадии сна. Кроме того, дельта-активность на ЭЭГ чаще сопровождала менее сложные моторные проявления парасомний, связанных с пробуждением из медленного сна [20].

Современные исследования, основанные на использовании нерутинных математических методов оценки ЭЭГ, позволили сделать новые находки в изменении электрофизиологической активности головного мозга в момент клинического проявления парасомнии. Так, например, при проведении спектрального анализа локализации источников с помощью электромагнитной томографии низкого разрешения (eLORETA) было наблюдалось повышение спектра мощности в бета-диапазоне, предшествующее возникновению эпизода снохождения [21].

Результаты исследования [22], в котором использовалась ЭЭГ высокой плотности, позволяющая точно оценить топографическое распределение активности ЭЭГ, продемонстрировало, что снижение мощности дельта-активности не было глобальным, а было локализовано в центрально-париетальных областях. Локализация источника указала в основном на активацию двигательной, премоторной и поясной областей. Это же исследование показало, что изменения в топографии дельта-активности также наблюдались во время быстрого сна и бодрствования. В исследовании ЭЭГ с меньшим количеством регистрируемых отведений [21] было обнаружено увеличение мощности спектра бета-диапазона (24—30 Гц) в областях Бродмана 33 и 24 передней поясной коры в течение 4 с, предшествующих началу эпизодов снохождения.

Полученные данные, возможно, являются подтверждением теории локального сна, которая характеризуется допущением одновременного существования в разных участках коры головного мозга в одно и то же время участков, имеющих активность, соответствующую бодрствованию и сну. Таким образом, следует отметить, что сон не является абсолютно гомогенным состоянием для всего головного мозга в целом [23]. Так, например, спонтанная локальная активация моторной коры головного мозга обнаруживается как в медленноволновом сне, так и в парадоксальном [11, 24].

ЭЭГ-исследование с применением оценки функциональных связей между отдельными участками коры головного мозга в момент предшествующих эпизодам клинических проявлений парасомнии показало повышение мощности спектра тета- и дельта-волн за 20 с до начала эпизода. Также обнаруживается взаимодействие на уровне усиления функциональных связей между отдельными участками коры головного мозга. Перед началом эпизода парасомнии выявляется снижение функциональной связи между теменной и затылочными областями в дельта-диапазоне, повышение функциональных связей между лобно-теменной областью в альфа-диапазоне, а также лобно-височной, теменной и затылочных областях в бета-диапазоне. Это также подтверждает, что функциональное взаимодействие между отдельными участками коры головного мозга перед эпизодом снохождения объединяют как процессы активации, так и функциональные проявления, присущие медленноволновому сну [25].

Нейровизуализационные исследования

Исследований, оценивающих морфологические изменения при парасомниях, связанных с нарушением пробуждения из медленного сна, проведено не много. Результаты морфометрического исследования [26] показали значительное уменьшение объема серого вещества в задней дорсальной и средней части поясной извилины у пациентов с парасомниями медленного сна по сравнению с контрольной группой. В исследовании с проведением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (Single-photon emission computed tomography — SPECT) [27] были обнаружены локальные изменения в активности мозга во время поведенческого эпизода снохождения, причем наибольшее увеличение регионального мозгового кровотока наблюдалось в неокортексе, мозжечке и задней части поясной извилины по сравнению с предшествующим медленным сном. В отличие от этого, области лобных и теменных отделов оставались неактивными по сравнению с данными, наблюдаемыми во время бодрствования.

Полученные результаты также согласуются с концепцией локального сна. Было выявлено снижение мозгового кровотока в префронтальных и островковых областях во время медленного сна [28] или в нижней височной коре с двух сторон [29] на фоне сокращения сна у пациентов со снохождением по сравнению с контрольной группой.

Тем не менее корреляции между мозговой активностью и формой парасомний, а именно ее клиническим проявлением, остаются неизученными.

Лечение

В основе терапии лежит объяснение пациенту и его родственникам причин возникновения парасомний и их последствий. Течение заболевания, как правило, доброкачественное и имеет тенденцию со временем к самопроизвольному разрешению. Необходимы информирование о потенциальном травматизме

в момент эпизода парасомнии и поиск решений по их предотвращению. Эти рекомендации лежат в основе первой линии терапии снохождения. Кроме того, следует уменьшить количество факторов, которые могли бы провоцировать пробуждение пациента и инициировать клинику парасомнии. Наиболее действенным в поведенческой терапии является запланированное пробуждение непосредственно перед эпизодом парасомнии, но это возможно только при возникновении парасомнии в одно и то же время ночи. В качестве немедикаментозных методов лечения рассматриваются психотерапия и гипнотерапия [30]. Эти поведенческие методы и дополнительно релаксационная терапия, аутогенная тренировка могут быть использованы для профилактики ночных страхов.

При выявлении вторичного генеза активации, возникающей во время медленного сна, следует проводить терапию сопутствующих заболеваний (например, соннозависимые дыхательные расстройства, синдром беспокойных ног и др.).

В случаях выраженных клинических проявлений снохождения или ночных страхов возможно применение бензодиазепинов (клоназепам) или антидепрессантов (имипрамин или кломипрамин). При снохождении препаратами выбора являются бензодиазепины или селективные ингибиторы обратного захвата [13].

Заключение

Согласно современной концепции, расстройства пробуждения из медленного сна имеют общие диагностические критерии, демонстрируя сходные патофизиологические изменения. Согласно современным нейрофизиологическим данным, парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна, занимают промежуточное положение между сном и бодрствованием. Причиной этому является дисфункция активации в поясной, префронтальной и лобной коре.

Несмотря на достаточно активное продвижение в понимании физиологических основ возникновения данных парасомний, остаются открытыми вопросы терапии их отдельных клинических проявлений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146(5):1387-1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
2. Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y. Functional impairment in adult sleepwalkers: a case — control study. *Sleep*. 2013;36:345-351. https://doi.org/10.5665/sleep.2446
3. Petit D, Pennestri M, Paquet J, Desautels M, Zadra A, Vitaro F, Tremblay R, Boivin M, Montplaisir J. Childhood sleepwalking and sleep terrors: a longitudinal study of prevalence and familial aggregation. *JAMA Pediatr*. 2015;169:653-658. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.127
4. Lopez R, Jaussent I, Dauvilliers Y. Pain in sleepwalking: a clinical enigma. *Sleep*. 2015;38:1693-1698. https://doi.org/10.5665/sleep.5144
5. Uguccioni G, Golmard J-L, de Fontréaux AN, Leu-Semenescu S, Brion A, Arnulf I. Fight or flight? Dream content during sleepwalking/sleep terrors versus rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2013;14:391-398. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.01.014
6. Di Fabio N, Poryazova R, Oberholzer M, Baumann CR, Bassetti CL. Sleepwalking, REM sleep behaviour disorder and overlap parasomnia in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol*. 2013;70:297-303. https://doi.org/10.1159/000353378
7. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*. 2007;369:499-511. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60237-2
8. Limousin N, Dehais C, Gout O, Héran F, Oudiette D, Arnulf I. A brainstem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleepwalking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009;10:1059-1062. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.12.006
9. Kushida CA, Clerk AA, Kirsch CM, Hotson JR, Guilleminault C. Prolonged confusion with nocturnal wandering arising from NREM and REM sleep: a case report. *Sleep*. 1995;18:757-764. https://doi.org/10.1093/sleep/18.9.757
10. Puligheddu M, Congiu P, Laccu I, Figorilli, M, Gioi G, Polizzi L, Pisanu P, Marrosu F, Provini F. Overlap parasomnia disorder in a case of Creutzfeldt—Jakob disease. *Sleep Med*. 2017;36:75-77. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.05.014
11. Nobili L, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L, Russo GL, Campus C, Cardinale F, De Carli F. Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage*. 2011;58:612-619. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.032
12. Nobili L. Local aspects of sleep: observations from intracerebral recordings in humans. *Prog Brain Res*. 2012;199:219-232. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.06.177
13. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol*. 2013;12:285-294. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70322-8
14. Uguccioni G, Pallanca O, Golmard JL, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Is sleep-related verbal memory consolidation impaired in sleepwalkers? *J Sleep Res*. 2015;24:197-205. https://doi.org/10.1111/jsr.12219
15. Lopez R, Shen Y, Chenini S, Rassu AL, Evangelista E, Barateau L, Yaussent I, Dauvilliers Y. Diagnostic criteria for disorders of arousal: a video-polysomnographic assessment. *Ann Neurol*. 2018;83:341-351. https://doi.org/10.1002/ana.25153
16. Jaar O, Pilon M, Carrier J, Montplaisir J, Zadra A. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep*. 2010;33:1511-1516. https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1511
17. Perrault R, Carrier J, Desautels A, Montplaisir J, Zadra A. Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes. *Sleep Med*. 2014;15:1468-1472. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.020
18. Guilleminault C, Poyares D, Aftab FA, Palombini L. Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. *J Psychosom Res*. 2001;51(2):411-416. https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00187-8
19. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-

eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:159-166.
https://doi.org/10.1097/00004691-199803000-00010

20. Zadra A, Pilon M, Joncas S, Rompré S, Montplaisir J. Analysis of post-arousal EEG activity during somnambulistic episodes. *J Sleep Res.* 2004; 13:279-284. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00404.x
21. Januszko P, Niemcewicz S, Gajda T, Wołyńczyk-Gmaj D, Piotrowska AJ, Gmaj B, Piotowski T, Szelenberger W. Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:530-536.
https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.014
22. Castelnovo A, Riedner BA, Smith RF, Tononi G, Boly M, Benca RM. Scalp and source power topography in sleepwalking and sleep terrors: a high-density EEG study. *Sleep.* 2016;39:1815-1825.
https://doi.org/10.5665/sleep.6162
23. Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, Nir Y, Cirelli C, Tononi G. Local sleep in awake rats. *Nature.* 2011;472:443-447.
https://doi.org/10.1038/nature10009
24. De Carli F, Proserpio P, Morrone E, Sartori I, Ferrara M, Gibbs SA, De Gennaro L, Russo GL, Nobili L. Activation of the motor cortex during phasic rapid eye movement sleep. *Ann Neurol.* 2016;79:326-330.
https://doi.org/10.1002/ana.24556
25. Desjardins MÈ, Carrier J, Lina JM, Fortin M, Gosselin N, Montplaisir J, Zadra A. EEG Functional Connectivity Prior to Sleepwalking: Evidence of Interplay Between Sleep and Wakefulness. *Sleep.* 2017;40(4):zsx024.
https://doi.org/10.1093/sleep/zsx024
26. Heidbreder A, Stefani A, Brandauer E, Steiger R, Kremser C, Gizewski ER, Yong P, Poewe W, Högl B, Scherfler C. Gray matter abnormalities of the dorsal posterior cingulate in sleep walking. *Sleep Med.* 2017;36:152-155.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.05.007
27. Bassetti C, Vella S, Donati F, Wielepp P, Weder B. SPECT during sleepwalking. *Lancet.* 2000;356:484-485.
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02561-7
28. Desjardins MÈ, Baril AA, Soucy JP, Dang-Vu TT, Desautels A, Petit D, Montplaisir J, Zadra A. Altered brain perfusion patterns in wakefulness and slow-wave sleep in sleepwalkers. *Sleep.* 2018;41(5):zsy039.
https://doi.org/10.1093/sleep/zsy039
29. Dang-Vu TT, Zadra A, Labelle MA, Petit D, Soucy JP, Montplaisir J. Sleep deprivation reveals altered brain perfusion patterns in somnambulism. *PLoS ONE.* 2015;10:e0133474.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133474
30. Schenck CH, Pareja JA, Patterson AL, Mahowald MW. Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors. *J Clin Neurophysiol.* 1998;15:159-166.
https://doi.org/10.1097/00004691-199803000-00010

Поступила 22.02.19
Received 22.02.19
Принята к печати 29.03.19
Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 56-62
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904256

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 56-62
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904256

Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии

© А.В. МЕДВЕДЕВА, А.О. ГОЛОВАТЮК, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме
Нарколепсия — заболевание, относящееся к расстройствам сна по типу гиперсомний, характеризуется следующими проявлениями: избыточной дневной сонливостью, катаплексией, гипнагогическими галлюцинациями, параличом сна и нарушениями ночного сна. Существует несколько моделей патогенеза заболевания, каждая из которых предполагает ведущую роль механизма аутоиммунного поражения. В статье обсуждается возможность использования патогенетически обусловленного лечения.

Ключевые слова: *сон, нарколепсия, гиперсомния, гипокретин/орексин, цереброспинальная жидкость, Pandemrix H1N1, иммуноглобулин.*

Сведения об авторах:
Медведева А.В. — e-mail: anastasia_medved@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6394-3768
Головатюк А.О.— https://orcid.org/0000-0001-6304-3479
Полуэктов М.Г. — https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Как цитировать:
Медведева А.В., Головатюк А.О., Полуэктов М.Г. Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):56-62. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904256

Autoimmune mechanisms and new opportunities for treatment narcolepsy

© A.V. MEDVEDEVA, A.O. GOLOVATYUK, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract
Narcolepsy is a disease related to hypersomnia type-sleep disorders and characterized by the following manifestations: excessive daytime sleepiness, cataplexy, hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and disturbed night sleep. There are several models of the disease pathogenesis each of them assumes the autoimmune nature of the disease. In this regard, it is necessary to develop etiological approaches to the treatment of the disease.

Keywords: *sleep, narcolepsy, hypersomnia, hypocretin/orexin, cerebrospinal fluid, pandemrix H1N1, immunoglobulin.*

Information about the authors:
Medvedeva A.V. — e-mail: anastasia_medved@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6394-3768
Golovatyuk A.O. — https://orcid.org/0000-0001-6304-3479
Poluektov M.G. — https://orcid.org/0000-0001-6215-0918;

To cite this article:
Medvedeva AV, Golovatyuk AO, Poluektov MG. Autoimmune mechanisms and new opportunities for treatment narcolepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(4 vyp 2):56-62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904256

Нарколепсия представляет собой заболевание, характеризующееся пентадой симптомов: избыточной дневной сонливостью, катаплексией, гипнагогическими или гипнопомпическими приступами, параличом сна и нарушениями ночного сна [1]. Для постановки диагноза требуется наличие одного из этих симптомов с подтверждением нарушения чередования фаз сна (раннее начало быстрого сна) объективным методом.

Автор, ответственный за переписку: Медведева А.В. — e-mail: anastasia_medved@mail.ru

Corresponding author: Medvedeva A.V. — e-mail: anastasia_medved@mail.ru

Распространенность нарколепсии в общей популяции оценивается от 0,03 до 0,16%, однако в различных регионах мира она может значительно отличаться. Так, например, в Японии наблюдаются самые высокие показатели — 1 случай на 600 человек, в то время как в Израиле — только 1 на 500 000. Нарколепсия может дебютировать как в детском и подростковом возрасте, так и в более позднем периоде, однако чаще всего первые симптомы появляются в возрасте от 11 до 17 лет [2].

Обсуждается несколько теорий развития нарколепсии, отводящих главную роль в патогенезе заболевания генетической предиспозиции или факторам окружающей среды.

Морфология и функции гипокретиновой системы

Развитие проявлений нарколепсии связывают с церебральной гипокретиновой недостаточностью. Гипокретин (он же орексин) — нейромедиатор, выделяющийся в дорсолатеральном гипоталамусе, а также участвующий в регуляции циклов «сон—бодрствование» и регуляции пищевого поведения. Этот пептид был обнаружен в 1998 г. двумя группами ученых независимо друг от друга: M. Yanagisawa и T. Sakurai из Юго-Западного Медицинского центра Техасского университета в Далласе, а также L. de Lecea и T. Kilduff. Договоренности по поводу того, каким именем необходимо называть этот нейропептид, до сих пор достичь не удалось.

M. Yanagisawa и T. Sakurai считали, что его необходимо называть «орексин», поскольку он принимает участие в регуляции пищевого поведения (*греч.* orexis — аппетит), L. de Lecea и T. Kilduff предложили наименование «гипокретин», поскольку это вещество секретируется в гипоталамусе (гипоталамический секретин). Обнаружены две формы гипокретина: гипокретин-1 и гипокретин-2. Они представляют собой возбуждающие нейропептиды, происходящие из одного белка-предшественника — препроорексина. Также обнаружены два типа рецепторов, с которыми связываются гипокретины: OX-1 и OX-2 (от orexis). Аффинитет гипокретина-1 к обоим типам рецепторов одинаков, в то время как гипокретин-2 связывается преимущественно с OX-2.

OX-1 и OX-2 — метаботропные G-связанные рецепторы. OX-1 является Gq-связанным рецептором, в котором электрический сигнал передается посредством активации инозитол-3-фосфатного пути с высвобождением Ca^{2+} и активацией протеинкиназы C с последующим фосфорилированием ферментов, а OX-2 — Gi-связанный рецептор, эффектом активации которого является активация аденилатциклазного пути с активацией фермента аденилатциклазы (АТФ → цАМФ), конечным эффектом этого пути является фосфорилирование регуляторных белков. Связывание лиганда (гипокретина) с рецептором приводит к следующим последствиям. Повышается уровень внутриклеточного Ca^{2+}, что в конечном итоге приводит к деполяризации клетки посредством увеличения Na/Ca-обмена между клеткой и внеклеточной средой. Также это связывание приводит к увеличению экспрессии N-метил-D-аспартат- (NMDA) рецепторов на поверхности клетки, обеспечивая длительное уменьшение порога возбудимости нейронов [3].

Гипокретин участвует в регуляции цикла «сон—бодрствование». Эта функция осуществляется благодаря тому, что скопления нейронов, продуцирующих медиатор, связаны с ядрами гипоталамуса, непосредственно вовлеченными в процессы регуляции сна: вентролатеральными преоптическими ядрами (считается, что именно они ответственны за инициацию медленноволнового сна), дорсомедиальными ядрами (ключевые ядра, получающие входные сигналы от «внутренних часов»), туберомаммилярным комплексом (гипокретин стимулирует деятельность другой мощной мозговой активирующей системы — гистаминергической) [4]. Гипокретиновые нейроны из дорсолатеральных ядер гипоталамуса образуют связи с другими, более отдаленными структурами головного мозга:

1. Голубое пятно. Содержит норадренергические нейроны, участвующие в чередовании фазы быстрого сна (ФБС) и фазы медленного сна (ФМС). Голубое пятно содержит в основном OX-1 рецепторы. Гипокретин оказывает на норадренергические нейроны этого образования стимулирующее действие, что в конечном итоге приводит к увеличению уровня бодрствования и подавлению ФБС с дозозависимым эффектом [5]. Нисходящее норадренергическое влияние голубого пятна заключается в том, что в период ФБС оно подавляет активность α-мотонейронов спинного мозга, результатом чего является снижение мышечного тонуса [6].

2. Стволовые холинергические ядра. Эти мезопонтинные ядра (латеродорсальное покрышечное ядро и педункуломостовые покрышечные ядра) имеют широко распространенные сети с таламическими ядрами. В результате их взаимодействия активируется таламокортикальная сеть, что приводит к активации сенсорной передачи и церебральной коры при пробуждении. Гипокретиновая стимуляция мезопонтинных ядер активирует холинергическую систему. В мезопонтинных ядрах были обнаружены мРНК гипокретина-1, т.е. в них возможен и синтез этого медиатора. Таким образом, гипокретиновая стимуляция мезопонтинных холинергических ядер приводит к повышению уровня бодрствования.

3. Система вознаграждения. Гипокретиновые нейроны, хоть и опосредованно, связаны с вентральной покрышечной областью, содержащей дофаминергические нейроны и определяющей механизмы вознаграждения и положительного подкрепления. Вентральная покрышечная область оказывает восходящее дофаминергическое влияние на такие струк-

туры мозга, как амигдала, гиппокамп, прилежащее ядро и префронтальная кора. Гипокретиновые нейроны связаны с системой вознаграждения посредством стволовых холинергических нейронов, взаимодействие с которыми было описано выше. В результате такого опосредованного взаимодействия увеличивается восходящее дофаминергическое влияние вентральной покрышечной области на структуры, с которыми она связана [7].

4. Базальные ядра переднего мозга включают прилежащее ядро, диагональную полосу Брока, базальное ядро (ядро Мейнерта), безымянную субстанция и медиальное септальное ядро. Нейроны, расположенные в этих ядрах, также обладают холинергической активностью. В период бодрствования эти нейроны наиболее активны, тогда как во время ФБС их активность значительно снижена. Гипокретиновые проекции на эту область обладают стимулирующим влиянием на холинергические нейроны. Этот эффект опосредуется через OX-2-рецепторы **(рис. 1, на цв. вклейке)**.

5. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Гипокретиновая система тесно взаимодействует с нейроэндокринной нервной системой, а также принимает участие в ответе организма на стрессовое воздействие извне. Активация гипокретиновой системы увеличивает тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, тем самым приводя к повышению числа сердечных сокращений, артериального давления, а также к сужению почечных сосудов. Кроме того, активация системы гипокретина провоцирует повышение в плазме крови уровня адренокортикотропного гормона и кортикостерона. Рецепторы OX-1 также были обнаружены в клубочковой, сетчатой и пучковой зонах коры надпочечников, а OX-2-рецепторы имеются в мозговом веществе надпочечников [8].

Механизмы аутоиммунного поражения при нарколепсии

Ведущей теорией, объясняющей развитие нарколепсии, является теория аутоиммунного поражения гипокретинергических нейронов в результате генетической мутации. Это поражение становится возможным вследствие наличия гена *HLA-DQB1* системы гистосовместимости HLA (Human Leucocyte Antigen), а точнее, одного из его аллелей — HLA-DQB1*06:02. С дефектом в этом гене связывают около 90% случаев нарколепсии, по которым проводился мониторинг генетических мутаций. Примечательно, что мутации другого характера в том же аллеле оказались ассоциированы с развитием других заболеваний, таких как сахарный диабет, рассеянный склероз или целиакия. ДНК, кодирующая этот аллель, находится в коротком плече 6 хромосомы в позиции 21.32.

Роль комплекса HLA в развитии симптомов нарколепсии и недостаточности гипокретина-1 в цереброспинальной жидкости не подвергается сомнению, поскольку было описано всего 4 случая нарколепсии, при которых была найдена мутация в гене *HLA* — DQB1*06:02, но при этом не было обнаружено снижения уровня гипокретина в цереброспинальной жидкости [9].

Комплекс HLA антигенов помогает иммунной системе отличать чужеродные белки, полученные извне (бактерии, вирусы), от собственных белков. Он представляет собой главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — MCH), а конкретно MCH класса II. Основным биологическим назначением MCH является представление чужеродных белков на поверхности клетки. Белок, синтезированный при активации гена *HLA-DQB1*, присоединяется к белку, полученному из другого гена MHC класса II — *HLA-DQA1.* Вместе они образуют функциональный белковый комплекс, называемый антигенсвязывающим гетеродимером DQα. Этот комплекс предоставляет чужеродные пептиды иммунной системе, а конкретно $CD4^+$-клеткам (группа Т-лимфоцитов-хелперов), чтобы вызвать иммунный ответ организма в виде цитотоксической реакции, в которую вовлечены $CD8^+$-клетки (Т-лимфоциты-супрессоры) [10].

Предполагается, что аутоиммунная реакция при нарколепсии развивается вследствие того, что аномальный HLA-белок, получившийся в результате мутации (HLA-DQB1*06:02), экспрессируясь на олигодендроцитах, посредством микроглии представляет $CD4^+$-клеткам антиген орексинергических нейронов, который в норме для иммунной системы не должен являться чужеродным. Этот комплекс, как уже было сказано ранее, образует гетеродимер с другим родственным комплексом, и запускает каскад изменений, приводящий в конечном итоге к активации $CD8^+$-клеток и к провоцированию цитотоксической реакции **(рис. 2, на цв. вклейке)**. До недавнего времени такие клетки обнаружить не удавалось, но в недавних исследованиях они были не только выявлены, но и идентифицирована конкретная субстанция, которая является целью для атаки $CD8^+$-клеток: аутоиммунная реакция была направлена не только против гипокретина-1 и гипокретина-2, но и еще одного внутриклеточного компонента — гипокретинергического нейрона TRIB2 (относится к классу атипичных киназ); а детальный скрининг $CD4^+$-клеток позволил определить, что реакция агрессии идет не по отношению к конкретной последовательности пептидов в гипокретине, а на различные его антигенные детерминанты [11]. Однако в препаратах умерших больных животных от нарколепсии в области латерального гипоталамуса, где находятся орексинергические нейроны, была обнаружена повышенная инфильтрация только $CD8^+$-клеток, но не $CD4^+$. Кроме того, в цереброспинальной жидкости при нарколепсии была обнаружена повышенная концентра-

Степень проявления симптомов в зависимости от количества аллелей [14]
Correlation between degree of symptoms and number of alleles

Симптомы нарколепсии	Количествово аллелей HLA-DQB1*0602		
	0	1	2
Гипнагогические/гипнопомпические галлюцинации, %			
никогда	11,6	15,4	4,8
время от времени	54,4	46,6	57,1
часто	34,1	38,5	38,1
Сонный паралич, %			
никогда	32,6	30,8	14,3
время от времени	47,8	47,0	61,9
часто	19,6	22,2	23,8
Спонтанное засыпание, %			
никогда	5,8	9,4	4,8
время от времени	39,9	31,6	28,6
часто	54,4	59,0	66,7
Бессонница, %			
никогда	23,4	31,6	28,6
время от времени	50,4	45,3	52,4
часто	26,3	23,1	19,1
Дремота, %			
никогда	4,4	1,7	5,0
время от времени	33,3	23,1	15,0
часто	62,3	75,2	80,0
Засыпание за рулем, %			
никогда	38,0	34,2	23,8
время от времени	58,4	58,1	52,4
часто	3,7	7,7	23,8
Засыпание на работе, %			
никогда	72,5	67,5	52,4
время от времени	23,9	23,9	23,8
часто	3,6	8,6	23,8

ция IFN-γ (интерферон гамма) [12]. Активность $CD4^+$-клеток, согласно последним данным [13], находится в прямо пропорциональной зависимости от уровня IFN-γ в цереброспинальной жидкости. Также известно о некоторой связи симптомов нарколепсии с другим *HLA*-геном DRB1*15:01, в случае чего заболевание развивается по тем же механизмам, что и с DQB1*06:02, однако чаще мутация DRB1*15:01 является маркером предрасположенности к развитию рассеянного склероза, хотя встречаются случаи развития нарколепсии в сочетании с этим демиелинизирующим заболеванием [14]. Тем не менее было выявлено, что в некоторых случаях недостаточно наличия одной лишь мутации HLA-DQB1*06:02, а необходима также мутация DRB1*15:01.

Интенсивность клинических проявлений нарколепсии, по-видимому, зависит от количества аллелей (гетерозиготы и монозиготы) генов *HLA* — DQB1*06:02 и DRB1*15:01, которые экспрессируются в клетках. Это показано не только для силы проявления заболевания, но и для возраста начала заболевания [15] **(см. таблицу)**.

Однако не во всех случаях клинически очевидной нарколепсии обнаруживается мутация гена *HLA*-системы. Что же в таких случаях может послужить причиной развития этого заболевания? Предполагают, что за это ответственна другая мутация, на этот раз расположенная в 19 хромосоме в гене *P2RY11*. Этот ген кодирует последовательность аминокислот, необходимых для сборки рецептора $P2Y_{11}$. Рецептор $P2Y_{11}$ преимущественно экспрессируется на $CD8^+$-клетках и NK-клетках. Окончательно функция этого рецептора неизвестна, пока обнаружено, что он является G-связанным рецептором (Gs- и Gq-типы рецепторов), который активируется фосфорными эфирами нуклеозидов, такими как аденозин-трифосфат, аденозин-дифосфат, уридин-трифосфат, уридин-дифосфат. Вследствие этой активации происходят увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} посредством фосфатидилинозитольного пути и уровня цАМФ посредством активации аденилатциклазы [16]. В результате лейкоцит индуцирует АТФ-индуцированную клеточную смерть моноцитов. Было найдено, по меньшей мере, 8 различных мутаций в гене *P2RY11*, в результате которых экспрессия рецептора $P2Y_{11}$ становилась значительно меньше, что в конечном итоге оказалось связано с развитием проявлений нарколепсии. Эти мутации повлияли на ста-

бильность $P2Y_{11}$, в особенности в $CD8^+$-клетках, что приводило к нарушению АТФ-индуцированной смерти моноцитов и провокации реакции аутоиммунной агрессии против орексинергических нейронов **(рис. 3, на цв. вклейке)** [17, 18]. Примечательно, что известны и другие мутации этого гена, с которыми связывают повышенный риск раннего возникновения острого инфаркта миокарда и повышения концентрации С-реактивного белка в циркулирующей крови.

Кроме того, как показал печальный опыт, не только нарушения генетического аппарата регуляции иммунного ответа могут привести в результате к развитию нарколепсии. В 2009 г. мир поразила пандемия гриппа подтипа А H1N1, так называемого мексиканского свиного гриппа. Для предотвращения дальнейшего распространения заболевания были предприняты обширные меры по вакцинации населения, однако сама вакцинация не обошлась без последствий. Она проводилась с использованием препарата Pandemrix H1N1. Эта вакцина была разработана и запатентована в 2006 г. фирмой «GlaxoSmithKline». Вакцина состояла из убитых вирусов гриппа, полученных от штамма A/California/7/2009 (H1N1) и вспомогательных иммунологических адьювантов, включающих токоферол, сквален и полисорбат 80.

Первыми внимание на повышенную частоту нарколепсии среди вакцинированных обратили в Швеции в том же 2009 г. Было выяснено [19], что спустя 4 мес после вакцинации резко возросло число случаев выявления нарколепсии. После вакцинации частота развития симптомов нарколепсии, согласно статистическим данным исследовательской группы из Финляндии и Швеции [20], составила 9,0 случая на 100 000 детей и подростков, в отличие от 0,7 случая на 100 000 среди невакцинированных.

Почему после вакцинации от гриппа у пациентов возникали симптомы нарколепсии без наличия генетической предрасположенности к развитию этого заболевания? В первую очередь учеными было высказано предположение, что вакцина провоцировала дебют нарколепсии у генетически предрасположенных к этому заболеванию, тем не менее дать однозначный ответ на этот вопрос было нельзя, поскольку не существовало экспериментальной модели развития поствакциональной нарколепсии у животных. Некоторые исследователи [21] связывают развитие поствакциональной иммунной реакции с тем, что в Pandermix H1N1 содержится иммуногенный нуклеопротеин, имеющий некоторую аналогию в последовательности аминокислотного состава с ОХ-1 и ОХ-2. После вакцинации теоретически должны образовываться антитела к нуклеопротеину, котрые затем будут перекрестно реагировать с орексиновыми рецепторами. Такие антитела были в действительности обнаружены [22]. Симптомы нарколепсии возникали с частотой 1 на 10 000 вакцинированных, но примечательно также то, что возникали они только у тех, кто был вакцинирован именно Pandemrix H1N1 [23]. После участившихся случаев возникновения нарколепсии у пациентов при использовании Pandermix H1N1 она была снята с производства и ученым удалось найти альтернативу, которая бы не вызывала подобного побочного эффекта — вакцину Focertia той же фирмы, что изготавливала Pandemrix [24].

Новые возможности лечения нарколепсии

Существует несколько подходов к лечению нарколепсии. Препаратом первого выбора терапии этого заболевания является психостимулятор модафинил, или его правовращающий стереоизомер армодафинил. В России этот препарат в качестве лекарственного средства не зарегистрирован. Механизм его действия до конца не ясен, предположительно, он активирует гипокретинергические нейроны гипоталамуса (латеральные ядра), а также воздействует на моноаминергическую передачу в головном мозге; под его действием в определенных отделах головного мозга увеличивается концентрация дофамина (полосатое тело и прилежащее ядро) и норадреналина (гипоталамус и вентролатеральное преоптическое ядро). Препарат применяется для уменьшения дневной сонливости [25].

К терапии первого выбора также относится и оксибутират (оксибат) натрия. Препарат является натриевой солью гамма-оксимасляной кислоты. Гамма-оксимасляная кислота по своим свойствам очень близка к гамма-аминомасляной (ГАМК). Это вещество оказывает седативное и центральное миорелаксирующее действие. У больных нарколепсией применение этого препарата сопровождается уменьшением таких симптомов, как катаплексия, расстройства ночного сна и дневная сонливость [26]. В России оксибутират натрия используется в форме раствора в качестве средства для наркоза, а в показаниях к его применению нарколепсия отсутствует.

Также для лечения нарколепсии применяется препарат питолизан, механизм действия которого основан на связывании с H_3-гистаминовыми рецепторами, следствием чего является повышение активности гистаминовых нейронов и лучшее поддержание состояния бодрствования. Кроме того, препарат снижает частоту приступов катаплексии.

Для минимизации симптомов нарколепсии могут быть также использованы антидепрессанты, механизмом действия которых является обратный захват таких нейромедиаторов, как серотонин и норадреналин (венлафаксин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; флуоксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина; имипрамин — ингибитор обратного захвата норадреналина, серотонина и дофамина).

Появление аутоиммунной гипотезы развития нарколепсии привело к предложениям использовать

для лечения это заболевания глюкокортикоиды и иммуноглоблины. В одном наблюдении [27] описано успешное купирование нарколепсии при применении преднизолона в острой фазе заболевания. В другом исследовании [28] та же схема лечения оказалась менее удачной: авторам удалось только лишь добиться уменьшения проявлений катаплексии. В третьем исследовании [29] был отмечен положительный эффект от внутривенного введения иммуноглобулина в дозировке 1 г/кг/сут, однако этот подход оказался эффективным лишь в первые месяцы заболевания (до 9 мес). Критики иммуносупрессивной терапии при нарколепсии подчеркивают, что симптомы этого заболевания становятся очевидными, когда погибло уже 90% гипокретиновых нейронов гипоталамуса, т.е. спасать оказывается почти нечего.

В тех случаях, когда лекарственные препараты для лечения нарколепсии оказываются недоступны (например, в России питолизан и модафинил не зарегистрированы), для борьбы с дневной сонливостью (главное проявление этого заболевания) используется поведенческая терапия. Она заключается в тактике «запланированных засыпаний», когда пациент сам определяет периоды, когда его сонливость наиболее выражена, и в это время ложится спать на 0,5—1,5 ч. Также бороться с сонливостью помогают регулярный режим сна и бодрствования, физические упражнения.

Итак, несмотря на то что нарколепсия является хроническим неизлечимым заболеванием, ученым удалось добиться впечатляющих результатов в изучении механизмов развития этого расстройства. Это позволило предложить новые подходы к диагностике нарколепсии, включая исследование уровня гипокретина в цереброспинальной жидкости, и лечению в виде применения иммуносупрессивной терапии. Дальнейшие перспективы борьбы с этим заболеванием связывают с выявлением специфических популяций Т-лимфоцитов, определяющих группы риска развития этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kallweit U, Schmidt M, Bassetti CL. Patient-Reported Measures of Narcolepsy: The Need for Better Assessment. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(5):737-744. https://doi.org/10.5664/jcsm.6596
2. Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam KK, Cortelli P, Nobili L, Bruni O, Dauvilliers Y, Lin L, Edwards MJ, Mignot E, Bhatia KP. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2011;134(12):3477-3489. https://doi.org/10.1093/brain/awr244
3. Thomas E, Winrow C. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51:243-266. https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010510-100528
4. Lecea L. Hypocretins and the neurobiology of sleep — wake mechanisms. *Prog Brain Res.* 2012;198:15-24. https://doi.org/10.1016/b978-0-444-59489-1.00003-3
5. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. Nature Reviews. *Neuroscience.* 2002; 3(8):591-605. https://doi.org/10.1038/nrn895
6. Carter ME, Yizhar O, Chikahisa S, Nguyen H, Adamantidis A, Nishino S, Deisseroth K, de Lecea L. Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nature Neuroscience.* 2010;13(12):1526-1533. https://doi.org/10.1038/nn.2682
7. Inutsuka A, Yamanaka A. The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulation of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:18. https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00018
8. Johnson P, Truitt W, Fitz S, Minick P, Dietrich A, Sanghani S, Träskman-Bendz L, Goddard A, Brundin L, Shekhar A. A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med.* 2010;16(1):111-115. https://doi.org/10.1038/nm.2075
9. Wing YK, Chen L, Fong SYY, Ng MHL, Ho CKW, Cheng SH, Tang NLS, Li AM. Narcolepsy in Southern Chinese patients: clinical characteristics, HLA typing and seasonality of birth. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79:1262-1267. https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.143420
10. Cheng S, Baisch J, Krco C, Savarirayan S, Hanson J, Hodgson K, Smart M, David C. Expression and function of HLA-DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) genes in transgenic mice. *Eur J Immunogenet.* 1996;23(1):15-22. https://doi.org/10.1111/j.1744-313x.1996.tb00260.x
11. Latorre D, Kallweit U, Armentani E, Foglierini M, Mele F, Cassotta A, Jovic S, Jarrossay D, Mathis J, Zellini F, Becher B, Lanzavecchia A, Khatami R, Manconi M, Tafti M, Bassetti CL, Sallusto F. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons. *Nature.* 2018; 562(7725):63-68. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0540-1
12. Bernard-Valnet R, Yshii L, Quériault C, Nguyen XH, Arthaud S, Rodrigues M, Canivet A, Morel AL, Matthys A, Bauer J, Pignolet B, Dauvilliers Y, Peyron C, Liblau RS. CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113(39):10956-10961. https://doi.org/10.1073/pnas.1603325113
13. Kornum B, Pizza F, Knudsen S, Plazzi G, Jennum P, Mignot E. Cerebrospinal fluid cytokine levels in type 1 narcolepsy patients very close to onset. *Brain Behav Immun.* 2015;49:54-58. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.004
14. Alaez C, Lin L, Flores-A H, Vazquez M, Munguia A, Mignot E, Haro R, Baker H, Gorodezky C. Association of narcolepsy-cataplexy with HLA-DRB1 and DQB1 in Mexican patients: a relationship between HLA and gender is suggested. *BMC Med Genet.* 2008;9:79. https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-79
15. Watson N, Ton T, Koepsell T, Gersuk V, Longstreth W. Does Narcolepsy Symptom Severity Vary According to HLA-DQB1*0602 Allele Status? *Sleep.* 2010;33(1):29-35. https://doi.org/10.1093/sleep/33.1.29
16. Dreisig K, Kornum BR. A critical look at the function of the P2Y11 receptor. *Purinergic Signal.* 2016;12(3):427-437. https://doi.org/10.1007/s11302-016-9514-7
17. Degn M, Dauvilliers Y, Dreisig K, Lopez R, Pfister C, Pradervand S, Rahbek Kornum B, Tafti M. Rare missense mutations in P2RY11 in narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2017;140(6):1657-1668. https://doi.org/10.1093/brain/awx093
18. Kornum B, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico T, Hesselson S, Axtell R, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack M, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong S, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton T, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Einen M, Eshragh J, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla P, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong J, Lee S, Strohl K, Longstreth W, Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon M, Nepom G, Wichmann H, Rouleau G, Gieger C, Levinson D, Gejman P, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok P, Risch N, Hallmayer J, Mignot E. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet.* 2011;43:66-71. https://doi.org/10.1038/ng.734
19. Nellore A, Randall D. Narcolepsy and influenza vaccination — the inappropriate awakening of immunity. *Ann Transl Med.* 2016;4(suppl 1):29. https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.60

20. Sarkanen TO, Alakuijala AP, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:177-186. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.006

21. Ahmed S, Volkmuth W, Duca J, Corti L, Pallaoro M, Pezzicoli A, Karle A, Rigat F, Rappuoli R, Narasimhan V, Julkunen I, Vuorela A, Vaarala O, Nohynek H, Pasini F, Montomoli E, Trombetta C, Adams C, Rothbard J, Steinman L. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med.* 2015;7(294):105-117. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2354

22. Sohail A, Schur H, MacDonald E, Steinman L. Narcolepsy, 2009 A(H1N1) pandemic influenza, and pandemic influenza vaccinations: What is known and unknown about the neurological disorder, the role for autoimmunity, and vaccine adjuvants. *Journal of Autoimmunity.* 2014;50:1-11. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.033

23. Nohynek H, Jokinen J, Partinen M, Vaarala O, Kirjavainen T, Sundman J, Himanen S, Hublin C, Julkunen I, Olsén P, Saarenpää-Heikkilä O, Kilpi T. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS One.* 2012;7(3):e33536. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033536

24. Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, DeStefano F. Vaccine Safety Datalink. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology.* 2014;83(20):1823-1830. https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000987

25. Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(3):415-434. https://doi.org/10.1007/s00213-013-3232-4

26. Mamelak M, Swick T, Emsellem H, Montplaisir J, Lai C, Black J. A 12-week open-label, multicenter study evaluating the safety and patient-reported efficacy of sodium oxybate in patients with narcolepsy and cataplexy. *Sleep Med.* 2015;16(1):52-58. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.004

27. He Hecht M, Lin L, Kushida C, Umetsu D, Taheri S, Einen M, Mignot E. Report of a case of Immunosuppression with Prednisone in an 8-year-old boy with an acute onset of hypocretin-deficiency narcolepsy. *Sleep.* 2003; 26(7):809-810. https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.809

28. Boehmer L, Wu M, John J, Siegel J. Treatment with immunosuppressive and anti-inflammatory agents delays onset of canine genetic narcolepsy and reduces symptom severity. *Exp Neurol.* 2004;188(2):292-299. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.04.006

29. Knudsen S, Mikkelsen J, Bang B, Gammeltoft S, Jennum P. Intravenous immunoglobulin treatment and screening for hypocretin neuron-specific autoantibodies in recent onset childhood narcolepsy with cataplexy. *Neuropediatrics.* 2010;41(5):217-222. https://doi.org/10.1055/s-0030-1267993

Поступила 17.02.19

Received 17.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 63-68
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 63-68
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263

Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты)

© Б.А. ВОЛЕЛЬ[1], Д.С. ПЕТЕЛИН[1], М.Г. ПОЛУЭКТОВ[2]

[1]Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме
Инсомния является одним из наиболее распространенных симптомов психической патологии (аффективная, тревожная, ипохондрическая, астеническая, психотическая) и обнаруживает ряд характерных особенностей в зависимости от структуры психического расстройства. Психофармакотерапия инсомнии при психических расстройствах является важным аспектом курации пациентов. Одним из перспективных препаратов для коррекции инсомнии как в комбинации с другими психотропными препаратами, так и в монотерапии является доксиламин.

Ключевые слова: *сон, инсомния, депрессия, тревога, астения, психоз, ипохондрия, психофармакотерапия, донормил, доксиламин.*

Сведения об авторах:
Волель Б.А. — e-mail: beatrice.volel@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1667-5355
Петелин Д.С. — e-mail: petelinhome1@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2228-6316
Полуэктов М.Г. — e-mail: poluekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Как цитировать:
Волель Б.А., Петелин Д.С., Полуэктов М.Г. Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):63-68. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263

Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects

© B.A. VOLEL[1], D.S. PETELIN[1], M.G. POLUEKTOV[2]

[1]University Clinical Hospital №3 of Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract
Insomnia is one of the most common symptoms of mental pathology (affective, anxious, hypochondriac, asthenic, psychotic) and reveals a number of characteristic features depending on the structure of the mental disorder. Psychopharmacotherapy for insomnia in mental disorders is an important aspect of patient supervision. Doxylamine (donormil) is one of the promising drugs for the correction of insomnia, both in combination with other psychotropic drugs and in monotherapy.

Keywords: *sleep, insomnia, depression, anxiety, asthenia, psychosis, hypochondria, psychopharmacotherapy, donormil, doxylamine.*

Information about the authors:
Volel B.A. — e-mail: beatrice.volel@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1667-5355
Petelin D.S. — e-mail: petelinhome1@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-2228-6316
Poluektov M.G. — e-mail: poluekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

To cite this article:
Volel BA, Petelin DS, Poluektov MG. Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects (literature review). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):63-68. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263

Автор, ответственный за переписку: Петелин Дмитрий Сергеевич — e-mail: petelinhome1@yandex.ru

Corresponding author: Petelin D.S — e-mail: petelinhome1@yandex.ru

Инсомния является одним из наиболее часто встречающихся симптомов при психической патологии различного регистра — аффективных, тревожных, невротических, психотических и астенических расстройствах [1—3]. При этом, в зависимости от структуры психического расстройства, инсомния обнаруживает набор характерных клинических особенностей, которые могут помочь практическому врачу в проведении дифференциального диагноза и подборе правильной терапии.

Аффективные расстройства

Инсомния, согласно современным данным, отмечается приблизительно у 75% больных с депрессиями различного генеза (эндогенные, психогенные, органические, в том числе сосудистые) [4, 5]. Клинические проявления инсомнии при депрессиях многообразны: трудности засыпания, поддержания сна (частые ночные пробуждения), ранние окончательные пробуждения, а при парадоксальной инсомнии — отсутствие чувства сна. При этом наибольшую зависимость проявления инсомнии обнаруживают от ведущей модальности аффекта меланхолического, тревожного или апатического/анестетического [6][1].

При классических эндогенных меланхолических депрессиях проявления нарушений сна подчиняются ритмологическим зависимостям, свойственным аффективному эпизоду, а именно — циркадианному ритму [7]. Так, типичной витальной депрессии наиболее свойственны нарушения сна по типу ранних окончательных пробуждений в предутренние часы, совпадающих во времени с пиком плохого самочувствия: больные просыпаются с чувством выраженной тоски предсердной локализации, особенно отчетливо отмечаются идеи безнадежности и вины, выражена моторная и идеаторная заторможенность. Помимо ранних окончательных пробуждений, при меланхолических депрессиях также могут отмечаться любые другие формы инсомнии: трудности засыпания, частые пробуждения, отсутствие чувства сна.

При тревожных депрессиях, нередко характеризующихся инвертированным суточным ритмом с ухудшением самочувствия к вечеру преимущественно за счет нарастания тревоги, выявляются трудности засыпания, а также частые пробуждения в течение ночи. Пациенты сообщают, что не могут уснуть в связи с выраженным чувством тревоги, внутреннего напряжения, а также в связи с наплывом неотвязных мыслей тревожного содержания [8].

При апатических и анестетических депрессиях наиболее часто регистрируются анестезии чувства сна, которые характеризуются размытостью границ между сном и бодрствованием, уверенностью в полном бодрствовании на протяжении ночи, при том что объективно ночной сон может быть нарушен незначительно или иметь адекватную продолжительность и глубину [6]. При относительно небольшой тяжести заболевания жалобы на нарушения сна могут стать ведущим симптомом при обращении пациента к врачу, создавая тем самым большие сложности в диагностике.

Отдельного обсуждения безотносительно модальности аффекта заслуживают особенности нарушений сна при органических и психогенных депрессиях.

Для органических (в первую очередь сосудистых) депрессий суточный ритм малохарактерен, однако инсомния выявляется достаточно часто (до 75% больных). В ряде случаев наблюдаются стойкие нарушения засыпания, однако более характерен чуткий сон с частыми ночными пробуждениями (интрасомническое расстройство), в том числе в ответ на незначительные раздражающие воздействия (шум за окном, неудобная постель)[2]; также очень часто отмечаются недовольство качеством сна, чувство разбитости по утрам [9, 10].

При психогенных депрессиях отмечаются нарушения сна как по типу трудностей засыпания, преимущественно ассоциированных с наплывом мыслей о психотравмирующей ситуации, так и по типу частых ночных пробуждений, связанных с ночными кошмарами [4, 11].

Нарушения сна отмечаются при маниакальных состояниях всегда или почти всегда (по данным разных исследований, у 69—99% пациентов) и имеют диагностическое значение (являются одним из критериев маниакального эпизода по МКБ-10 и DSM-5). Наиболее характерно для маниакального состояния снижение потребности в сне, формирующееся на фоне повышенного настроения и субъективно воспринимаемое как проявление повышенного настроения и активности (непривычная бодрость, способность восстанавливать силы за 2—3 ч сна). Пациенты с манией чаще всего не тяготятся явлениями инсомнии, у них могут отмечаться как трудности засыпания, так и ранние окончательные пробуждения. При этом тип инсомнии и ее выраженность обнаруживают тесную связь с тяжестью маниакальной симптоматики: например, стойкая бессонница при нарастающем к ночи возбуждении [2]. В практической работе врача инсомния является важным диагностическим признаком, позволяющим в ряде случаев вовремя распознать развитие маниакального эпизода, в том числе индуцированного приемом антидепрессантов. Так, при курации пациентов с депрессией без предшествовавших маниакальных эпизодов появление инсомнии на фоне разрешения гипотимической

[1]Многочисленные подходы к классификации депрессий (основанные на выраженности депрессии, этиопатогенезе, соотношение позитивной и негативной аффективности и др.) в настоящей публикации рассматриваться не будут.

[2]Описанный паттерн нарушений сна более характерен для астенических расстройств, которые довольно часто (в 70—80%) случаев отмечаются при органических депрессиях. Особенности инсомнии при астенических расстройства обсуждаются ниже.

UPSA

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П N008683/01 Торговое наименование препарата: ДОНОРМИЛ® Международное непатентованное наименование: доксиламин Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой СОСТАВ Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: действующее вещество: доксиламина сукцинат – 15,00 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100,00 мг, кроскармеллоза натрия – 9,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15,00 мг, магния стеарат – 2,00 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000–1,00 мг, гипромеллоза – 2,30 мг, Сеписперс АР 7001 [гипромеллоза 2–4 %; титана диоксид CI 77891 25–31 %; пропиленгликоль 30–40 %; вода до 100 %] – 0,70 мг. ОПИСАНИЕ Прямоугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с риской на обеих сторонах. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА Антагонист Н1–гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Фармакодинамика: Блокатор Н1–гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и М–холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна. Длительность действия – 6–8 часов. Фармакокинетика: Максимальная концентрация в плазме (Cmax) в среднем достигается через 2 часа после приема внутрь. Время полувыведения (T1/2) – около 10 часов. Абсорбция высокая, метаболизируется в печени. Хорошо проникает через гистогематические барьеры (включая гематоэнцефалический барьер). Выводится на 60 % почками в неизменном виде, частично – через ЖКТ. Фармакокинетика препарата у особых групп пациентов: У пациентов старше 65 лет, а также при печеночной и почечной недостаточности период полувыведения может удлиняться. При повторении курсов лечения стабильная концентрация препарата и его метаболитов в плазме крови достигается позже и на более высоком уровне. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ Преходящие нарушения сна. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ • повышенная чувствительность к доксиламину и другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам; • закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы; • заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи; • врожденная галактоземия, глюкозо–галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы; • детский и подростковый возраст (до 15 лет). С ОСТОРОЖНОСТЬЮ Пациентам со случаями апноэ в анамнезе – в связи с тем, что доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне). Пациентам старше 65 лет – в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падений (например, при ночных пробуждениях после приема снотворных), а также в связи с возможным увеличением периода полувыведения. Пациентам с почечной и печеночной недостаточностью (период полувыведения может увеличиваться). ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ На основании адекватных и хорошо контролируемых исследований доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. В случае назначения данного препарата на поздних сроках беременности, следует принимать во внимание атропиноподобные и седативные свойства доксиламина при наблюдении за состоянием новорожденного. Неизвестно, проникает ли доксиламин в грудное молоко. В связи с возможностью развития седативного или возбуждающего эффекта у ребенка, кормить грудью при применении препарата не следует. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Внутрь. По 1/2–1 таблетке в день, запивая небольшим количеством жидкости, за 15–30 мин до сна. Если лечение неэффективно, по рекомендации врача доза может быть увеличена до двух таблеток. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Применение у особых групп пациентов Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью В связи с данными об увеличении концентрации в плазме и уменьшении плазменного клиренса доксиламина рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения. Применение у пациентов старше 65 лет Блокаторы Н1–гистаминовых рецепторов следует с осторожностью назначать данной группе пациентов в связи с возможными головокружениями и замедленными реакциями с опасностью падения (например, при ночных пробуждениях после приема снотворных). Ввиду данных об увеличении концентрации в плазме, уменьшении плазменного клиренса и увеличении времени полувыведения рекомендуется коррекция дозы в сторону уменьшения. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Со стороны желудочно–кишечного тракта: • запор, сухость во рту; Со стороны сердечно–сосудистой системы: • ощущение сердцебиения; Со стороны органа зрения: • нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; Со стороны почек и мочевыводящих путей: • задержка мочи; Со стороны нервной системы: • сонливость в дневное время (в этом случае доза препарата должна быть уменьшена) • спутанность сознания, галлюцинации. Со стороны лабораторных показателей: • увеличение уровня креатинфосфокиназы; Со стороны опорно–двигательного аппарата: • рабдомиолиз. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. ПЕРЕДОЗИРОВКА Симптомы: дневная сонливость, возбуждение, расширение зрачка (мидриаз), нарушения аккомодации, сухость во рту, покраснение кожи лица и шеи (гиперемия), повышение температуры тела (гипертермия), синусовая тахикардия, расстройство сознания, галлюцинации, снижение настроения, тревога, нарушение координации движений, дрожь (тремор), непроизвольные движения (атетоз), судороги (эпилептический синдром), кома. Непроизвольные движения иногда являются предвестниками судорог, что может свидетельствовать о тяжелой степени отравления. Даже при отсутствии судорог тяжелые отравления доксиламином могут вызвать развитие рабдомиолиза, который часто сопровождается острой почечной недостаточностью. В таких случаях показана стандартная терапия с постоянным контролем уровня креатинфосфокиназы. При появлении симптомов отравления следует немедленно обратиться к врачу. Лечение: симптоматическое (м–холиномиметики и др.), в качестве средства первой помощи показан прием активированного угля (в количестве 50 г для взрослых и 1г/кг массы тела для детей). ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ При одновременном приеме препарата Донормил® с седативными антидепрессантами (амитриптилин, доксепин, миансерин, миртазапин, тримипрамин), барбитуратами, бензодиазепинами, клонидином, производными морфина (анальгетиками, противокашлевыми препаратами), нейролептиками, анксиолитиками, седативными Н1–антигистаминовыми препаратами, центральными антигипертензивными препаратами, талидомидом, баклофеном, пизотифеном усиливается угнетающее действие на центральную нервную систему (ЦНС). При одновременном приеме с м–холиноблокирующими средствами (атропин, имипраминовые антидепрессанты, антипаркинсонические препараты, атропиновые спазмолитики, дизопирамид, фенотиазиновые нейролептики) повышается риск возникновения таких побочных эффектов, как задержка мочи, запор, сухость во рту. Так как алкоголь усиливает седативный эффект большинства антагонистов Н1–гистаминовых рецепторов, в т. ч. и препарата Донормил®, необходимо избегать его одновременного употребления с алкогольными напитками и лекарственными препаратами, содержащими алкоголь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Следует принимать во внимание, что бессонница может быть вызвана рядом причин, при которых нет необходимости в назначении данного лекарственного препарата. Препарат оказывает седативное действие, подавляет когнитивные способности и замедляет психомоторные реакции. Первое поколение Н1–антигистаминовых препаратов может оказывать м–холиноблокирующий, анти–α–адренергический и антисеротониновый эффекты, что может вызывать сухость во рту, запор, задержку мочи, нарушения аккомодации и зрения. Как все снотворные или седативные препараты, доксиламина сукцинат может усугублять синдром ночного апноэ (внезапная остановка дыхания во сне), увеличивая число и продолжительность приступов апноэ. Возможное злоупотребление блокаторами Н1–гистаминовых рецепторов первого поколения, включая доксиламин, может приводить к физической и психологической зависимости, о которой сообщалось на фоне преднамеренного приема более высоких доз препарата, чем рекомендованные. В одной таблетке препарата содержится 100 мг лактозы моногидрата, что следует принимать во внимание у пациентов с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо–галактозной мальабсорбцией. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К УПРАВЛЕНИЮ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТЕ С ДВИЖУЩИМИСЯ МЕХАНИЗМАМИ В связи с возможной сонливостью в дневное время суток следует избегать управления автотранспортом, работы с механизмами и иных видов деятельности, требующих быстрых психических и двигательных реакций. ФОРМА ВЫПУСКА Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг. По 10 или 30 таблеток в полипропиленовую тубу, укупоренную полиэтиленовой крышкой.1 туба вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ При температуре 15–25°С. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК Отпускают по рецепту.

Ссылки: 1. Центерадзе С.Л. Полуэктов М.Г. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы // Медицинский совет 2018. №1.
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01.

Реклама 03-19-RUS-010-DON

Информация для специалистов здравоохранения.
Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол–Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7 (495) 755–92–67,
факс.: +7 (495) 755–92–62

Достоверны ли результаты исследований? Каковы эти результаты? Как можно применить их в клинической практике?

ПУТЕВОДИТЕЛЬ ЧИТАТЕЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

ЭТИ ТРИ ВОПРОСА – ТРИ СТОЛПА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ; ОТВЕТЫ НА НИХ БОЛЕЕ ВСЕГО ИНТЕРЕСУЮТ ВРАЧЕЙ ПРИ РАБОТЕ С МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРОЙ.

Основой настоящей книги под редакцией **Гордона Гайятта** и **Драммонда Ренни** послужила популярная серия статей, опубликованных в журнале **JAMA** под общим названием **User's Guides to the Medical Literature** (Путеводитель читателя медицинской литературы). В создании книги участвовали более 50 самых известных теоретиков и практиков доказательной медицины из разных стран.

"Путеводитель читателя медицинской литературы" — результат почти двадцатилетнего опыта учебной и научной работы. Эта книга содержит подробные и в то же время доступные для практикующего врача сведения, необходимые для осмысленного применения данных медицинской литературы в конкретных клинических ситуациях.

"Путеводитель читателя медицинской литературы" отличается от других аналогичных изданий обилием клинических примеров и ясностью изложения. Он будет интересен не только врачам, начинающим осваивать доказательную медицину, но и тем, кто уже давно применяет ее принципы на практике и в процессе преподавания.

Пер. с англ., 416 с.

По вопросам приобретения и оптовых закупок обращаться по адресу:
127238 Москва, Дмитровское шоссе, дом 46, корп. 2, "Издательство Медиа Сфера"

Тел. отдела распространения:
(495) 482-5336, 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Вы также можете заказать книги (только в пределах РФ) через интернет:
www.mediasphera.ru

Реклама

симптоматики является важным диагностическим признаком развития мании [12].

Тревожные расстройства

Нарушения сна при тревожных расстройствах наиболее интенсивно обсуждаются в отношении генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства и транзиторных тревожных расстройств перед вызывающим тревогу (экзамен, оперативное вмешательство и т.д.) событием (так называемые «невроз ожидания»). Несмотря на наличие актуальных данных о нарушениях сна при паническом расстройстве, социофобии, изолированных фобиях и обсессивно-компульсивном расстройстве, они неоднозначны, а сами нарушения сна имеют неспецифический характер [13]. Потому в настоящем обзоре они подробно не рассматриваются.

Предваряя клинические описания, следует заметить, что наличие выраженной инсомнии при тревожном расстройстве является поводом для тщательного поиска коморбидной депрессии. Согласно данным исследований [14], выполненных при помощи психометрических методик, у пациентов с коморбидными депрессией и тревожным расстройством инсомния была более выражена, чем при наличии только тревожного расстройства, при этом регистрировался больший вклад депрессии, а не тревоги в формирование расстройств сна.

При генерализованном тревожном расстройстве нарушения сна отмечаются приблизительно у 70% пациентов, причем факторами риска являются мужской пол и молодой возраст [15].

Наиболее характерным для генерализованного тревожного расстройства является нарушение поддержания сна, клинически проявляющееся в виде жалоб на частые ночные пробуждения, обычно сопровождающиеся чувством тревоги. Менее типичными, однако достаточно часто выявляемыми, являются жалобы на трудности засыпания [16].

Течение инсомнии при генерализованном тревожном расстройстве обычно хроническое, однако выраженность жалоб варьирует. Характерно усиление жалоб в неблагоприятных ситуациях, провоцирующих тревогу (неприятности на работе, семейные неурядицы, диагностика соматического заболевания), с последующим послаблением симптоматики [17].

При посттравматическом расстройстве нарушения сна представляются более полиморфными по своей феноменологии. До 90% пациентов с посттравматическим расстройством жалуются на трудности засыпания и частые ночные пробуждения, при этом у 70% также отмечаются тягостные кошмарные сны, содержание которых имеет отношение к происшествию, обусловившему посттравматическое расстройство, и отсутствие чувства отдыха после ночного сна. Наиболее характерны вызывающие частые ночные пробуждения многочисленные кошмарные сны, содержание которых отражает перенесенное травматическое событие [18].

Транзиторные тревожные нарушения сна по типу «невроза ожидания» перед важными мероприятиями (собеседование при приеме на работу, экзамен и др.) обычно попадают в поле зрения врача в соматическом (чаще, хирургическом) стационаре. Речь идет о кратковременных нозогенных реакциях, клиническая картина которых определяется футуристической (направленной вперед) тревогой по поводу исхода предстоящей диагностической процедуры или оперативного вмешательства (резекция опухоли, аорто-коронарное шунтирование, кесарево сечение и т.д.) [19]. Пациенты сообщают о неспособности уснуть из-за наплыва тревожных мыслей, страха по поводу исхода предстоящей операции, ипохондрической рефлексии с внимательным отслеживанием функций органов (подсчет частоты сердечных сокращений, слежение за частотой дыхания).

Ипохондрия сна

В литературе под ипохондрией сна подразумеваются два различные расстройства: 1) анестезия чувства сна с уверенностью в полной бессоннице при объективных свидетельствах наличия сна, достаточного по продолжительности и глубине (син. парадоксальная инсомния, sleep state misperception) [2]; 2) ипохондрическое расстройство, проявляющееся стремлением во что бы то ни стало восстановить нормальный ночной сон [20].

В современных публикациях термин «ипохондрия» используется для обозначения преимущественно первого понятия и является по существу синонимичным многократно описанной в сомнологической литературе парадоксальной инсомнии [21], в то время как описание собственно сверхценной ипохондрии с фиксацией на функции сна находится вне сферы интересов современных исследований, несмотря на наличие относительно большого числа таких пациентов и трудностей при их курации, что определяет необходимость упоминания данного расстройства в настоящем обзоре в отсутствие более современной научной литературы.

Ипохондрией сна, как и собственно ипохондрическим расстройством, страдают пациенты, одержимые обеспечением сна, адекватного по качеству и продолжительности. Меры по поддержанию достаточного ночного сна принимают у них характер упорной борьбы, психопатологически квалифицируемой в рамках синдрома сверхценной ипохондрии и подчиняющей себе весь распорядок их жизни[3].

[3]Психопатологическое расстройство, характеризующееся одержимостью восстановления здоровья при помощи как медицинских, так и альтернативных методов лечения.

Характерным свойством пациентов с ипохондрией сна является наличие «медицинской одиссеи» с посещением широкого круга врачей в поисках методик улучшения сна. При ипохондрии сна типична резистентность к воздействию большинства препаратов первой линии, направленных на коррекцию нарушений засыпания. У ряда больных отмечается злоупотребление снотворными препаратами, в том числе в высоких дозах, а также комбинирование различных лекарств, что приводит к утяжелению состояния за счет присоединения зависимости от снотворных (бензодиазепинов и барбитуратов).

Астенические расстройства

Нарушения сна занимают большое место в клинической картине астенических расстройств различного генеза (неврастения, синдром хронической усталости, органическая астении, астения при шизофрении). Клинически очерченная инсомния отмечается приблизительно у 50% пациентов с астенией безотносительно ее генеза [22]. Инсомния более характерна в первую очередь для гиперестетической[4] астении, обнаруживая тесную связь с явлениями раздражительной слабости и ирритативными симптомами [23, 24]. Больные жалуются на невозможность уснуть в связи с повышенной чувствительностью в отношении света и звука (лампа за окном кажется невыносимо яркой, тиканье часов вызывает раздражение и мешает уснуть). Характерны жалобы на трудности засыпания, поверхностный и чуткий сон с многочисленными пробуждениями.

Для гипостенической астении инсомния менее характерна, преобладают жалобы на неглубокий, не приносящий отдыха ночной сон, чувство разбитости и неудовлетворенности сном по утрам [25].

Психотические расстройства

Бессонница является частым проявлением психотических расстройств, как эндогенных (шизофрения, шизоаффективный психоз, хронические бредовые расстройства), так и экзогенно-органических (делирии). Она может быть первым (продромальным) симптомом психоза, отмечаться на высоте психотического состояния, а также свидетельствовать о повторном обострении [26].

Бессонница, сопровождающая общим чувством соматического и психического дискомфорта (болевые расстройства, субфебрилитет, аффективные колебания), достаточно часто наблюдается в продроме психозов с картиной острого чувственного бреда, острой парафрении, онейроида [27]. Такой продром может длиться до нескольких недель, при этом манифестации психоза предшествует развитие полной бессонницы.

При бреде преследования как остром (реактивные параноиды), так и хроническом инсомния отмечается часто (по данным D. Freeman и соавт. [28], примерно у 50% больных) и тесно обусловлена психотической тревогой, выраженным страхом за свою жизнь в связи с мнимой угрозой жизни.

При делириозном помрачении сознания инсомния выступает в качестве значимого для диагностики симптома, предшествующего разворачиванию собственно психотического состояния, а также указывающего на сохранение делирия после купирования галлюцинаций [29, 30].

Пациенты с делирием жалуются на ухудшение состояния к вечеру, нарастание тревоги, беспокойства, чувства внутреннего напряжения, не дающее уснуть. На фоне уже сформировавшейся бессонницы отмечаются появление и нарастание обманов восприятия и аффекта страха.

В ряде случаев при делириях возникает инсомния по типу частых и неполных пробуждений, обычно сочетающихся с гипнагогическими[5] и гипнопомпическими[6] галлюцинациями: пациенты жалуются на неприятные яркие сны (обычно пугающего характера), после которых в течение определенного времени остается неспособность отличить реальность от сновидений.

Психофармакотерапия инсомнии при психических расстройствах

Медикаментозное[7] лечение инсомнии при психических расстройствах предполагает два основных подхода. Согласно первому из них, ведущую роль в коррекции нарушений сна должны играть препараты, направленные на терапию основной нозологии или синдрома, послужившего причиной обращения пациента к врачу, — антидепрессанты, антипсихотики, нормотимики со снотворным действием. Подобные подход позволяет избежать полипрагмазии и оказать более полное воздействие на структуру основного синдрома (депрессивного, тревожного, психотического) [31]. Тем не менее у целого ряда пациентов использование психофармакологических препаратов без селективного снотворного действия не позволяет достичь удовлетворительной коррекции инсомнии. Недостаточный эффект может быть связан как с невозможностью наращивания доз препарата из-за нарастания побочных эффектов (экстра-

[4]В настоящем обзоре используется восходящее к работам И.П. Павлова деление астении на гиперестетическую (характеризующуюся помимо утомляемости также гиперестезией, раздражительной слабостью) и гипостеническую (определяющуюся стойкой и длительной утомляемостью в отсутствие явлений раздражительной слабости).

[5]Предшествующие засыпанию обманы восприятия.

[6]Обманы восприятия, формирующиеся при пробуждении.

[7]Помимо психофармакотерапии, при курации инсомний большую роль играют психотерапевтические мероприятия, которые заслуживают отдельного обсуждения и в настоящем обзоре не рассматриваются.

пирамидные, холинолитические, ортостатические), так и с дефицитом собственно снотворного действия у большинства антидепрессантов и антипсихотиков.

В связи с этим большую роль приобретает второй подход, подразумевающий комбинирование препаратов, направленных на лечение основного психического расстройства, с лекарствами, обладающими селективным снотворным действием. К их числу относятся производные бензодиазепина, Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) и препараты с антигистаминным действием (доксиламин).

В настоящее время терапией первого выбора в курации инсомнии считаются Z-гипнотики и в меньшей степени производные бензодиазепина. Однако следует отметить, что они не лишены ряда недостатков, которые накладывают серьезные ограничения на их использование. В первую очередь речь идет о риске развития зависимости и постепенном нарастании толерантности к снотворному действию перечисленных препаратов. Во-вторых, согласно действующему законодательству Российской Федерации, выписка большинства снотворных препаратов осуществляется на учетных рецептах формы 148-1/у-88, что снижает их доступность. Таким образом, повышается потребность в препаратах с альтернативным механизмом действия.

Доксиламин является высокопотентным блокатором Н1-рецепторов, оказывающим также незначительное М-холиноблокирующее действие в ЦНС. Подобный профиль рецепторного взаимодействия объясняет выраженный снотворный эффект, реализующийся за счет одновременной блокады гистаминергической и холинергической систем головного мозга [32].

В течение длительного времени препарат находит широкое применение в коррекции инсомнии. Высокая эффективность и безопасность доксиламина была показана в ряде плацебо-контролируемых исследований [33—35].

Также следует отметить двойное слепое исследование [36], в которое были включены 338 пациентов с инсомнией, получавших доксиламин или зопиклон. Его результаты показали, что препараты имеют сопоставимую эффективность, при этом число побочных эффектов у пациентов, получавших доксиламин, была существенно меньше.

Особый интерес представляет работа А.Б. Смулевича и соавт. [37], в которой оценивалась эффективность доксиламина в терапии инсомнии у пациентов с пограничной психической патологией на фоне стандартной психотропной терапии. В исследование были включены 47 больных, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в клинике Научного центра психического здоровья по поводу тревожно-фобических, депрессивных, астеноапатических и ипохондрических расстройств. Для курации психопатологической симптоматики использовались антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, их прием осуществлялся не позднее 18:00; снотворные препараты, кроме доксиламина, были исключены из терапевтическое схемы. В ходе 15 сут наблюдения были выявлены хорошая переносимость и высокая эффективность доксиламина в виде ускорения процесса засыпания, уменьшения числа кошмарных сновидений, более глубокого сна, а также улучшение качества пробуждения (меньшая выраженность седации наутро по сравнению с антидепрессантами и антипсихотиками, применявшимися ранее для коррекции инсомнии). Было показано, что доксиламин эффективен в терапии нарушений сна у пациентов с разными нозологиями: аффективными заболеваниями, расстройствами шизофренического спектра и динамикой расстройств личности. Также были выявлены потенциальные нонреспондеры терапии — пациенты со стойкой и длительно протекающей ипохондрией сна и с затяжными анестетическими депрессиями, сопряженными с отчуждением чувства сна. Кроме того, была доказана высокая безопасность доксиламина.

Заключение

Различные формы инсомнии широко распространены у пациентов с основными типами психических расстройств и имеют определенный набор клинических паттернов в зависимости от структуры психической патологии. Эффективная терапия инсомнии у пациентов с психическими нарушениями является важной задачей, которую не всегда возможно решить при помощи седативных эффектов, свойственных основным классам психотропных препаратов, применяемых для курации пограничной психической патологии. В связи с этим к лечению добавляют препараты группы снотворных, в частности доксиламин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nutt D, Wilson S, Paterson L. Sleep disorders as core symptoms of depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2008;10(3):329-336.
2. Harvey AG, Talbot LS, Gershon A. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder Across the Lifespan. *Clinical psychology: a publication of the Division of Clinical Psychology of the American Psychological Association.* 2009;16(2):256-277. https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2009.01164.x
3. Khurshid KA. Comorbid Insomnia and Psychiatric Disorders: An Update. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(3-4):28-32.
4. Тювина Н.А., Щукина Е.П., Изотова Е.А. Расстройства сна при психических расстройствах и способы их коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика.* 2012;1:105-111.

Tyuvina NA, Shchukina EP, Izotova EA. Sleep disorders in mental diseases and their correction. *Nevrologiya, Nejropsixiatriya, Psixosomatika*. 2012;1:105-111. (In Russ.).

5. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2324-2332. https://doi.org/10.1111/jcmm.14170 [Epub ahead of print].

6. Асанов А.О. Нарушения сна при различных типах депрессий. *Доктор.ру*. 2007;5(36):34-38.
Asanov AO. Sleep disorders in different types of depression. *Doktor.ru*. 2007;5(36):34-38. (In Russ.).

7. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. К построению дименсиональной ритмологической модели депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(1):4-10.
Smulevich AB, Dubnitskaya EB. A dimensional rhythmological model of depression. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(1):4-10. (In Russ.).

8. Ковров Г.В., Лебедев М.А., Палатов С.Ю., Меркулова Т.Б., Посохов С.И. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах. *Русский медицинский журнал*. 2015;10:530-537.
Kovrov GV, Lebedev MA, Palatov CYu, Merkulova TB, Posohov SI. Sleep disturbances in anxiety and anxiety and depressive disorders. *RMZh*. 2015;10:530-537. (In Russ.).

9. Захаров В.В. Депрессии при сосудистых заболеваниях головного мозга. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2014;3:4-11.
Zaharov VV Depression in brain vascular diseases. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya*. 2014;3:4-11. (In Russ.).

10. Вознесенская Т.Г. Депрессии при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2009;1(2):9-13.
Voznesenskaya TG. Depression in cerebrovascular diseases. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;1(2):9-13. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2009-31

11. Воронова Е.И., Дубницкая Э.Б. Реактивные (психогенные) депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(2):75-82.
Voronova EI, Dubnitzkaya EB. Reactive (psychogenic) depressions. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(2):75-82. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20151152175-85

12. Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современное лечение при биполярном аффективном расстройстве (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(11):67-76.
Ushkalova AV, Kostyukova EG, Mosolov SN. Modern treatment of a depressive phase (review). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(11):67-76 (In Russ.).

13. Alvaro P, Roberts R, Harris J. A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*. 2013;36(7):1059-1068. https://doi.org/10.5665/sleep.2810

14. Cox R, Olatunji B. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. *Journal of Anxiety Disorders*. 2016;37:104-129. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.001

15. Belanger R, Morin C, Langlois F, Ladouceur R. Insomnia and generalized anxiety disorder: effects of cognitive behavior therapy for gad on insomnia symptoms. *J Anxiety Disord*. 2004;18(4):561-71. https://doi.org/10.1016/S0887-6185(03)00031-8

16. Вознесенская Т.Г. Генерализованное тревожное расстройство: дифференциальный диагноз и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;5(2):18-22.
Voznesenskaya T.G. Generalized anxiety disorder: Differential diagnosis and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;5(2):18-22. (In Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2407

17. Monti J, Monti D. Sleep disturbance in generalized anxiety disorder and its treatment. *Sleep Medicine Reviews*. 2000;4(3):263-276. https://doi.org/10.1053/smrv.1999.0096

18. Maher M, Rego S, Asnis G. Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs*. 2006;20(7):567-590. https://doi.org/10.2165/00023210-200620070-00003

19. Выборных Д.Э., Иванов С.В., Савченко В.Г. Нозогенные реакции у больных с заболеваниями системы крови. *Психические расстройства в общей медицине*. 2011;3(4):4-10.
Vybornikh DE, Ivanov SV, Savchenko VG Nosogenic reactions in patients with hematological malignancies. *Psihicheskie Rasstrojstva v Obshhej Medicine*. 2011;3(4):4-10. (In Russ.).

20. Lafont B, Hartmann F, Barrois C. Apropos of a case of sleep hypochondriasis. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1985;143(4):313-328.

21. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния. Медицинский совет. *Неврология*. 2017;1:52-59.
Strygin KN, Poluektov MG. Insomnia. Medicinskij sovet. *Nevrologiya*. 2017;1:52-59. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-0-52-58

22. Mariman A, Vogelaers D, Tobback E. Sleep in the chronic fatigue syndrome. *Sleep Med Rev*. 2013;17(3):193-199. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.06.003

23. Лебедев М.А. Палатов С.Ю., Ковров Г.В. Усталость и ее проявления. *Русский медицинский журнал*. 2014;4:4-11.
Lebedev MA, Palatov SYu, Kovrov GV. Fatigue and it's presentation. *RMZh*. 2014;4:4-11. (In Russ.).

24. Волель Б.А., Макух Е.А., Лебедева М.В., Попова Е.Н., Бровко М.Ю., Шаломова В.И. Психические расстройства при саркоидозе легких. *Психические расстройства в общей медицине*. 2016;1:7-14.
Volel BA, Makuh EA, Lebedeva MV, Popova EN, Brovko MYu, Shalomova VI. Psychiatric disorders in lung sarcoidosis. *Psihicheskie Rasstrojstva v Obshhej Medicine*. 2016;1:7-14. (In Russ.).

25. Воробьева А.А. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. *Русский медицинский журнал*. 2009;20:1330-1335.
Vorob'eva AA. Asthenic conditions: effective and safe therapy. *RMZh*. 2009;20:1330-1335. (In Russ.).

26. Koyanagi A, Stickley A. The Association between Sleep Problems and Psychotic Symptoms in the General Population: A Global Perspective. *Sleep*. 2015;38(12):1875-1885. https://doi.org/10.5665/sleep.5232

27. Reeve S, Sheaves B, Freeman D. Sleep Disorders in Early Psychosis: Incidence, Severity, and Association With Clinical Symptoms. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(2):287-295. https://doi.org/10.1093/schbul/sby129

28. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N, Southgate L. Insomnia and paranoia. *Schizophrenia Research*. 2009;108(1-3):280-284. https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.12.001

29. Krishnan V, Leung L, Caplan L. A neurologist's approach to delirium: Diagnosis and management of toxic metabolic encephalopathies. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;25(2):112-116. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.010

30. Weinhouse G. Delirium and sleep disturbances in the intensive care unit: can we do better? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(4):403-408. https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000093

31. Костюкова Е.Г. Перспектива использования доксиламина в психиатрической практике. *Русский медицинский журнал*. 2012;31:1569-1571.
Kostyukova EG Prospekts on use of doxylamine in clinical practice. *RMZh*. 2012;31:1569-1571. (In Russ.).

32. Balogh A. Drug for the treatment of sleep disorders—review. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2001;95(1):11-16.

33. Sjoqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther*. 1967;8(1):48-54.

34. Gene M, Smith GM, Porter H, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinpharmacol Ther*. 1985;37(5):549-557.

35. Hausser-Hauw C, Fleury B, Scheck F, Pello J, Lebeau B. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers. *Semaine des Hopitaux*. 1995;71(23-24):742-750.

36. Schadeck B, Chelly M, Amsellem D, Cohen A, Peraudeau P, Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*. 1996;72(13-14):428-439.

37. Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой тяжести. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(23):1714-1719.
Smulevich AB, Zheleznova MV, Pavlova LK. Use of Donormil in treatment of mild to moderate sleep disorders. *RMZh*. 2006;14(23):1714-1719. (In Russ.).

Поступила 27.02.19

Received 27.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 69-72
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904269

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 69-72
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904269

Вопросы медикаментозной коррекции нарушений сна в условиях стационара

© Э.З. ЯКУПОВ, Ю.В. ТРОШИНА, Д.В. АРТЕМЬЕВА

ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме
В статье приводятся данные о широкой распространенности инсомнических расстройств в общемедицинской практике. Выявлена низкая информированность как медицинской общественности, так и населения по вопросам нарушений сна. Обозначены основные направления медикаментозной коррекции инсомнии. Представлены данные по положительным и побочным эффектам применяемых основных лекарственных средств (в частности, по формированию бензодиазепиновой зависимости при бесконтрольном использовании препаратов этой группы). Актуализирована проблема немедикаментозной коррекции инсомнических нарушений, возникающих у пациентов в условиях стационара. Представлены результаты крупномасштабного исследования эффективности мелаксена при коррекции нарушений сна у пациентов с хронической ишемией мозга.

Ключевые слова: *сон, инсомния, гипнотики, лекарственная зависимость, мелаксен.*

Сведения об авторах:
Якупов Э.З. — e-mail: ed_yakupov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2965-1424
Трошина Ю.В. — https://orcid.org/0000-0001-5080-7572
Артемьева Д.В. — https://orcid.org/0000-0003-0708-1715

Как цитировать:
Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Артемьева Д.В. Вопросы медикаментозной коррекции нарушений сна в условиях стационара. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):69-72. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904269

Questions of the therapy of sleep disorders in hospital practice

© E.Z. YAKUPOV, YU.V. TROSHINA, D.V. ARTEMIEVA

Kazan State Medical University Russian Ministry of Health, Kazan, Russia

Abstract
The article provides data on the prevalence of insomnia disorders in general medical practice. There is low awareness of both the medical community and the public about sleep disorders. The authors highlight main directions of medical correction of insomnia and present data on the positive and side effects of the main drugs, in particular, on the formation of benzodiazepine addiction in the group with uncontrolled use of these drugs. The problem of non-pharmacological correction of insomnia disorders occurring in patients in hospital conditions is updated. Results of a large-scale study of the efficacy of melaxen in treatment of sleep disorders in patients with chronic cerebral ischemia are presented.

Keywords: *sleep, insomnia, hypnotics, drug dependence, melaxen.*

Information about the authors:
Yakupov E.Z. — e-mail: ed_yakupov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2965-1424
Troshina Yu.V. — https://orcid.org/0000-0001-5080-7572
Artemieva D.V. — https://orcid.org/0000-0003-0708-1715

To cite this article:
Yakupov EZ, Troshina YV, Artemieva DV. Question's of the therapy sleep disorders in hospital's practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(4 vyp 2):69-72. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904269

Жалоба на плохой сон столь же распространена в практике врача, сколь и малоинформативна по своей сути: на приеме пациенты ограничиваются весьма скудными формулировками, зачастую жалуясь только на «плохой сон» или вовсе его отсутствие. Однако существует более сотни симптомов, которые затем выливаются в интра- или гиперсомнические расстройства, парасомнии, а также в расстройства суточного ритма «сон—бодрствование».

В 1989 г. были опубликованы результаты одного из самых масштабных исследований [1] по оценке качества сна среди населения мегаполиса (Москва), в ко-

Автор, ответственный за переписку: Якупов Эдуард Закирзянович — e-mail: ed_yakupov@mail.ru

Corresponding author: Yakupov E.Z. — e-mail: ed_yakupov@mail.ru

тором были проанкетированы 5,5 тыс. респондентов старше 14 лет. В ходе анализа ответов выявили, что более 45% опрошенных были недовольны качеством сна. Похожие результаты были получены в рамках научной работы [2], проведенной в Чувашии на примере выборки из 2004 жителей. Авторами настоящей статьи также было проведено изучение качества сна населения Республики Татарстан, в рамках которого были опрошены 1156 человек [3]. По полученным данным, все респонденты были разделены на 3 группы: не удовлетворенные качеством сна (11,2%); довольнные качеством сна, но прибегающие к его коррекции с помощью медикаментозных средств (58,5%); полностью удовлетворенные качеством сна (30,3%). На основании опроса был сформирован среднестатистический портрет пациента с нарушениями сна — «многодетная женщина средних лет с избыточной массой тела, не имеющая отдельной спальной комнаты, на протяжении длительного времени спящая около 5,5 ч в сутки» [3].

Согласно социологическому опросу по Республике Татарстан, при проблемах со сном к врачу обращаются лишь 9,6%. Также был задан вопрос: «У какого специалиста Вы были на приеме по поводу нарушений сна, или к какому специалисту обратились бы в случае их возникновения?». Чуть менее $^1/_2$ (41%) опрошенных назвали терапевта. Оставшиеся отдавали предпочтение неврологу (26,9%), психологу или психотерапевту (8,7%), психиатру (2%), кардиологу (2%), а около 14% затруднились ответить. В ходе опроса задавали респондентам также вопрос о том, какому методу лечения они отдают предпочтение при возникновении проблем со сном. Бóльшая часть (72%) выбрала лечение в домашних условиях, 80% предпочитали лечиться самостоятельно, без совета с врачом. Начинали терапию с немедикаментозных методов (прогулки перед сном, религиозные обряды, медитация, соблюдение режима, ароматерапия) $^1/_4$ (25,5%) респондентов. Фитопрепараты (настойки или отвары пустырника, валерианы) были первым выбором терапии у 18% опрошенных. Респонденты, указывающие средством для нормализации сна феназепам, корвалол, амитриптилин, донормил, мелатонин, в основном проживали в сельской местности [3].

Однако не всегда нарушения сна являются ведущим заболеванием у пациента. Зачастую пациенты госпитализируются в профильное отделение по совершенно иной причине и уже в стационаре их жалобы на проблемы со сном обостряются или возникают впервые. Согласно статистике, количество таких больных составляет около 50%. Несмотря на высокую частоту жалоб на нарушение сна, врачи не уделяют им достаточного внимания, что, в свою очередь, замедляет процесс выздоровления. При этом не представляется возможным установление достоверных причинно-следственных связей между развитием обострения основного заболевания или неврологического дефицита и проблемами со сном. Второй частой ошибкой является неизбирательное назначение снотворных средств, в частности бензодиазепинового ряда, что ведет к серьезным осложнениям. Третья по частоте ошибка — это игнорирование немедикаментозных методов коррекции нарушений сна (гигиена сна, соблюдение режима и т.д.) [4]. Между тем немедикаментозная терапия не менее важна, чем лекарственные препараты.

В условиях стационара чаще всего обостряются пресомнические расстройства, синдром обструктивного апноэ сна, гиповентиляционный синдром, а также синдром беспокойных ног. Во время госпитализации возможно возникновение нарушений цикла «сон—бодрствование» и циркадианных ритмов. Причиной этого могут явиться искусственное освещение, в том числе и в ночное время, дефицит тишины и естественного света днем, минимальная двигательная активность, дневной сон [4]. Соответственно, для восстановления цикла сон—бодрствование необходимо восстановить доступ к естественному освещению. Также была показана эффективность использования масок для сна, надеваемых на глаза, ограничение употребления кофеина, увеличение физической активности (лечебная физкультура), рефлексотерапии и физиотерапии, адекватной терапии основной патологии [1, 4]. Нельзя забывать и о коррекции психоэмоционального состояния.

Наиболее часто у пациентов «госпитального профиля» из нарушений сна встречается инсомния. Инсомния определяется как нарушение засыпания, поддержания сна, раннее пробуждение или сон, не приносящий должного восстановления и приводящий к снижению качества бодрствования и дневной деятельности, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна [5]. Ее причиной у пациентов могут быть депрессия, расстройства психотического регистра, когнитивные нарушения, прием ряда лекарственных средств (высокодозные глюкокортикостероиды, мочегонные препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, психостимуляторы). Клиническая феноменология инсомнии включает пресомнические (трудности начала сна), интрасомнические (трудности во время сна) и постсомнические (возникающие вскоре после пробуждения) расстройства. В результате депривации сна в условиях стационара развиваются дневная сонливость, снижение иммунитета, быстрая утомляемость, психомоторное возбуждение, склонность к падениям. Все вышеперечисленное приводит к замедлению восстановительных процессов, снижению эффекта от лечения и постепенной потере мотивации к выздоровлению. Нарушения сна во время госпитализации клинически развиваются разнородно, независимо от того, какая патология первична, в разные временные отрезки: в одном случае симптоматика минимально и быстро купируется, в другом — становится причиной развития хронического стресса и даже инвалидизации. На фоне проблем со

сном усиливается болевой синдром, возникает упорный кашель, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта и поллакиурия.

В стенах стационаров для коррекции нарушений сна используют блокаторы гистаминовых рецепторов, но, к сожалению, еще можно встретить случаи применения анитигистаминных препаратов первого поколения: дифенгидрамина (димедрол) и хлорпирамина (супрастин) «для того, чтобы пациент лучше спал»; широкое распространение получили бензодиазепины (феназепам); нейролептики (сульпирид), антидепрессанты (амитриптиллин, тразодон), антигипертензивные средства (клонидин), активно используются мелатонинсодержащие препараты [6—10]. Следует выделить несколько тенденций, формирующих предпочтения врача стационарного звена при выборе снотворного средства: во-первых, это достижение быстрого эффекта (к сожалению, иногда без должной оценки побочных эффектов); во-вторых, отсутствие преемственности при назначении препарата — ведь часто проблемы со сном не исчезают у пациента сразу после его выписки и существует необходимость формирования определенной стратегии коррекции инсомнических нарушений уже на амбулаторном этапе.

Одним из самых часто назначаемых препаратов при инсомнии в стационаре является феназепам. Он относится к группе агонистов бензодиазепиновых рецепторов, в которую также входят препараты бензодиазепиновой структуры (эстазолам, феназепам, темазепам, триазолам и др.) и 3 небензодиазепиновых средства (эсзопиклон, золиплон и золпидем). Препараты этой категории взаимодействуют с ГАМК$_A$-рецепторным комплексом. Клинический эффект бензодиазепинов проявляется в облегчении засыпания, поддержании сна. При сравнении эффективности действия этой категории лекарственных средств и антигистаминных препаратов достоверного различия не было выявлено [7, 8].

Главные побочные эффекты препаратов этих групп — дневная сонливость и чувство разбитости после пробуждения. К сожалению, существенным недостатком применения бензодиазепинов является быстрое формирование зависимости и, как следствие, нарушение естественной структуры сна. Кажущаяся «легкость достижения» клинического эффекта весьма обманчива, и при бесконтрольном применении пациент может получить гораздо больше проблем, чем пользы. С течением времени при длительной терапии нарушается «архитектоника сна», его структура. Именно по этим причинам рекомендуется кратковременный прием препарата, длительностью до 2 нед. Но в действительности все происходит иначе, и пациент, выписавшись из клиники, продолжает принимать годами «лекарство от бессонницы».

Также в стационарах для коррекции эмоционального состояния и купирования нарушений сна врачи часто выписывают сульпирид. Этот препарат относится к категории нейролептиков. Его клинический эффект связан с блокадой дофаминовых D_2-рецепторов лимбической системы. Также он обладает сродством к D_2-рецепторам триггерной зоны рвотного центра и туберо-инфундибулярной области гипофиза, из-за чего повышается уровень пролактина. Препарат эффективен в отношении как негативных (в низких дозах оказывает растормаживающее действие), так и позитивных (в более высоких дозах редуцирует продуктивную симптоматику) проявлений психотических расстройств. Сульпирид не обладает выраженным седативным действием, однако обладает свойствами антидепрессанта. Суточная рекомендуемая доза препарата составляет 50—150 мг в течение не более 4 нед. Самыми тяжелыми побочными эффектами являются злокачественный нейролептический синдром и сексуальные нарушения.

Для терапии нарушений сна в условиях стационара часто применяются препараты мелатонина, в частности мелаксен — синтетический аналог гормона шишковидной железы мелатонина. Он взаимодействует с мелатониновыми рецепторами 1-го и 2-го типов в супрахиазмальном ядре переднего гипоталамуса, ответственного за суточные ритмы [11—14]. Результаты многочисленных исследований показали, что он способствует выравниванию циркадианных ритмов с одновременным регулированием двигательной активности и температуры тела, ускоряет процесс засыпания и снижает количество ночных пробуждений, что в целом приводит к нормализации ночного сна и улучшению самочувствия после утреннего пробуждения[15]. Препарат не вызывает дневной сонливости, обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Не оказывает выраженного седативного эффекта. Наибольший эффект был отмечен у пациентов с эндогенным дефицитом гормона мелатонина.

Весьма показательными являются результаты широкомасштабного исследования [16] эффективности мелаксена у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, которое проводилось в 22 центрах России и включало 2062 пациента. Этот проект остается на сегодняшний день единственным в своем роде в России, когда на значительном по своему объему клиническом материале были сделаны выводы об эффективности и безопасности одного из гипнотиков. По итогам анализа результатов работы были сделаны следующие выводы:

— прием мелаксена 3 мг/сут у больных хронической церебральной сосудистой недостаточностью с инсомнией приводит к улучшению субъективно оцениваемого качества ночного сна;

— улучшение качества сна отмечается уже через 2 нед приема препарата, в последующие 10 сут наблюдается дальнейшее улучшение показателей сна;

— на фоне лечения мелаксеном отмечается уменьшение выраженности проявлений синдрома обструктивного апноэ сна;

— применение мелаксена в дозе 3 мг в течение 24 сут безопасно как по мнению пациентов, принимавших препарат, так и по мнению наблюдавших их врачей.

Следует указать, что при широком клиническом применении возможна комбинация мелаксена с агонистами бензодиазепиновых рецепторов или бензодиазепинами для усиления снотворного эффекта [14].

Таким образом, сон как естественный саногенный процесс организма, выработанный на протяжении тысячелетий эволюции, является тем не менее очень хрупким, зависящим от многих, подчас не очевидных факторов. Его роль в жизни здорового человека неоспорима и значима, в жизни же больного является ключевой.

Именно поэтому очень важно в условиях стационара, помимо лечения основного заболевания, создавать условия для полноценного сна: хорошо проветриваемые палаты с возможностью менять уровень освещения (крайне актуально это для палат интенсивной терапии и реанимации, где яркое освещение присутствует круглосуточно), снижение уровня шума, а также использование правильной медикаментозной терапии. Важно помнить, что при нарушении сна инсомнического плана одним из важнейших факторов является формирование правильных установок и отношения ко сну — уровень эффективности этих мероприятий превышает подчас результат воздействия лекарственных препаратов. При выборе коррекции нарушений сна с помощью «подручных» препаратов, имеющихся в стационаре, врачи часто лишь закрепляют механизмы неправильного поведения и отношения ко сну.

В заключение необходимо сказать, что крайне важным является понимание механизма сна как одного из ценнейших и универсальных механизмов лечения и реабилитации, который работает заодно с лечащим врачом и требует чуткого и внимательного подхода к его сохранению и коррекции.

Статья подготовлена при поддержке представительства компании «Юнифарм Инк» (США).

The work was supported by «Unipharm Inc», USA.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вейн А.М., Хехт К. *Сон человека: физиология и патология*. М.: Медицина; 1989.
Vein AM, Khekht K. *Human sleep: physiology and pathology*. M.: Medicina; 1989. (In Russ.).
2. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-67.
Golenkov AV, Poluektov MG. Prevalence of sleep disorders in citizens of Chuvash Republic (results from complete interview study). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.).
3. Якупов Э.З., Трошина Ю.В., Федорова В.В., Хасаншина Л.Р., Ахатова Л.Р., Артемьева Д.В. Эпидемиология нарушений сна в республике Татарстан. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):50-54.
Yakupov EZ, Troshina YuV, Fedorova VV, Hasanshina LR, Ahatova LR, Artemieva DV. Epidemiology of sleep disorders in the Republic of Tatarstan. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(1):50-54. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171171150-54
4. Чимагомедова А.Ш., Левин О.С., Ляшенко Е.А., Яковлева О.В. Нарушение сна у госпитализированных больных. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;4:26-29.
Chimagomedova ASh, Levin OS, Lyashenko EA, Yakovleva OV. Sleep disturbance in hospitalized patients. *Sovremennaya Terapiya v Psychiatrii i Nevrologii*. 2017;4:26-29. (In Russ.).
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. Mittur A. Trazodone: properties and utility in multiple disorders. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(2):181-196.
https://doi.org/10.1586/ecp.10.138
7. Hoey LM, Fulbrook P, Douglas JA. Sleep assessment of hospitalised patients: a literature review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(9):1281-1288.
https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.02.001
8. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197-245.
https://doi.org/10.1124/pr.117.014381
9. Schiffman J, Davis M, Pierre J, Saunders CS. Hydroxyzine: rational choice for inpatients with insomnia. *Curr Psychiatr Ther*. 2011;10(3):88.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb05974.x
10. Hoey LM, Fulbrook P, Douglas JA. Sleep assessment of hospitalised patients: a literature review. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(9):1281-1288.
https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2014.02.001
11. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 1998;18:9996-10015.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8390-9
12. Sun T, Han F, Sun Y, Liu J, Yang J, Wang X. Research of 24-hour dynamic sleep monitoring and melatonin changes in patients with delirium in intensive care unit. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2014;26(10):726-729.
https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.010
13. Takaesu Y, Futenma K, Kobayashi M, Komada Y, Tanaka N, Yamashina A, Inoue Y. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit. *Chronobiol Int*. 2015;32(6):875-879.
https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1048869
14. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. *Неврологический журнал*. 2004;9(4):4-13.
Levin YaI. Clinical somnology: problems and solutions. *Nevrologicheski Zhurnal*. 2004;9(4):4-13. (In Russ.).
15. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, Baker G, Klassen TP, Vohra S. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005;20(12):1151-1158.
https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.0243.x
16. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Вельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Поверенновa И.Е., Спирин Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(9):26-31.
Poluektov MG, Levin YaI, Boiko AN, Skoromets AA, Belskaya GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Yakupov EZ. The results of Russian multicenter open-label observational study of the efficacy and safety of мelaxen (melatonin) for the treatment of disordered sleep in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(9):26-31. (In Russ.).

Поступила 19.03.19

Received 19.03.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
4-6 НЕДЕЛЬ

МЕЛАКСЕН 24

СОН СО ЗНАКОМ КАЧЕСТВА!

Рег. Уд П N015325/01 от 29.08.2008. ООО «Юнифарм» (США).
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс: +7 (495) 995 7767. **www.unipharm.ru**
на правах рекламы

UNIPHARM

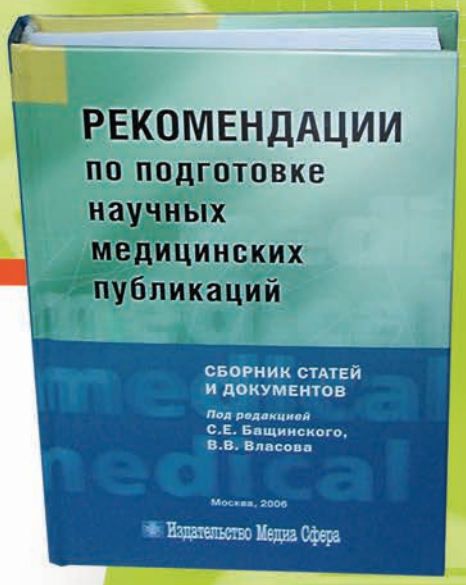
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКОЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

УНИКАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ

Рекомендовано врачам-исследователям, аспирантам, редакторам медицинских изданий

РЕКОМЕНДАЦИИ по подготовке научных медицинских публикаций

Под редакцией С.Е. Бащинского, В.В. Власова



В настоящем издании собраны важнейшие статьи и документы, обобщающие современный мировой опыт подготовки научных медицинских изданий

- ОФОРМЛЕНИЕ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ЭТИКА НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ
- ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВОПРОСЫ РАБОТЫ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ЖУРНАЛОВ
- ОЦЕНКА КАЧЕСТВА НАУЧНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПУБЛИКАЦИЙ

Реклама

Приобрести книгу «**Рекомендации по подготовке научных медицинских публикаций**» можно в издательстве "Медиа Сфера"

Вы можете заказать книгу (только в пределах РФ) через интернет (**www.mediasphera.ru**)

Почтовый адрес издательства "Медиа Сфера":
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера

По вопросам приобретения просим обращаться по адресу: 127238 Москва, Дмитровское шоссе, дом 46, корпус 2, издательство "Медиа Сфера"

Тел. отдела распространения:
(495) 482-4329, 482-0604
Факс: (495) 482-4312
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 73-80
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904273

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 73-80
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904273

Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ

© М.В. БОЧКАРЕВ[1], Л.С. КОРОСТОВЦЕВА[1], Е.А. МЕДВЕДЕВА[1], О.П. РОТАРЬ[1], Ю.В. СВИРЯЕВ[1, 2], Ю.В. ЖЕРНАКОВА[3], С.А. ШАЛЬНОВА[4], А.О. КОНРАДИ[1, 5], И.Е. ЧАЗОВА[3], С.А. БОЙЦОВ[3], Е.В. ШЛЯХТО[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;
[5]ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики» (Университет ИТМО), Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить ассоциацию между наличием инсульта в анамнезе и жалобами на нарушения сна в исследованиях по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). **Материал и методы.** Проводили опрос неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25 до 64 лет из 13 регионов РФ. Из модуля «заболевания» были выбраны данные ответивших на вопрос «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеется/имелся инсульт?» с вариантами ответов «да» и «нет». Из модуля, посвященного оценке сна, были взяты вопросы о продолжительности сна, жалобах на нарушения дыхания во сне, симптомах инсомнии и сонливости. **Результаты и заключение.** Из 20 357 респондентов утвердительно ответили на вопрос о наличии инсульта в анамнезе 422 (2%). Продолжительность сна не влияла на относительный риск инсульта. Жалобы на нарушения сна (храп, апноэ во сне, трудности засыпания и поддержания сна, а также их сочетания) чаще коррелировали с развитием инсульта. По данным регрессионного анализа, после введения поправки на пол, возраст, индекс массы тела, офисное артериальное давление, относительный риск был незначимым для всех жалоб, кроме сочетания апноэ во сне с частой дневной сонливостью — 1,7 (95% ДИ 1,04—2,8) (p=0,034). Таким образом, симптомы нарушения дыхания во сне и инсомнии чаще встречаются у перенесших инсульт. Сочетание жалоб на апноэ во сне и сонливости может свидетельствовать о более тяжелых нарушениях сна у перенесших инсульт.

Ключевые слова: *сон, нарушения сна, продолжительность сна, инсомния, храп, апноэ во сне, инсульт, эпидемиология.*

Сведения об авторах:
Бочкарев М.В. — e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru; https://orcid.org/0000-0002-7408-9613
Коростовцева Л.С. — https://orcid.org/0000-0001-7585-6012
Медведева Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-5130-5192
Ротарь О.П. — https://orcid.org/0000-0002-5530-9772
Свиряев Ю.В. — https://orcid.org/0000-0002-3170-0451
Жернакова Ю.В. — https://orcid.org/0000-0001-7895-9068
Шальнова С.А. — https://orcid.org/0000-0003-2087-6483
Конради А.О. — https://orcid.org/0000-0001-8169-7812
Чазова И.Е. — https://orcid.org/0000-0002-1576-4877
Бойцов С.А. — https://orcid.org/0000-0001-6998-8406
Шляхто Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-2929-0980

Как цитировать:
Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Ротарь О.П., Свиряев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):73-80. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904273

Sleep disorders and stroke: data of the ESSE-RF study

© M.V. BOCHKAREV[1], L.S. KOROSTOVTSEVA[1], E.A. MEDVEDEVA[1], O.P. ROTAR[1], YU.V. SVIRYAEV[1, 2], YUV. ZHERNAKOVA[3], S.A. SHALNOVA[4], A.O. KONRADI[1, 5], I.E. CHAZOVA[3], S.A. BOITSOV[3], E.V. SHLYAKHTO[1]

[1]Almazov National Medical Research Center, St.-Petersburg, Russia;
[2]Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St.-Petersburg, Russia;
[3]National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;
[4]State Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[5]ITMO University, St.-Petersburg, Russia

Автор, ответственный за переписку: Бочкарев Михаил Викторович — e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Corresponding author: Bochkarev M.V. — e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru

Abstract

Objective. To assess the association between stroke and self-reported sleep disorders in the epidemiological studies of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). **Material and methods.** A questionnaire survey included unorganized male and female population, aged 25 to 64 years, from 13 regions of the Russian Federation. In the analysis, answers to the question related to history of stroke: «Did the doctor ever tell you that you had / had the following diseases?» (the «Diseases» module) were included. The authors also evaluated answers about sleep duration, insomnia complaints, and sleepiness (the «Sleep assessment» module). **Results and conclusion.** Of 20 357 respondents, 422 (2%) confirmed the history of stroke. Both short and long sleep duration were not associated with stroke. Complaints of sleep disorders (snoring, sleep apnea, difficulty falling and maintaining sleep, as well as their combinations) were more frequently correlated with stroke. After adjustment for gender, age, body mass index, office blood pressure, the regression analysis showed that odds ratio was not significant for all complaints, except the combination of sleep apnea with frequent daytime sleepiness (1.7 (95% CI 1.04—2.8) (p=0.034). Therefore, symptoms of sleep-disordered breathing and insomnia are more common in respondents with the history of stroke. The combination of sleep apnea and frequent sleepiness complaints may indicate more severe sleep disorders in post-stroke patients.

Keywords: *sleep, sleep disorders, sleep duration, insomnia, snoring, sleep apnea, stroke, epidemiology.*

Information about the authors:
Bochkarev M.V. — e-mail: bochkarev_mv@almazovcentre.ru; https://orcid.org/0000-0002-7408-9613
Korostovtseva L.S. —https://orcid.org/0000-0001-7585-6012
Medvedeva E.A. — https://orcid.org/0000-0002-5130-5192
Rotar O.P. — https://orcid.org/0000-0002-5530-9772
Sviryaev Yu.V. — https://orcid.org/0000-0002-3170-0451
Zhernakova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0001-7895-9068
Shalnova S.A. — https://orcid.org/0000-0003-2087-6483
Konradi A.O. — https://orcid.org/0000-0001-8169-7812
Chazova I.E. — https://orcid.org/0000-0002-1576-4877
Boytsov S.A. — https://orcid.org/0000-0001-6998-8406
Shlyakhto E.V. — https://orcid.org/0000-0003-2929-0980

To cite this article:
Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Medvedeva EA, Rotar OP, Sviryaev YuV, Zhernakova YuV, Shalnova SA, Konradi AO, Chazova IE, Boitsov SA, Shlyakhto EV. Sleep disorders and stroke: data of the esse-rf study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):73-80. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904273

Нарушения сна являются потенциальным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1]. За последние десятилетия во многих эпидемиологических кросс-секционных и проспективных исследованиях была выявлена ассоциация между характеристиками сна (короткая и длинная продолжительность сна, неосвежающий сон), его нарушениями и инсультом.

Наиболее частыми при инсульте расстройствами сна являются инсомния и нарушения дыхания во сне (НДС). Инсомния характеризуется частыми (более 3 раз в неделю) трудностями засыпания, поддержания сна или ранними утренними пробуждениями с нарушением дневного функционирования. НДС наиболее часто представлены храпом и обструктивным апноэ во сне, возникающим при обструкции верхних дыхательных путей во время сна.

Нарушения сна возникают и после инсульта. Наиболее часто выявляют инсомнию и новые случаи НДС в виде центральных апноэ во сне как вследствие вовлечения дыхательного центра, так и вследствие нарушения функционирования структур, отвечающих за иннервацию дыхательной мускулатуры и мышц верхних дыхательных путей. По результатам недавно проведенного метаанализа [2] 89 исследований, включивших более 7 тыс. пациентов, распространенность НДС у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), составила 71%.

У пациентов с НДС в острой стадии ОНМК отмечаются более тяжелое поражение головного мозга, более высокие уровни артериального давления (АД), большая длительность госпитализации и более высокая летальность [3]. Возможными причинами этого являются изменения церебральной гемодинамики, оксигенации головного мозга, гуморальные (нарушение эндотелиальной функции, свертываемости крови, воспаление) и системные изменения [4].

Своевременное выявление и коррекция нарушений сна являются важным элементом вторичной профилактики и улучшения исходов инсульта. Согласно исследованию O. Parra и соавт. [5], раннее начало неинвазивной вентиляции легких у пациентов с НДС, перенесших ОНМК, сопряжено с улучшением восстановления неврологического дефицита.

Цель исследования — оценить продолжительность сна, распространенность и ассоциацию жалоб на нарушения сна (инсомния, храп, апноэ, сонливость) среди пациентов, перенесших инсульт в анамнезе, в рамках исследования по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ).

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ была представительная выборка из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25 до 64 лет из 13 регионов РФ (Воронежская, Вологодская, Ивановская, Самарская, Тюменская области, города Владивосток, Екатеринбург, Кемерово, Красноярск, Оренбург, Санкт-Петербург, Томск и Республика Северная Осетия — Алания). Всего были опрошены 22 258 участников: 8541 мужчина и 13 717 женщин. Впоследствии из анализа были исключены 1899 (8,5%) респондентов: 289 — из-за несоответствия критериям включения, 887 — из-за отсутствия лабораторных данных, у 542 опрошенных был не заполнен модуль опросника по сну; у 112, 16 и 53 — отсутствовали данные по росту, массе тела и окружности талии/бедер соответственно. Таким образом, в окончательный анализ были включены анкеты 20 359 респондентов: 7746 мужчин и 12 613 женщин. Все опрашивались по стандартному протоколу, разработанному на основе адаптированных международных методик.

Из модуля, посвященного оценке сна, для анализа были взяты следующие вопросы (респонденты должны были предоставить усредненную информацию за предшествующий опросу месяц): 1) «Какой была длительность Вашего ежедневного сна? Пожалуйста, включите и периоды дневного сна» (продолжительность сна менее 7 ч расценивалась как короткая, более 9 ч — как длинная, 7—9 ч — как нормальная в соответствии с рекомендациями National Sleep Foundation [6]); 2) «Насколько часто Вам было трудно заснуть в течение 30 мин, после того как Вы легли в постель?» (трудности засыпания); 3) «Насколько часто Вам было трудно заснуть, после того как Вы проснулись среди ночи или ранним утром?» (трудности поддержания сна); 4) «Как часто Вы испытывали трудности в том, чтобы воздерживаться от засыпания, когда ситуация этого требует (во время работы и т.п.)?» (сонливость).

Ответы на вопросы 2—5 включали в себя следующие варианты: никогда, не чаще 1 раза в неделю, 1—2 раза в неделю, 3 раза в неделю и более. При этом ответ «3 раза в неделю и более» расценивался как наличие частых жалоб. В соответствии с Международной классификацией нарушений сна 3-й версии (2014) [7] частые жалобы на трудности засыпания и поддержания сна соответствуют симптомам инсомнии. Аналогично отдельно оценивались частые жалобы на сонливость как симптом, ассоциированный с инсомнией. Вопросы «Храпите ли Вы во сне?» и «Бывают ли у Вас остановки дыхания во сне?» включали варианты ответов: да, нет, не знаю. Из модуля «заболевания» были включены данные ответивших на вопрос «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни», касающийся анамнеза инсульта (тромбоз сосудов головного мозга или кровоизлияние) с вариантами ответов: да и нет.

Антропометрические измерения включали оценку окружности талии, роста, массы тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост ($м^2$).

Ожирение диагностировалось при ИМТ ⩾30 кг/$м^2$. Диагноз артериальной гипертензии считался верифицированным при офисном систолическом АД (САД) ⩾140 мм рт.ст., или диастолическом АД (ДАД) ⩾90 мм рт.ст., или при приеме антигипертензивных препаратов на момент проведения анкетирования. Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре +4 °С. Образцы биологического материала замораживали и хранили при температуре не выше –20 °С до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. При проведении биохимического исследования крови оценивались следующие показатели: общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), глюкоза, креатинин, мочевая кислота («Abbot Architect c8000», США). По формуле CKD-EPI рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), НМИЦ ПМ (Москва), РКНПК (Москва) и центров-соисполнителей. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие. Отклик на обследование достиг 80%.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21 (США). Каждый показатель проверялся на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова—Смирнова, в зависимости от результатов которого показатели представлялись либо в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), либо медианы и минимального/максимального значения — Me (min; max). Сравнительный анализ для количественных переменных проводился с использованием *t*-критерия Стьюдента, для категориальных переменных использовался точный критерий Фишера и χ^2. При множественных сравнениях использовался дисперсионный анализ. Для выявления предикторов, влияющих на категориальные исследуемые показатели, использовался логистический регрессионный анализ. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ) ассоциации показателей сна, связанных с каждым фактором риска и заболеванием. Различия оценивались как статистически значимые при $p<0,05$.

Таблица 1. **Характеристика обследованных с инсультами в анамнезе и без инсультов**
Table 1. **Characteristics of respondents with and without stroke in anamnesis**

Показатель	Инсульт (*n*=422)	Без инсульта (*n*=19 937)	*p*
Возраст, годы	57 (25; 64)	48 (25; 64)	<0,001
Пол, *n* (%)			>0,05
мужчины	174 (2)	7572 (98)	
женщины	248 (2)	12 365 (98)	
ИМТ, кг/м^2	30 (17; 59)	27 (15; 68)	<0,001
Окружность талии, см			
мужчины	93 (63; 117)	91 (41; 150)	<0,001
женщины	92 (68; 122)	84 (48; 160)	<0,001
САД, мм рт.ст.	142 (85; 220)	130 (79; 240)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	87 (54; 131)	81 (40; 150)	<0,001
ЧСС, уд/мин	73 (50; 135)	73 (41; 165)	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,5 (2,5; 10)	5,3 (1,7; 15,7)	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (1; 7)	3,3 (0,5; 12)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,6; 2,7)	1,4 (0,2; 3,9)	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,4 (0,5; 6,9)	1,2 (0,1; 19)	<0,001
Сахар крови, ммоль/л	5,4 (3; 20)	5,1 (2; 26)	<0,001
СКФ, нмоль/л/мин·1,73	94 (42; 126)	100 (5,4; 173)	<0,001
Мочевая кислота, ммоль/л			
мужчины	0,4 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 0,8)	>0,05
женщины	0,3 (0,2; 0,6)	0,3 (0,1; 1,1)	<0,001
Ожирение, *n* (%)	215 (51)	6403 (32)	χ^2=67; <0,001
Сахарный диабет, *n* (%)	68 (16)	900 (5)	χ^2=123; <0,001
Артериальная гипертензия, *n* (%)	254 (60)	7416 (37)	χ^2=93; <0,001
Ишемическая болезнь сердца, *n* (%)	153 (36)	1963 (10)	χ^2=310; <0,001
Инфаркт миокарда, *n* (%)	49 (12)	394 (2)	χ^2=180; <0,001
Нарушения ритма, *n* (%)	183 (43)	3779 (19)	χ^2=157; <0,001
Курение, *n* (%)	84 (20)	4356 (22)	>0,05
Злоупотребление алкоголем, *n* (%)	8 (2)	666 (3)	>0,05
Низкая физическая активность, *n* (%)	266 (63)	13 943 (70)	χ^2=9,4; 0,002

Примечание. Данные представлены в виде Me (min; max), если не указано другое.

Результаты

Средний возраст включенных в исследование составил 48 (25; 64) лет; ИМТ — 27,4 (14,9; 67,6) кг/м^2; САД — 131 (83; 233) мм рт.ст.; ДАД — 81 (48; 137) мм рт.ст.; частота сердечных сокращений (ЧСС) — 73 уд/мин (42; 153); средняя продолжительность сна — 7 ч (1; 16). Курящих было 4440 (22%), злоупотребляющих алкоголем — 674 (3,3%), регулярно занимающихся спортом (от 1 до 5 раз в неделю) — 12 249 (60%). При оценке антропометрических показателей у 5627 (27%) пациентов была отмечена нормальная масса тела, ИМТ 25—29,9 кг/м^2 был установлен у 7175 (35%), I степень ожирения диагностировали у 4287 (21%), II и III степени ожирения — у 1609 (8%) и 722 (4%) пациентов соответственно. ИМТ <19,9 кг/м^2 была зарегистрированы у 939 (5%) участников. Среди включенных в анализ пациентов нормогликемия натощак определялась у 14 961 (74%), нарушения гликемии натощак — у 2323 (11%), сахарный диабет — у 1960 (10%).

Положительно ответили на вопрос о наличии инсульта в анамнезе 422 респондента (2%). Не было выявлено половых различий по встречаемости инсульта **(табл. 1)**. Респонденты с инсультом в анамнезе характеризовались более высокими ИМТ, показателями САД и ДАД, уровнем ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, глюкозы, более низкой СКФ, большей окружностью талии. Среди факторов риска и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с инсультом в анамнезе была выше встречаемость ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, нарушений ритма, реже — низкая физическая активность. Различия по курению и злоупотреблению алкоголем были незначимы.

Среди респондентов с инсультом в анамнезе и без него не было выявлено различий как по продолжительности сна, так и по группам продолжительности сна (χ^2=1,7; *p*=0,5) **(табл. 2)**. Необходимо отметить, что в обеих группах короткую продолжительность сна отметили более $^1/_2$ респондентов. Различия были также незначимы для некоторых сочетаний жалоб: частых нарушений засыпания и частой дневной сонливости (χ^2=2,1; *p*=0,2), частых нарушений засыпания с частыми нарушениями поддержания сна и частой дневной сонливостью (χ^2=3,5; *p*>0,05), разной про-

Таблица 2. **Встречаемость различных вариантов нарушений сна пациентов с инсультами в анамнезе и без инсультов**
Table 2. **The incidence of various sleep complaints in individuals with and without stroke in anamnesis**

Показатель	С инсультом (*n*=422)	Без инсульта (*n*=19 937)	*p*
Нарушения засыпания, *n* (%)			χ^2=9,7; 0,002
⩾1 раза в неделю	274 (64,9)	11 430 (57,3)	
нет	148 (35,1)	8501 (42,7)	
Нарушения засыпания, *n* (%)			χ^2=24; 0,001
⩾3 раза в неделю	109 (25,8)	3401 (17)	
⩾1 раза в неделю, но <3 раз	165 (39,1)	8029 (40,3)	
нет	148 (33,4)	8507 (42,7)	
Нарушения поддержания сна (пробуждения), *n* (%)		*n*=19 919	χ^2=18,9; 0,001
⩾1 раза в неделю	263 (62,3)	10 283 (51,6)	
нет	159 (37,7)	9636 (48,4)	
Нарушения поддержания сна (пробуждения), *n* (%)		*n*=19 920	χ^2=49; 0,001
⩾3 раза в неделю	104 (24,6)	2659 (13,3)	
⩾1 раза в неделю, но <3 раз	159 (37,7)	7624 (38,2)	
нет	159 (37,7)	9637 (48,3)	
Сочетание нарушений засыпания ⩾1 раза в неделю с нарушениями поддержания сна ⩾1 раза в неделю, *n* (%)			χ^2=14,7; 0,001
да	225 (53,3)	8765 (43,9)	
нет	197 (46,7)	11 172 (56,1)	
Наличие или нарушений засыпания ⩾1 раз в неделю, или нарушений поддержания сна ⩾1 раз в неделю, или их сочетания, *n* (%)			χ^2=14,7; 0,001
да	312 (73,9)	12 948 (64,9)	
нет	110 (25,1)	6989 (35,1)	
Сочетание нарушений засыпания ⩾3 раз в неделю с нарушениями поддержания сна ⩾3 раз в неделю, *n* (%)			χ^2=30; 0,001
да	75 (17,7)	1940 (9,7)	
нет	347 (82,3)	17 974 (90,3)	
Наличие или нарушений засыпания ⩾3 раз в неделю, или нарушений поддержания сна 3 раз в неделю, или их сочетания, *n* (%)			χ^2=36,1; 0,001
да	138 (32,7)	4120 (20,6)	
нет	284 (67,3)	15 817 (79,4)	
Сочетание нарушений поддержания сна ⩾3 раз в неделю и дневной сонливости ⩾3 раз в неделю (*n*=521), *n* (%)	*n*=420	*n*=19 880	χ^2=5; <0,05
да	18 (4,2)	503 (2,5)	
нет	402 (95,8)	19 377 (97,5)	
Храп, *n* (%)		*n*=19 912	χ^2=16; 0,001
да	234 (55,4)	9249 (46,4)	
нет	128 (30,3)	7869 (39,5)	
не знаю	60 (14,2)	2794 (14)	
Остановка дыхания во сне, *n* (%)		*n*=19 905	χ^2=29; 0,001
да	49 (11,6)	1223 (6,1)	
нет	238 (56,4)	13 177 (66,2)	
не знаю	135 (32)	5505 (27,7)	
Сочетание остановок дыхания во сне с дневной сонливостью ⩾3 раз в неделю, *n* (%)		*n*=20187	χ^2=21; 0,001
да	19 (4,5)	323 (1,6)	
нет	403 (95,5)	19 614 (98,4)	

должительности сна и как частых трудностей засыпания (χ^2=2,9; *p*=0,3), так и частых трудностей поддержания сна (χ^2=0,01; *p*=1,00).

Симптомы инсомнии встречались чаще в вариантах жалоб на трудности засыпания и поддержания сна как при частоте 1 раз в неделю и более (почти у $^2/_3$ респондентов), так и при частоте 3 раза в неделю и более ($^1/_4$ респондентов), а также при их сочетании 1 раз в неделю и более (больше $^1/_2$ респондентов) и 3 раза в неделю и более (каждый 8-й респондент). Наиболее высокая встречаемость жалоб на нарушения сна была при наличии или нарушений засыпания 1 раз в неделю и более, или нарушений поддержания сна 1 раз в неделю и более, или их сочетания

— 73,9 и 64,9% соответственно. В то же время наличие или сочетание частых жалоб на трудности засыпания и/или поддержания сна отметил каждый 3-й респондент. Частота выявления жалоб на сонливость не различалась между группами исследования (χ^2=1,8; p=0,5), кроме частоты симптомов тяжелой инсомнии — частых нарушений поддержания сна и частой дневной сонливости: 4,2 и 2,5% соответственно (χ^2=5; p<0,05). Респонденты с инсультом чаще отмечали храп и почти в 2 раза чаще — остановки дыхания во сне (11,6 и 6,1%, χ^2=29; p=0,001). Каждый 5-й с жалобами на храп также указывал и на наличие апноэ во сне.

При оценке результатов множественного регрессионного анализа, основные симптомы нарушений сна были ассоциированы с наличием инсульта. Так, при инсульте увеличивался относительный риск (ОР) симптомов инсомнии: как при редких (ОР 1,4, 95% ДИ 1,1—1,7; p=0,002 и ОР 1,6, 95% ДИ 1,3—1,9; p=0,001), так и при частых (ОР 1,7, 95% ДИ 1,4—2,1; p<0,001 и ОР 2,1, 95% ДИ 1,7—2,7; p<0,001) трудностях засыпания и поддержания сна соответственно. Наличие инсульта в анамнезе также повышало ОР жалоб на НДС — более значимо для апноэ во сне (ОР 2,0, 95% ДИ 1,5—2,7; p<0,001), чем для храпа (ОР 1,4, 95% ДИ 1,2—1,7; p<0,001). Однако после введения поправок на пол, возраст, ИМТ, офисное АД единственным значимым в отношении инсульта стало только сочетание апноэ во сне с частой дневной сонливостью — ОР 1,7, 95% ДИ 1,04—2,8 (p=0,034).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования показали, что инсульт в анамнезе имел место у 2% респондентов. В России цереброваскулярные заболевания статистически учитываются как одна нозологическая форма, не выделяя отдельно инсульт. Поэтому эпидемиологические данные по распространенности инсульта в России отсутствуют. По данным статистического анализа, ежегодно в России ОНМК регистрируются почти у полумиллиона человек с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения [8]. В проведенном анализе у пациентов с инсультом в анамнезе гораздо чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания: ожирение — в 1,5 раза чаще, артериальная гипертензия и нарушения ритма — почти в 2 раза, сахарный диабет — в 3 раза, ишемическая болезнь сердца — в 3,5 раза, инфаркт миокарда — в 6 раз чаще.

Анализ не показал значимых различий по продолжительности сна (короткий или длительный сон) в группах с инсультом в анамнезе и без него. В то же время обращает на себя внимание высокая встречаемость короткой продолжительности сна — до 54,5 и 56% при инсульте в анамнезе и без него, что выше, чем в других странах. Так, по данным анализа Behavioral Risk Factor Surveillance System [9], проведенного в 2014 г. среди более 400 тыс. американцев, короткую продолжительность сна (менее 7 ч) отметили всего 36,5% респондентов. В проспективном наблюдении [10] когорты более 16 тыс. жителей Норфолка (Великобритания) 42—82 лет короткую продолжительность сна определили как меньше 6 ч, и она была ассоциирована с повышением риска развития инсульта на 18%; риск был еще выше при длительной продолжительности сна (более 8 ч) на 45%.

Среди респондентов с инсультом в анамнезе жалобы на нарушения сна встречались в 1,5 и 1,8 раза чаще для частых трудностей засыпания и поддержания сна и в 2 раза чаще при их сочетании соответственно. Эпидемиологические данные по одному российскому региону (Новосибирск) [11] показали увеличение риска инсульта в 3,9 раза (95% ДИ 1,1—11; p<0,05) среди мужчин в возрасте 25—64 лет с «плохим» качеством сна (по шкале Дженкинса) за 6 лет наблюдения. Через 10 лет риск снижался до 2,72 раза (95% ДИ 1—9,5; p<0,05), через 14 лет риск был незначимым. Интерес представляют результаты четырехлетнего проспективного исследования [12], участниками которого были 21 438 тайванцев с инсомнией. В сравнении с группой без инсомнии, риск развития инсульта среди пациентов с инсомнией повышался в 1,5 раза, а в группе 15—34 лет — в 8 раз. Однако в этом исследовании не учитывалась короткая продолжительность сна, значительно отягощающая сердечно-сосудистые риски при инсомнии.

В то время как для диагностики НДС наиболее точным методом диагностики является полисомнография, при оценке наличия обструктивного апноэ во сне вопрос о наличии апноэ во сне позволяет получить достаточно точные сведения, как показали результаты анализа в подгруппе респондентов в исследовании ЭССЕ-РФ [13]. Данные настоящего анализа показали, что респонденты с инсультом в анамнезе жаловались на храп в 1,2 раза чаще, на апноэ во сне — в 1,9 раза чаще, чем группа без инсульта. Предыдущий анализ данных исследования ЭССЕ-РФ показал распространенность инсульта 2,4% среди храпящих и 4% среди указавших на наличие апноэ во сне [14]. Оценка с помощью кардиореспираторного мониторирования, проведенная А.В. Фонякиным и соавт. [15] у 78 пациентов с острым ишемическим инсультом, выявила НДС у 88% из них, при этом среднетяжелая степень была диагностирована у ½ больных.

В последние годы с целью персонализации подхода к лечению НДС стали выделять три субтипа обструктивного апноэ во сне: с симптомами инсомнии, бессимптомный, с патологической дневной сонливостью [16]. Результаты исследования SHHS с оценкой НДС по показателям полисомнографии выявили наиболее высокую встречаемость инсульта в группе НДС с высокой сонливостью (6,2%), в отличие от 3,9% в группе умеренной сонливости [17]. При этом риск развития первого и повторных инсультов при

наблюдении в течение 11,8 года был в 4 раза выше в группе НДС с высокой сонливостью по сравнению с группой НДС с инсомнией. Результаты настоящего исследования также показывают, что наиболее значимым риском инсульта является сочетание жалоб на апноэ и высокую сонливость.

Таким образом, высокая частота нарушений сна у респондентов с инсультом в анамнезе свидетельствует о том, что своевременная диагностика и лечение инсомнии и нарушений дыхания во сне может быть важным для вторичной профилактики инсульта, особенно среди пациентов с жалобами на апноэ во сне и высокой сонливостью.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность организаторам исследования ЭССЕ-РФ: Елене Барановой (Национальный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург), Елене Ощепковой (Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва), Рафаэлю Оганову, Галине Муромцевой, Юлии Балановой (Национальный медицинский центр профилактической медицины, Москва), Георгию Толпарову (Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Республика Северная Осетия — Алания), Вере Невзоровой, Наталье Кулаковой (Тихоокеанская государственная медицинская академия, Владивосток), Сергею Недогоде (Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград), Александру Шабунову (Институт территориального социально-экономического развития, Вологда), Галине Фурменко (Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж), Ольге Беловой (Ивановский кардиологический диспансер, Иваново), Юрию Гринштейну, Марине Петровой (Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск), Роману Либицу (Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург), Дмитрию Дуплякову (Самарский региональный кардиологический диспансер, Самара), Владимир Кавешникову (Томский научный институт кардиологии, Томск), Алексею Ефанову (Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень), Галине Артамоновой, Елене Индукаевой (Научный институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово).

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ НШ-5508.2018.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: An american heart association/american college of cardiology foundation scientific statement from the american heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-1111. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375
2. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Bassetti CL. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019;92(7):648-654. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006904
3. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(19):2034-2041.
4. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*. 2006;37(4):967-972. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3
5. Parra O, Sanchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Duran-Cantolla J, de la Torre G, Gonzalez Marcos J, de la Pena M, Carmen Jimenez M, Masa F, Casado I, Luz Alonso M, Macarron J. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2011;37:1128-1136. https://doi.org/10.1183/09031936.00034410
6. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, Doncarlos LL, Hazen N, Herman JH, Katz ES, Kheirandish-Gozal L, Neubauer DN, O'Donnell AE, Ohayon MM, Peever J, Rawding RS, Sachdeva RC, Setters B, Vitiello MV, Ware JC, Hillard P, Abstract H. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40-43. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010
7. *The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]*. American Academy of Sleep Medicine. USA: Darien; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_27
8. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):424-427.
Starodubtseva OS, Begicheva SV. Analysis of the of stroke incidence with the use of information technology. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2012;8(2): 424-427. (In Russ.). http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383
9. Shockey TM, Wheaton AG. Short sleep duration by occupation group — 29 states, 2013–2014. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017;66(8):207-213. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6608a2
10. Cappuccio FP, Wainwright NW, Surtees PG, Luben R, Brayne C, Khaw KT. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology*. 2015;84(11):1072-1079. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001371
11. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д. О. Нарушения сна и риск развития инфаркта миокарда и инсульта у мужчин г. Новосибирск. *Российский кардиологический журнал*. 2014;9:43-47.
Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Gafarova AV, Panov DO. Sleep disorders and the risk of myocardial infarction and stroke in men of Novosibirsk city. *Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2014;(9):43-47. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-9-43-47
12. Wu MP, Lin HJ, Weng SF, Ho CH, Wang JJ, Hsu YW. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*. 2014;45(5):1349-1354. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003675
13. Горцева А.А., Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Свиряев Ю.В. Определение роли субъективных методов обследования в диагностике нарушений дыхания во сне. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):629-637.

Gortseva AA, Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Sviryaev YuV. The role of screening questionnaires in diagnosis of sleep-disordered breathing. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2016;22(6):629-637. (In Russ.). https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-6-629-637

14. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А., Ротарь О.П., Свиряев Ю.В., Жернакова Ю.В., Шальнова С.А., Конради А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Жалобы на нарушения дыхания во сне и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в регионах России: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал.* 2018;6:152-158.
Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, Rotar OP, Svirjaev YuV, Zhernakova YuV, Shalnova SA, Konradi AO, Chazova IE, Boytsov SA, Shlyakhto EV. Complaints on sleep breathing disorder and cardiovascular risk factors in Russian regions: Data from ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;6:152-158. (In Russ.).

15. Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю., Лутохин Г.М. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. *Кардиосоматика.* 2018:8(2):12-16.
Fonyakin AV, Geraskina LA, Maksimova MYu, Lutokhin GM. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. *Kardiosomatika*. 2018;9(2):12-16. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/2221-7185_2018.2.12-16

16. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI, Benediktsdottir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *European Respiratory Journal.* 2014;44:1600-1607. https://doi.org/10.1183/09031936.00032314

17. Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2019. (Published Online: February 15, 2019). https://doi.org/10.1164/rccm.201808-1509OC

Поступила 27.02.19

Received 27.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 81-88
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904281

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 81-88
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904281

Расстройства сна как один из показателей послеродовой депрессии

© А.В. ГОЛЕНКОВ, В.А. ФИЛОНЕНКО, А.В. ФИЛОНЕНКО

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

Резюме
Послеродовая депрессия по МКБ-10 относится к легким психическим и поведенческим расстройствам, связанным с физиологическими нарушениями послеродового периода (F53.0). Она диагностируется на основе критериев, одним из которых является расстройство сна. Цель обзора состоит в характеристике послеродовых расстройств сна и их роли в качестве предикторов в развитии послеродовой депрессии. В расстройствах сна родильниц с послеродовой депрессией обнаруживаются пресомнические, интрасомнические и постсомнические нарушения с негативными последствиями как для самой матери, так и для ее ребенка, существенно ухудшающие их качество жизни. Расстройства сна являются одним из предикторов послеродовой депрессии. Улучшение качества сна может стать одним из способов предотвращения последствий послеродовой депрессии.

***Ключевые слова**: инсомния, расстройства сна, послеродовая депрессия, сон у родильниц.*

Сведения об авторах:
Голенков А.В. — e-mail: golenkovav@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-3799-0736
Филоненко В.А. —e-mail: filvee@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3872-5923
Филоненко А.В. — e-mail: filonenko56@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7236-5410

Как цитировать:
Голенков А.В., Филоненко В.А., Филоненко А.В. Расстройства сна как один из показателей послеродовой депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):81-88. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904281

Sleep disorders as one of the indicators of postpartum depression

© A.V. GOLENKOV, V.A. FILONENKO, A.V. FILONENKO

Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia

Abstract
Postpartum depression in ICD-10 refers to mild mental and behavioral disorders associated with physiological disorders of the postpartum period F53.0. Diagnosis is based on criteria, one of which is sleep disorders. The objective of the review is to characterize the postpartum sleep disorders and to reflect their predictor value in the development of postpartum depression. Presomnic, intrasomnic and postsomnic disorders with negative consequences for both the mother and her child were found in sleep disorders of women with postpartum depression. Depression with sleep disorders significantly affect the quality of life of the mother and infant. Sleep disorders are one of the predictors of postpartum depression. Improving of sleep quality is an effective way to prevent the effects of postpartum depression.

***Keywords**: insomnia, sleep disorders, postpartum depression, sleep in postpartum women.*

Information about the authors:
Golenkov A.V. — e-mail: golenkovav@inbox.ru; https://orcid.org/0000-0002-3799-0736
Filonenko V.A. — e-mail: filvee@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3872-5923
Filonenko A.V. — e-mail: filonenko56@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-7236-5410

To cite this article:
Golenkov AV, Filonenko VA, Filonenko AV. Sleep disorders as one of the indicators of postpartum depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(4 vyp 2):81-88. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904281

Изучение нарушений сна женщин в анте- и постнатальный периоды является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Как указывают S. Nowakowski и соавт. [1], 30% беременных и 42% родильниц страдают расстройствами сна при 15% уровне распространенности инсомнии среди всех женщин.

Расстройства сна у женщин являются одним из частых симптомов, которые связаны с депрессией.

Автор, ответственный за переписку: Голенков Андрей Васильевич — e-mail: golenkovav@inbox.ru

Corresponding author: Golenkov A.V. — e-mail: golenkovav@inbox.ru

Депрессия представляется психическим состоянием с характеристиками, включающими аффективные нарушения (тоска, мрачный, подавленный фон настроения, ощущение бесполезности существования), ангедонию, дефицит массы тела, возбуждение или заторможенность, снижение работоспособности, усталость, снижение способности концентрироваться, суицидальные наклонности. Расстройства сна увеличивают риск ухудшения и обострения депрессии, сердечных заболеваний, социального функционирования и самоубийства. Более того, расстройства сна снижают качество жизни пациентов с депрессией. Инсомния является одним из наиболее диагностируемых симптомов депрессии и может быть фактором риска развития трудноизлечимой депрессии и предиктором рецидива ранее существовавшего депрессивного расстройства [2]. В перинатальный период расстройства сна затрагивают значительную долю женщин. Они связаны с симптомами депрессии и тревоги и у беременных, и у родильниц. Из 257 рожавших женщин, по данным скрининговой Эдинбургской шкалы самооценки инсомнии и тревоги, 52% женщин, обратившихся за психиатрической помощью, сообщали о расстройствах сна, 75% — о симптомах депрессии и 61% — о симптомах генерализованной тревоги [3].

Основные нейротрансмиттерные системы, участвующие в регуляции сна, связаны с психическими и поведенческими расстройствами [4]. Такие взаимоотношения предполагают сильную двунаправленную связь между сном и депрессией, обусловливая риск возникновения и депрессии, и расстройств сна. Нарушения сна являются одними из наиболее распространенных симптомов психических расстройств, а манипуляции со сном являются действенными методами лечения расстройств настроения. Объективная оценка характеристик сна у пациентов с депрессией полисомнографическими методами выявила устойчивые отличия от контрольной популяции по ряду параметров сна. Заболевание характеризуется трудностями засыпания, снижением продолжительности, увеличением количества пробуждений. Характерно сокращение времени сна с медленным движением глаз и растормаживание фазы сна быстрого движения глаз (БДГ) с сокращением латентности, продлением и увеличением доли первого периода [5].

Выявлены гендерные особенности физиологии и поведения во сне. В частности, у женщин отмечается более высокая амплитуда сна с не БДГ и более длительное возрастное его снижение. Кроме того, сон связан с гормональными изменениями. Секреция тиреотропного гормона подавляется сном, тогда как соматотропный гормон экспрессируется во время сна с не БДГ, а лишение сна притупляет пик его секреции. Кортизол следует сложному циркадианному ритму с повышением концентрации к концу ночи. Напротив, пролактин обычно достигает пика во время сна, но этот пик может быть уменьшен бодрствованием. Также отмечено, что пролактин увеличивает фазу сна БДГ. Окситоцин, видимо, выполняет двойную функцию во время сна. В условиях отсутствия стресса базальный окситоцин может способствовать сну, тогда как при стрессе окситоцин усиливает бодрствование [6].

Примечательно, что прогестерон и его 5α-восстановленные метаболиты, включая аллопрегнанолон, обладают значительными седативными свойствами. С другой стороны, эстроген, как правило, оказывает возбуждающее действие на нервную систему и ассоциируется со снижением экспрессии сна БДГ. Концентрации эстрогена, прогестерона и 5α-редуцированных метаболитов прогестерона увеличиваются в несколько раз во время беременности и снижаются в течение нескольких дней после родов; эти изменения могут быть связаны с утомляемостью и бессонницей, наблюдаемыми у здоровых беременных женщин в III триместре беременности [7].

Цель обзора — рассмотрение вариантов послеродовых нарушений сна и их роли в качестве предикторов в развитии послеродовой депрессии (ПД).

Причины развития

После родов у женщин могут развиться симптомы депрессии с различными расстройствам сна. Инсомния является одним из критериев диагностики ПД. В основе снижения качества сна родильниц в послеродовом периоде лежат гормональный дисбаланс, болевой синдром и психогенная составляющая.

Перекрестное исследование 360 женщин, проведенное S. Iranpour и соавт. [8], с применением Питтсбургского индекса качества сна, Эдинбургской шкалы ПД с анализом методом логистической регрессии выявило наличие связи качества сна с депрессией после родов. ПД сама может привести к нарушенному сну, так и расстройство сна может быть независимым фактором риска депрессии. Вероятность ПД у женщин с плохим качеством сна в 3,34 раза выше, чем у родильниц с хорошим качеством сна. Ассоциация наблюдается в течение 3 мес после родов.

E. Drozdowicz-Jastrzębska и соавт. [9] исследовали связь между расстройствами движения во сне и симптомами депрессии, а также уровнем эстрадиола в крови у женщин в раннем послеродовом периоде. Состояние 84 родильниц оценивали через 24—48 ч после родов. Применяли психометрические шкалы депрессии Бека, Эдинбургскую шкалу ПД и Афинскую шкалу расстройств сна. Женщины с развитием послеродовых расстройств сна значительно чаще сообщали об инсомнии во время беременности (p=0,001), чаще страдали депрессией в анамнезе (p=0,007) и имели значительно более высокий балл по шкале депрессии Бека (p=0,002) и Эдинбургской шкале ПД (p=0,048). Не было выявлено достоверной связи между синдромом беспокойных ног во время беременности и по-

слеродовым расстройствами сна. У женщин с синдромом беспокойных ног, развившимся после родов, также не было установлено связи с распространенностью инсомнии. Существенные различия в уровнях эстрадиола отсутствовали. По результатам исследования не было обнаружено ассоциаций между развитием послеродовых расстройств сна и такими факторами, как семейное положение, образование, источник дохода, отдельное или совместное проживание. Развитию синдрома беспокойных ног способствовали, во-первых, дисфункция дофаминергической системы, во-вторых, дефицит железа и ферритина. Рассматривалась роль гормонов щитовидной железы [10].

Во время беременности развитие нарушения дыхания во сне и измененное качество сна связано с депрессивной симптоматикой. В одной из работ [11] обследовали 189 беременных женщин. Риск развития депрессии оказался связан с нарушениями дыхания во сне. Была отмечена ассоциация между общей оценкой Питтсбургского индекса качества сна и тенденцией участников относить «связанные со сном причины» к их плохому настроению. Исследование R. Mellor и соавт. [11] подтвердило связь между низким качеством сна и депрессией. Несмотря на наличие связи между депрессией и высоким риском нарушений дыхания во сне, эффект ослабляется после учета такого фактора риска депрессии, как индекс массы тела.

H. Montgomery-Downs и соавт. [12] описали нормативный тренд материнского сна в течение первых 4 мес после родов. Объективно ночной сон непрерывно измерялся с помощью полисомнографии со 2-й по 16-ю неделю после родов. Время ночного сна у матери составляло 7,2 ч и существенно не изменялось. Эффективность материнского сна улучшалась с 79,7% (2-я неделя) до 90,2% (16-я неделя), также снижалась фрагментация сна с 21,7 до 12,8 балла соответственно. Хотя общее время сна у матерей после родов было выше, чем ожидалось в течение первых послеродовых месяцев, сон был сильно фрагментирован (аналогично фрагментарным нарушениям сна) и неэффективен. Этот профиль нарушенного сна рекомендуется учитывать при разработке планов терапевтических вмешательств.

Качество сна ухудшается с увеличением тяжести симптомов ПД. За исключением эпизодов бодрствования, задержка сна, пробуждения после наступления сна и эффективность сна являются предикторами тяжести ПД. Рекомендуется разработать способы лечения, способствующие улучшению качества сна у женщин с ПД с учетом предикторов [13].

Депрессия после родов часто не осознается женщинами, тогда как недостаток сна и усталость являются частыми жалобами. Расспрос о сне может стать отправной точкой для обсуждения психологического благополучия матери. Работа B. Sivertsen и соавт. [14] может служить руководством для клинициста-неонатолога при оценке степени послеродовых проблем со сном матерей и риска депрессии. Особое внимание рекомендуется уделять субъективным впечатлениям матери о ее качестве сна, усталости и сонливости в дневное время. Авторами были изучены естественное развитие, стабильность расстройств сна и сокращение продолжительности сна у 1480 женщин в период от начала беременности до 2 лет после родов, которые прошли 3 комплексных обследования состояния здоровья на 32-й неделе беременности, 8-й неделе после родов и 2-м году после родов. Распространенность расстройств сна оставалась стабильной (на уровне 60%) в первые 2 периода времени и оставалась высокой (на уровне 41%) на 2-м году после родов. Средняя продолжительность сна в 3 периода времени составляла 436, 391 и 412 мин соответственно. Ночные кормления и частые ночные пробуждения младенцев явились важными факторами для понимания дефицита и снижения качества сна матерей в постнатальном периоде. Короткая продолжительность и нарушения сна могут рассматриваться как общие проявления во время беременности и послеродового периода. Обычно I триместр беременности характеризуется увеличением общего времени сна и дневной сонливостью, тогда как сразу после рождения у большинства женщин снижается качество сна и возникает больше ночных пробуждений. Ночные пробуждения становятся менее частыми, когда дети достигают 18-месячного возраста. С другой стороны, расстройства сна часто становятся хроническими.

S. Dørheim и соавт. [15] изучали распространенность и факторы риска послеродовых проблем со сном у матерей и симптомов депрессии и выявили связь между конкретными компонентами послеродового сна и депрессией. Распространенность проблем со сном составляла 57,7% при распространенности депрессии 16,5%. Средняя самооценка продолжительности ночного сна у пациенток составила 6,5 ч, эффективность сна — 73%. Депрессия, предшествующие проблемы со сном, первые роды, искусственное вскармливание и наличие ребенка мужского пола явились факторами, связанными с плохим качеством послеродового сна. Дефекты сна также были связаны с плохими партнерскими отношениями, предшествующей депрессией, депрессией во время беременности и стрессовыми событиями в жизни, подтверждая теорию психогенеза ПД. Нарушения параметров и субъективная оценка качества сна представляются аспектами, наиболее тесно и независимо связанными с депрессией.

L. Tomfohr и соавт. [16] в своем исследовании определили траектории выраженности качества сна. Данные, полученные при наблюдении за 293 женщинами, выявили 4 модели: с высоким качеством сна (21,5%), умеренным снижением качества сна (59,5%), значительным снижением качества сна (12,3%) и пло-

хим качеством сна (6,7%). Женщины с худшим качеством сна характеризовались самыми высокими уровнями тревожности и депрессивных симптомов и самыми низкими уровнями социальной поддержки.

Учитывая, что инсомния является диагностическим критерием депрессии, исследование расстройств сна и ПД в отдельные моменты времени позволяет выяснить связь между изменениями сна и началом ПД. Проблемы со сном во время беременности и в начале послеродового периода связаны с более высокими депрессивными симптомами, развивающимися на 17—36-й неделях послеродового периода. В исследовании B. Lewis и соавт. [17] изучалась связь между изменениями в самооценке структуры сна (от 6 нед до 7 мес после родов) и депрессивными симптомами. Авторы установили, что ухудшение самооценки проблем со сном было связано с сохранением депрессивных симптомов через 7 мес после родов. Была выявлена связь между депрессивными симптомами и конкретными проблемами сна, в том числе с продолжительностью ночного сна, количеством пробуждений в течение ночи, задержкой засыпания (продолжительность засыпания ночью), дневными дисфункциями (трудности бодрствования в течение дня, сонливость) и качеством сна. Изменения в самооценке латентности сна (количество времени, необходимое для засыпания ночью), трудности с бодрствованием в течение дня и качество сна связаны с депрессивными симптомами в отдаленные сроки после родов.

A. McBean и H. Montgomery-Downs [18] представили аспекты ночного поведения матерей, объясняющие особенности послеродовой адаптации родильниц. Был проведен онлайн-опрос 201 матери младенцев в возрасте от 0 до 6 мес о количестве и продолжительности ночных пробуждений, поведении по уходу во время «одной типичной ночи прошедшей недели». Матери сообщили о 2,9 ночных пробуждениях, каждое продолжительностью 33,9 мин. Младенческий возраст был обратно пропорционален продолжительности сна, но не связан с количеством пробуждений. Во время ночных пробуждений матерями использовались мобильный телефон, планшет с подсветкой, телевизор и компьютер. Просмотр телевизора и использование компьютера ассоциировались с более продолжительными пробуждениями, 89% женщин использовали более одного дополнительного источника света. Источники света не влияли на количество ночных пробуждений, однако обусловливали большую длительность пробуждения.

Плохое поддержание сна и субъективное качество сна связаны с серьезностью симптомов материнской ПД. Нарушенный послеродовой сон является фактором риска развития депрессии. В работе E. Park и соавт. [19] исследовалась связь между переменными сна и симптомами ПД с использованием полисомнографии и самоотчетов на 2, 6, 10 и 14-й неделях после родов. Субъективные оценки сна строго предсказывали баллы тяжести показателей по Эдинбургской шкале ПД. Объективные показатели также значительно коррелировали с показателями шкалы. Не было выявлено связи между продолжительностью ночного сна и показателями Эдинбургской шкалы ПД. Нарушенное поддержание сна, а не меньшая длительность было связано с показателями ПД. На протяжении всего исследования субъективные оценки сна тесно коррелировали с показателями тяжести симптомов депрессии, подтверждаясь критерием Фишера ($F=34,2$, $df=24$, $p<0,0001$). По мере ухудшения субъективного качества сна пациенток, баллы по Эдинбургской шкале ПД увеличивались. Субъективное качество сна оказалось весьма точным предиктором ПД; при введении субъективных оценок сна в поэтапный регрессионный анализ вместе с процентами сна, эффективностью сна и фрагментацией, предсказательная сила объективных показателей не представлялась значимой ($p>0,75$). Авторы подтвердили гипотезу о том, что расстройства сна могут способствовать развитию и распространенности симптомов ПД.

Появились сообщения и о генетической предрасположенности расстройств сна в послеродовой период, который характеризуется постабстинентным гормональным статусом, недосыпанием и подверженностью аффективным расстройствам. F. Figueiredo и соавт. [20], занимаясь изучением потенциального влияния генетических мутаций на симптомы ПД, подтвердили патофизиологическую роль гормональных изменений, присущих периоду родов. Учет генетических факторов и различий между депрессивными эпизодами, которые начинаются во время беременности, и эпизодами, которые дебютируют в послеродовом периоде, улучшают понимание патологической физиологии депрессивных расстройств. Сообщалось [21] о связи между симптомами ПД и однонуклеотидным полиморфизмом таких генов, как *5-HTT* (5-Hydroxy Triptamine Transporter), *COMT* (Catechol-O-methyl transferase), *MAO* (Monoamine Oxidase), *BDNF* (Brain-Derived Neurotrophic Factor), *CYP2D6* (Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6).

E. Comasco и соавт. [22] в своем исследовании провели сенсомоторное стробирование в отношении продолжительности сна, депрессии, а также катехоламинергического и окситоцинергического генотипов у женщин в послеродовом периоде. Преимпульсное ингибирование рефлекса вздрагивания и реактивности испуга оценивали через 2 мес после родов у 141 здоровой женщины и 29 пациенток с депрессией. Генотипировали *COMT Val158Met*, рецепторы окситоцина (OXTR) rs237885 и rs53576, а также собирали данные о продолжительности сна. Короткий сон (менее 4 ч в предыдущую ночь) и ПД были независимо связаны с более низким предимпульс-

ным сдерживанием. Кроме того, у пациенток с ПД была более высокая реактивность в сравнении с контрольной группой. Генотип OXTR rs237885 был связан с преимпульсным ингибированием в режиме, зависящем от аллеля, при этом у здоровых женщин после родов с T/T наблюдалось самое низкое преимпульсное ингибирование. Снижение сенсомоторного стробирования было связано с расстройствами сна и депрессивными симптомами в послеродовом периоде. Индивидуальная нейрофизиологическая уязвимость могла быть обусловлена окситоцинергическим генотипом, который связан с ингибированием и реакцией на стресс. Результаты указывают на предполагаемую значимость более низкого преимпульсного ингибирования реакции старта в качестве объективного физиологического коррелята склонности к ПД. Очевидно, что психогенные факторы могут способствовать разнообразным генетическим изменениям.

По результатам исследования D. Goyal и соавт. [23] был определен вклад детского темперамента в расстройства сна и депрессивные симптомы матерей. Младенческий темперамент ассоциировался с материнским сном, но не был значительным предиктором депрессивных симптомов. Независимо от детского темперамента, матери, которые спали менее 4 ч между полуночью и 6:00 утра, и матери, которые спали менее 60 мин в течение дня, подвергались повышенному риску депрессии через 3 мес после родов.

Таким образом, послеродовый анамнез должен включать вопросы о материнском сне с рекомендациями достаточного сна, чтобы свести к минимуму риск ПД.

Проблемы с младенческим сном и ПД негативно влияют на младенцев и матерей и часто сосуществуют. Поведенческое вмешательство, оказываемое специалистами первичного звена здравоохранения, уменьшающее проблемы со сном младенцев на 2-м и 4-м месяцах, улучшает психическое здоровье матери и уменьшает объем оплачиваемой профессиональной помощи [24].

Факторная мощность влияния ПД матери на новорожденного достаточно велика [25]. По данным исследования R. Armitage и соавт. [26], материнская депрессия связана со значительными расстройствами сна новорожденного и младенца через 2 нед после родов и продолжается в течение 24 нед. Детям таких матерей требуется больше времени, чтобы заснуть, они имеют более низкую эффективность сна и чаще пробуждаются в ночное время, чем младенцы здоровых матерей. Расстройства сохраняются в течение 6 мес после родов.

Результаты исследования A. Rehman и S. Kazmi [27] показали, что грудное вскармливание увеличивает продолжительность сна родильницы и уменьшает вероятность ПД. Авторами наблюдалась значимая связь между искусственным вскармливанием и депрессией после родов и между ущербными показателями сна и оценками тяжести ПД. Авторы пришли к выводу, что грудное вскармливание является защитой от ПД, что обусловлено гормональной перестройкой родильницы. Качественный сон существенно снижает риск депрессии. Искусственное вскармливание и плохой сон ассоциированы с частотой и тяжестью ПД. Состояние женщины было связано с низким качеством жизни, плохим когнитивным, интеллектуальным и эмоциональным состоянием, психическим здоровьем и негативным влиянием на когнитивное, физическое и социальное развитие их детей. Было выявлено, что грудное вскармливание повышает содержание окситоцина в организме матери, который вызывает взаимную привязанность матери и ребенка. Окситоцин улучшает прохождение молока в субареолярные протоки и облегчает уход за ребенком матерями. Во время беременности недостаточный уровень окситоцина связан с депрессией, а снижение уровня пролактина — с материнской тревогой. В послеродовом периоде грудное вскармливание повышает уровень пролактина. Снижение уровня эстрогена может быть причиной ПД. Вследствие снижения уровня серотонина, нейротрансмиттеры, которые связаны с болью и депрессией, могут вызывать ПД и играть существенную роль в проблемах грудного вскармливания. Естественное вскармливание имеет существенные преимущества и для здоровья матерей. Оно может помочь женщинам снизить массу тела после родов, риск возникновения рака яичников, развития остеопороза, пременопаузального рака молочной железы, способствовать быстрому восстановлению после родов, снижению послеродовой кровопотери и вероятности сердечно-сосудистых заболеваний, гестационного диабета, сокращению матки, улучшению сна и уменьшению стрессовой реакции. В послеродовом периоде у матерей, которые не начинают или не кормят грудью, больше шансов на депрессию. Грудное вскармливание может избавить ребенка от жестокого обращения матерью. Дети, находившиеся на грудном вскармливании в младенчестве, выказывают лучшие показатели интеллекта и успеваемости в старшем возрасте.

Беременность и сон

M. Wu и соавт. [28] было высказано предположение, что плохое субъективное качество сна в III триместре беременности является фактором риска ПД. Исследование T. Chung и соавт. [29] подтвердило эту гипотезу. Пренатальные расстройства сна у беременных в 3—5 раз повышали риск развития ПД в течение 12 нед после родов. Для беременных с расстройствами сна необходимо предусмотреть раннее вмешательство для снижения риска развития ПД.

Расстройство сна во время беременности является предиктором послеродового развития депрессии среди женщин с предыдущей депрессией. После родов продолжительность сна уменьшается на 49 мин

(до 6,5 ч), средняя эффективность сна снижается с 84 до 75%. Тем не менее самооценка показателей расстройств сна улучшается с 17,2 до 15,4 балла, а распространенность бессонницы, о которой сообщалось ранее, снижается с 61,6 до 53,8%. Высокие показатели по Эдинбургской шкале ПД и тревожность во время беременности, страх родов, предыдущая депрессия, первые роды и высокий уровень образования являются факторами риска как послеродовых расстройств сна, так и ПД. Расстройства сна не предсказывали ПД у женщин без предшествующей истории депрессии, тогда как у женщин, оправившихся от депрессии, сохранялись остаточные расстройства сна. Хотя женщины спали по ночам после родов меньше по сравнению с поздними сроками беременности и сообщали о большем количестве ночей с ночными пробуждениями, их самооценочные показатели сна улучшились, а распространенность нарушений сна в соответствии с критериями DSM-IV снижалась [30].

Иммунитет и расстройства сна

В настоящее время представлены новые доказательства заинтересованности иммунной системы в ответ на расстройства сна. Нарушения сна во время беременности увеличивают риск ПД, а системное воспаление с более высоким уровнем провоспалительных сывороточных цитокинов является причинным механизмом в этой ассоциации [31]. Расстройства сна способствуют развитию иммунных нарушений и развитию системного воспаления, которое в свою очередь является пусковым моментом преждевременных родов. L. Blair и соавт. [32] изучали связи между качеством сна, уровнем сывороточных провоспалительных цитокинов и продолжительностью беременности у 138 женщин, заполнявших Питтсбургский индекс качества сна. Определялись уровни интерлейкинов (IL) — IL-6, IL-8, IL-1β, а также фактора некроза опухоли α (TNF-α) в сыворотке крови. Среди 79 афроамериканских женщин недоношенность была предсказана более низким показателем общего сна, а также следующими шкалами Питтсбургского индекса качества сна: субъективным качеством сна, задержкой сна и эффективностью сна. У женщин с плохим качеством сна (общий показатель более 5 баллов) вероятность преждевременных родов была в 10,2 раза выше, чем у женщин с хорошим качеством сна. Анализ показал, что среди афроамериканцев именно IL-8 значительно опосредовал связь между качеством сна и продолжительностью беременности.

M. Okun и соавт. [33], оценив изменения в качества сна и уровне гормонов (эстрадиол, пролактин и кортизол) в течение первых 17 нед после родов, их связь с проявлением ПД, пришли к заключению, что изменения качества сна, а не гормоны, предсказывают время развития ПД. При каждом увеличении уровня Питтсбургского индекса качества сна на 1 балл риск развития ПД у женщины увеличивался примерно на 25%.

Качество сна на поздних сроках беременности может помочь в выявлении женщин, подверженных риску наступления ПД. Качество сна не связано с депрессией как таковой, но оно связано со сроками развития. Быстрому развитию (в течение 4 нед после родов) предшествует меньше жалоб на сон. Депрессии через 4 нед после родов предшествует увеличение количества жалоб на сон на поздних сроках беременности [34].

Суицид и расстройства сна

Суицидальные мысли у депрессивных женщин после родов ассоциированы с нанесением травмы ребенку, расстройствами сна и беспокойством. Самоубийство является одной из основных причин смерти женщин в послеродовом периоде. В исследовании, проведенном D. Sit и соавт. [35], изучались связи между суицидальными идеями и вероятными факторами риска, такими как опыт жестокого обращения в детстве или во взрослом возрасте, расстройства сна и симптомы тревоги у депрессивных женщин в послеродовом периоде. В исследовании принимали участие 628 пациенток с ПД через 4—6 нед после родов. Диагноз подтверждался структурированным клиническим интервью по DSM-IV. Исследовались суицидальные идеи по ответам на 10-й пункт Эдинбургской шкалы ПД. Определили, что 496 (79%) родильниц никогда не думали о самоповреждении; 98 (15,6%) — «почти никогда»; 34 (5,4%) — «иногда» или «довольно часто». Модели логистической регрессии показали, что частые мысли о самоповреждении были связаны с физическим насилием в детстве; у матерей без физического насилия в детстве мысли о самоповреждении были связаны с расстройствами сна. Поскольку у женщин с ПД часто возникают мысли о самоповреждении, проведение детальной оценки истории жестокого обращения в детстве и текущих симптомов расстройств сна и тревоги является ключевым компонентом ведения депрессивных матерей.

Используя как объективные, так и субъективные методы измерения сна, B. Bei и соавт. [36] подтвердили теорию, что от поздних сроков беременности до раннего послеродового периода женщины испытывают резкое сочетание различных расстройств сна, в том числе фрагментацию сна, острую депривацию сна, связанную с родами и изменениями в повседневной жизни. По сравнению с фактическим качеством и количеством сна восприятие плохого сна и осознание его влияния во время бодрствования играют существенную роль в возникновении нарушений настроения в группе родильниц с низким риском ПД. Это имеет важное значение для оказания психологической поддержки женщинам в трудную минуту их жизни.

В реабилитации родильниц с ПД для сохранения грудного вскармливания наиболее рациональны не-

медикаментозные способы, так как антидепрессанты экскретируются молочными железами. Разработанные когнитивно-поведенческие, светотерапевтические, релаксационные, суггестивные, рефлексотерапевтические вмешательства показали надежные и устойчивые результаты улучшения режима сна пациенток с расстройствами сна. Когнитивно-поведенческая терапия, рекомендуемая в качестве первого выбора лечения расстройств сна у взрослых любого возраста [37], в открытом эксперименте, проведенном L. Swanson и соавт. [38], показала статистически значимые процессы улучшения эффективности сна, общего времени бодрствования, субъективной оценки настроения, тяжести инсомнии, качества сна и усталости. P. Harsora и J. Kessmann [39] предложили способ когнитивно-поведенческой терапии расстройств сна, включающий когнитивную психотерапию, гигиену сна, контроль стимулов, ограничение сна, парадоксальность намерения и релаксацию. Курс включал от 4 до 8 еженедельных сеансов продолжительностью от 60 до 90 мин каждый. Ночной сон родильниц длился в среднем на 57 мин дольше. Женщины переставали оценивать свой сон как проблему. У их детей возникало меньше ночных пробуждений, увеличивалась продолжительность сна на 46 мин [40]. Недостатком способа является большая длительность курса.

Фототерапия ярким светом (*англ.:* bright light therapy) на сегодняшний день считается ведущим способом терапии ПД кормящих матерей [41]. Применение яркого освещения в течение 3 нед эффективно сказывается на увеличении продолжительности сна, активности циркадианных ритмов, устранении утренней усталости, депрессивной симптоматики, улучшении качества жизни, связанных с физическим и психическим здоровьем [42]. Благодаря улучшению качества сна снижается дневная усталость, появляется бодрость и возрастает работоспособность [43]. Недостаток способа в отсутствии внушений.

Исследование A. Filonenko и соавт. [44] впервые показало, что применение метафорической суггестии и акупунктуры, изменяющих структуру сна, способствует быстрому засыпанию и осознанию качественности сна родильницами в ранние сроки. Оптимизация психоэмоционального состояния кормящей грудью матери, применение релаксационной медитации оказывают благотворное влияние на состав грудного молока с увеличением содержания жира, количества углеводов и энергетической ценности, на качество сна, поведение и развитие младенца [45], значительный эффект в снижении материнского стресса после родов [46].

Заключение

Беременность и роды вызывают не только поведенческие и психоэмоциональные изменения, но также значительно влияют на чередование сна и бодрствования матерей. Женщины на поздних сроках беременности и в раннем послеродовом периоде имеют меньшую продолжительность и более низкую эффективность сна, чем небеременные здоровые. В расстройствах сна родильниц с ПД обнаружены различные варианты пресомнических, интрасомнических и постсомнических нарушений с негативными последствиями для женщины. Расстройства сна существенно нарушают качество жизни матери и ребенка, являясь одним из предикторов ПД. Улучшение качества сна является способом предотвращения последствий ПД. Расстройства сна и их динамика могут рассматриваться одним из основных показателей диагностики и эффективности лечения ПД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nowakowski S, Meers J, Heimbach E. Sleep and Women's Health. *Sleep Med Res.* 2013;4(1):1-22.
2. Fava M. Daytime sleepiness and insomnia as correlates of depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(suppl 16):27-32.
3. Swanson LM, Pickett SM, Flynn H, Armitage R. Relationships among depression, anxiety, and insomnia symptoms in perinatal women seeking mental health treatment. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(4):553-558. https://doi.org/10.1089/jwh.2010.2371
4. Ono D, Yamanaka A. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neurosci Res.* 2017;118:74-81. https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.03.013
5. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression-results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol.* 2001;57(1-3):67-103.
6. Regal AR, Amigo MC, Cebrián E. Sleep and women. *Rev Neurol.* 2009;49(7):376-382.
7. Ross LE, Murray BJ, Steiner M. Sleep and perinatal mood disorders: a critical review. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(4):247-256.
8. Iranpour S, Kheirabadi GR, Esmaillzadeh A, Heidari-Beni M, Maracy MR. Association between sleep quality and postpartum depression. *J Res Med Sci.* 2016;21:110. https://doi.org/10.4103/1735-1995.193500
9. Drozdowicz-Jastrzębska E, Skalski M, Gdańska P, Mach A, Januszko P, Nowak RJ, Węgrzyn P, Wielgoś M, Radziwoń-Zaleska M. Insomnia, postpartum depression and estradiol in women after delivery. *Metab Brain Dis.* 2017;32(6):1913-1918. https://doi.org/10.1007/s11011-017-0079-0
10. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(7):716-722. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.03.027
11. Mellor R, Chua SC, Boyce P. Antenatal depression: an artefact of sleep disturbance? *Arch Womens Ment Health.* 2014;17(4):291-302. https://doi.org/10.1007/s00737-014-0427-6
12. Montgomery-Downs HE, Insana SP, Clegg-Kraynok MM, Mancini LM. Normative longitudinal maternal sleep: the first 4 postpartum months. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):465.e1-7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.057
13. Posmontier B. Sleep quality in women with and without postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2008;37(6):722-735. https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2008.00298.x
14. Sivertsen B, Hysing M, Dørheim SK, Eberhard-Gran M. Trajectories of maternal sleep problems before and after childbirth: a longitudinal population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:129. https://doi.org/10.1186/s12884-015-0577-1

15. Dørheim SK, Bondevik GT, Eberhard-Gran M, Bjorvatn B. Sleep and depression in postpartum women: a population-based study. *Sleep*. 2009l;32(7): 847-855.
16. Tomfohr LM, Buliga E, Letourneau NL, Campbell TS, Giesbrecht GF. Trajectories of sleep quality and associations with mood during the perinatal period. *Sleep*. 2015;38(8):1237-1245. https://doi.org/10.5665/sleep.4900
17. Lewis BA, Gjerdingen D, Schuver K, Avery M, Marcus BH. The effect of sleep pattern changes on postpartum depressive symptoms. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):12. https://doi.org/10.1186/s12905-017-0496-6
18. McBean AL, Montgomery-Downs HE. What are postpartum women doing while the rest of the world is asleep? *J Sleep Res*. 2015;24(3):270-278. https://doi.org/10.1111/jsr.12265
19. Park EM, Meltzer-Brody S, Stickgold R. Poor sleep maintenance and subjective sleep quality are associated with postpartum maternal depression symptom severity. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(6):539-547. https://doi.org/10.1007/s00737-013-0356-9
20. Figueiredo FP, Parada AP, de Araujo LF, Silva WA Jr, Del-Ben CM. The Influence of genetic factors on peripartum depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2015;172:265-273. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.016
21. Pan D, Xu Y, Zhang L, Su Q, Chen M, Li B, Xiao Q, Gao Q, Peng X, Jiang B, Gu Y, Du Y, Gao P. Gene expression profile in peripheral blood mononuclear cells of postpartum depression patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):10139. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28509-4
22. Comasco E, Gulinello M, Hellgren C, Skalkidou A, Sylven S, Sundström-Poromaa I. Sleep duration, depression, and oxytocinergic genotype influence prepulse inhibition of the startle reflex in postpartum women. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(4):767-776. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.01.002
23. Goyal D, Gay C, Lee K. Fragmented maternal sleep is more strongly correlated with depressive symptoms than infant temperament at three months postpartum. *Arch Womens Ment Health*. 2009;12(4):229-237. https://doi.org/10.1007/s00737-009-0070-9
24. Hiscock H, Bayer J, Gold L, Hampton A, Ukoumunne OC, Wake M. Improving infant sleep and maternal mental health: a cluster randomised trial. *Arch Dis Child*. 2007;92(11):952-958. https://doi.org/10.1136/adc.2006.099812
25. Filonenko AV, Filonenko VA, Golenkov AV. The importance of factor loadings of puerperae with postpartum depression for newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy in comprehensive rehabilitation: a randomized controlled trial. *Transylvanian Review*. 2017;25(18): 4796-4799.
26. Armitage R, Flynn H, Hoffmann R, Vazquez D, Lopez J, Marcus S. Early developmental changes in sleep in infants: the impact of maternal depression. *Sleep*. 2009;32(5):693-696.
27. Rehman AU, Kazmi SF. The relationship between breastfeeding, sleep and postpartum depression. *J Soc Obstet Gynaecol Pak*. 2016;6(3):119-124. https://doi.org/10.6084/m9.figshare.4268954
28. Wu M, Li X, Feng B, Wu H, Qiu C, Zhang W. Poor sleep quality of third-trimester pregnancy is a risk factor for postpartum depression. *Med Sci Monit*. 2014;20:2740-2745. https://doi.org/10.12659/MSM.891222
29. Chung TC, Chung CH, Peng HJ, Tsao CH, Chien WC, Sun HF. An analysis of whether sleep disorder will result in postpartum depression. *Oncotarget*. 2018;9(38):25304-25314. https://doi.org/10.18632/oncotarget.25219
30. Dørheim SK, Bjorvatn B, Eberhard-Gran M. Can insomnia in pregnancy predict postpartum depression? A longitudinal, population-based study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94674. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094674
31. Chang JJ, Pien GW, Duntley SP, Macones GA. Sleep deprivation during pregnancy and maternal and fetal outcomes: is there a relationship? *Sleep Med Rev*. 2010;14(2):107-114. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.05.001
32. Blair LM, Porter K, Leblebicioglu B, Christian LM. Poor sleep quality and associated inflammation predict preterm birth: heightened risk among african americans. *Sleep*. 2015;38(8):1259-1267. https://doi.org/10.5665/sleep.4904
33. Okun ML, Luther J, Prather AA, Perel JM, Wisniewski S, Wisner KL. Changes in sleep quality, but not hormones predict time to postpartum depression recurrence. *J Affect Disord*. 2011;130(3):378-384. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.015
34. Okun ML, Hanusa BH, Hall M, Wisner KL. Sleep complaints in late pregnancy and the recurrence of postpartum depression. *Behav Sleep Med*. 2009;7(2):106-117. https://doi.org/10.1080/15402000902762394
35. Sit D, Luther J, Buysse D, Dills JL, Eng H, Okun M, Wisniewski S, Wisner KL. Suicidal ideation in depressed postpartum women: Associations with childhood trauma, sleep disturbance and anxiety. *J Psychiatr Res*. 2015;66-67:95-104. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.04.021
36. Bei B, Milgrom J, Ericksen J, Trinder J. Subjective perception of sleep, but not its objective quality, is associated with immediate postpartum mood disturbances in healthy women. *Sleep*. 2010;33(4):531-538.
37. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß H-G, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu O-C, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. https://doi.org/10.1111/jsr.12594
38. Swanson LM, Flynn H, Adams-Mundy JD, Armitage R, Arnedt JT. An open pilot of cognitive-behavioral therapy for insomnia in women with postpartum depression. *Behav Sleep Med*. 2013;11(4):297-307. https://doi.org/10.1080/15402002.2012.683902
39. Harsora P, Kessmann J. Nonpharmacologic management of chronic insomnia. *Am Fam Physician*. 2009;79(2):125-130.
40. Stremler R, Hodnett E, Lee K, MacMillan S, Mill C, Ongcangco L, Willan A. A behavioral-educational intervention to promote maternal and infant sleep: a pilot randomized, controlled trial. *Sleep*. 2006;29(12):1609-1615.
41. Baumgartel K, Facco F. An integrative review of the sleep experiences of mothers of hospitalized preterm infants. *Nurs Womens Health*. 2018;22(4): 310-326. https://doi.org/10.1016/j.nwh.2018.05.003
42. Lee SY, Aycock DM, Moloney MF. Bright light therapy to promote sleep in mothers of low-birth-weight infants: a pilot study. *Biol Res Nurs*. 2013;15(4): 398-406. https://doi.org/10.1177/1099800412445612
43. Crowley SK, Youngstedt SD. Efficacy of light therapy for perinatal depression: a review. *J Physiol Anthropol*. 2012;31:15. https://doi.org/10.1186/1880-6805-31-15
44. Filonenko AV, Vasilenko AM, Frolkov VK, Filonenko VA. Acupuncture and metaphorical suggestion in struggle with postpartum depression: a randomized controlled trial. *Transylvanian Review*. 2017;25(20):5029-5033.
45. Shukri NHM, Wells J, Mukhtar, Lee MHS, Fewtrell M. Study protocol: An investigation of mother-infant signalling during breastfeeding using a randomised trial to test the effectiveness of breastfeeding relaxation therapy on maternal psychological state, breast milk production and infant behaviour and growth. *Int Breastfeed J*. 2017;12:33. https://doi.org/10.1186/s13006-017-0124-y
46. Yu J, Wells J, Wei Z, Fewtrell M. Randomized trial comparing the physiological and psychological effects of different relaxation interventions in Chinese women breastfeeding their healthy term infant. *Breastfeed Med*. 2019;14(1):33-38. https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0148

Поступила 17.02.19

Received 17.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 89-98
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 89-98
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289

Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях

© О.В. ЯКОВЛЕВА[1], М.Г. ПОЛУЭКТОВ[2], Е.А. ЛЯШЕНКО[1], О.С. ЛЕВИН[1]

[1]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме
Нарушения сна и бодрствования при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви и болезнь Альцгеймера, встречаются у большей части пациентов. Сон выполняет множество функций, обеспечивающих нормальную работу мозга, и его нарушения могут являться одним из факторов, способствующих развитию нейродегенеративных заболеваний. Нарушения сна и бодрствования могут ухудшать течение нейродегенеративного процесса и приводить к нарастанию симптомов, в том числе когнитивных нарушений. В статье приведен подробный анализ литературы, касающейся связи нарушений сна и бодрствования и когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, а также феноменологии и методов коррекции нарушений сна и бодрствованиях при этих заболеваниях.

***Ключевые слова**: нарушения сна и бодрствования, инсомния, дневная сонливость, расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, мелатонин.*

Сведения об авторах:
Яковлева О.В. — e-mail: olga_bo2010@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2791-2531
Левин О.С. — e-mail: neurolev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3872-5923
Полуэктов М.Г. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918
Ляшенко Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-4483-6147

Как цитировать:
Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Сон и когнитивные нарушения при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):89-98. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289

Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative diseases

© O.V. YAKOVLEVA[1], M.G. POLUEKTOV[2], E.A. LYASHENKO[1], O.S. LEVIN[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract
Sleep and wakefulness disorders are commonly seen in patients with Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease. Sleep provides a lot of functions which sustain normal condition of the brain and sleep disturbances can be one of the factors contributing to the development of neurodegenerative diseases. Sleep and wakefulness disorders can worsen the course of the neurodegenerative process and lead to an increase of symptoms, including cognitive dysfunction. In this review, the relationship between sleep and wakefulness disorders and cognitive impairment as well as clinical forms of sleep and wakefulness disorders and treatment methods in such patients are discussed.

***Keywords:** sleep and wakefulness disorders, insomnia, excessive daytime sleepiness, REM sleep behavior disorder, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Lewy body dementia, melatonin.*

Information about the authors:
Yakovleva O.V. — e-mail: olga_bo2010@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-2791-2531
Levin O.S. — e-mail: neurolev@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3872-5923
Poluektov M.G. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918
Lyshenko E.A. — https://orcid.org/0000-0002-4483-6147

To cite this article:
Iakovleva OV, Poluektov MG, Lyashenko EA, Levin OS. Sleep and cognitive impairment in neurodegenerative diseases. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):89-98. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904289

Автор, ответственный за переписку: Яковлева Ольга Викторовна — e-mail: olga_bo2010@mail.ru

Corresponding author: Yakovleva O.V. — e-mail: olga_bo2010@mail.ru

Сон выполняет множество функций, среди которых синхронизация организма с окружающей средой и сохранение энергии, синтез и накопление белков и гликогена, настройка нейромедиаторных систем, терморегуляция, консолидация памяти, а также удаление накопленных в течения дня в межклеточном пространстве головного мозга метаболитов [1]. Однако старение неотвратимо ассоциировано с изменениями в структуре сна и цикле «сон—бодрствование». Характерными изменениями сна у пожилых являются удлинение времени засыпания, снижение общего времени сна, уменьшение продолжительности глубоких стадий и увеличение поверхностных стадий сна [2]. С возрастом также происходит смещение пика секреции мелатонина на более ранние часы, что приводит к раннему укладыванию в постель с более ранним пробуждением утром. У пожилых также отмечается снижение порога пробуждения, что приводит к фрагментации сна и частым ночным пробуждениям.

В то время как в общей популяции клинически значимые нарушения сна у пожилых старше 65 лет встречаются в 38% случаев, при нейродегенеративных заболеваниях их частота выше в 1,5—2 раза и более [3]. Связь между нарушениями сна и нейродегенеративными заболеваниями является двусторонней. С одной стороны, нарушения сна могут повышать риск развития нейродегенеративного процесса, а с другой — они могут быть первыми проявлениями развивающейся синуклеино- или таупатии [4].

«Порочный круг» нарушений сна, бодрствования и когнитивных функций

Изменения сна, наблюдающиеся у пожилых, могут способствовать развитию когнитивных нарушений. В первую очередь это связано с уменьшением продолжительности медленного сна, который обеспечивает консолидацию эпизодической памяти. Например, в исследовании J. Backhaus и соавт. [5] было показано, что пациенты в возрастной группе 48—55 лет могут вспомнить меньшее количество слов в сравнении с группой 18—25 лет ($p<0,05$) после сна в течение первой половины ночи, когда у более молодых продолжительность глубоких стадий сна была значительно выше (62,3±3,7 мин против 18,4±7,2 мин, $p<0,001$). Однако эта разница между группами исчезала после повторения задания с запоминанием слов и последующего сна во второй половине ночи, когда содержание глубокого сна было физиологически ниже. Таким образом, уменьшение глубоких стадий сна с возрастом, которое начинается уже после 30 лет и прогрессирует в дальнейшем, может быть одним из факторов снижения когнитивных функций.

Известно, что короткий или слишком долгий сон ассоциирован с более частым развитием сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной летальностью. Более того, результаты ряда исследований выявили, что продолжительность сна может отражаться и на когнитивных функциях. Согласно данным метаанализа [6], в который были включены свыше 97 тыс. пациентов старше 55 лет, как короткий сон (менее 5 ч), так и слишком продолжительный (более 9 ч) были связаны с наличием когнитивных нарушений, отношение шансов составило 1,4 (95% ДИ 1,27—1,56) и 1,58 (95% ДИ 1,43—1,74) соответственно. Таким образом, изменение продолжительности сна может быть предиктором либо фактором когнитивного снижения в старшей возрастной группе. И если более короткий сон является следствием хронической депривации сна, инсомнии, нарушений циркадианных ритмов, других нарушений сна и, скорее всего, является причиной развития когнитивных нарушений, то объяснить влияние слишком долгого сна на их развитие сложнее.

В проспективном исследовании J. Benito-León и соавт. [7] проводилась оценка когнитивных функций и сна у 2715 пациентов в течение 3 лет. По завершении исследования было выявлено, что снижение когнитивных функций происходило быстрее в группе пациентов, которые спали в течение 9 ч в сутки и более в сравнении с участниками, длительность сна которых находилась в диапазоне от 6 до 8 ч. Результаты этого исследования указывают на то, что, возможно, более продолжительный сон может являться не причиной, а ранним маркером начинающегося когнитивного снижения. Увеличенная продолжительность сна может отражать имеющийся у пациента синдром гиперсомнии, связанный с сопутствующим поражением центров бодрствования вследствие нейродегенеративного процесса. По данным нескольких исследований, дневная сонливость действительно является одним из факторов риска развития когнитивных нарушений. Согласно работе G. Merlino и соавт. [8], наличие дневной сонливости повышало риск возникновения деменции у возрастной группы старше 65 лет в 1,76 раза (95% ДИ 1,02—3,11), а по данным D. Foley и соавт. [9] — в 2,19 раза (95% ДИ 1,37—3,5). С другой стороны, большая длительность сна повышает эффективность работы глимфатической системы, которая обеспечивает удаление бета-амилоида из головного мозга, и других процессов, происходящих во время сна, что является механизмом компенсации.

Причины связи когнитивных нарушений с изменениями структуры сна не совсем ясны. Предполагается, что депривация сна может приводить к изменениям нейронов. Так, в исследовании N. Cross и соавт. [10] использовали МРТ-спектроскопию, с помощью которой оценивали содержание в ткани головного мозга N-ацетиласпартата (маркер нормального состояния нейронов) и мио-инозитола (маркер повреждения нейронов/глиоза), а также Питтсбургский индекс качества сна. Была выявлена отрицательная связь между качеством сна и содержанием мио-инозитола в гиппокампе, указывающая на то, что нару-

шенный сон может приводить к поражению гиппокампа, характерному для болезни Альцгеймера (БА).

Поддержание состояния бодрствования осуществляется путем сочетанной работы нескольких центров, в том числе медиального парабрахиального ядра дорсальной покрышки мозга (глутаматергические нейроны), педункулопонтинного ядра (холинергические нейроны), вентральной покрышки (дофаминергические нейроны), дорсальных и медиальных ядер шва (серотонинергические нейроны), голубоватого пятна (норадренергические нейроны). Эти ядра участвуют в активации таламуса, гипоталамуса, базальной области переднего мозга и мотонейронов спинного мозга и тормозят главный «центр сна», локализованный в вентролатеральной преоптической области. Основные роли в поддержании бодрствования принадлежат орексинергической и гистаминергической системам, работа которых приводит к «включению» вышеперечисленных «центров бодрствования» и активации коры [11]. Хроническая депривация сна ведет к тому, что система поддержания бодрствования находится в активном состоянии в течение большего времени, чем это предусмотрено в норме. Нейроны, входящие в эту систему, имеют длинные аксоны с большим числом синапсов, и их работа связана с высоким уровнем энергозатрат и образованием продуктов метаболизма. Достаточный физиологический сон требуется для восстановления «центров бодрствования», а его хроническое ограничение может приводить к нарушению структуры и функции нейронов [12]. Так, J. Zhang и соавт. [13] обнаружили, что депривация сна приводит к нарушению гомеостаза нейронов голубоватого пятна, которые участвуют в поддержании бодрствования и процессах, регулирующих память и внимание. Ограничение сна у мышей в течение 8 ч приводило к дезактивации протеина сиртуина 3-го типа, необходимого для нормальной жизнедеятельность клетки, и, вследствие этого, к развитию окислительного стресса.

Во время сна происходит множество физиологических процессов, регулирующих работу головного мозга, один из них — удаление метаболитов, накопленных в межклеточном пространстве в течение дня. Липиды, крупные белки (β-амилоид, τ-протеин, α-синуклеин) и другие молекулы не могут пройти через гематоэнцефалический барьер, поэтому их удаление происходит альтернативным путем — через глимфатическую систему. Основной частью глимфатической системы являются периваскулярные пространства Вирхова—Робена, которые ограничены лептоменингеальным клеточным слоем как на внутренней стенке, обращенной к сосуду, так и на внешней, обращенной к периваскулярному отростку астроцита. Глимфатическая система позволяет осуществлять обмен между цереброспинальной (ЦСЖ) и интерстициальной жидкостями, доставку питательных веществ в паренхиму головного мозга и удаление «отходов» из интерстициального пространства [14]. L. Xie и соавт. [1] установили, что глимфатическая система активнее всего функционирует во время сна, когда скорость движения ЦСЖ в периваскулярных пространствах повышается на 90% вследствие их расширения из-за снижения активности симпатической системы.

В исследовании W. Peng и соавт. [15] показали на животной модели БА, что при этом заболевании происходит нарушение функции глимфатической системы, которая затем приводит к накоплению β-амилоида. Это позволило авторам предположить, что изменение глимфатической циркуляции может быть ранним биомаркером БА, а улучшение глимфатического оттока и увеличение показателей клиренса ЦСЖ являются потенциальными терапевтическими мишенями для профилактики, лечения и замедления прогрессирования заболевания. P. Venkat и соавт. [16] установили, что потеря белка аквопорина-4 (AQP4), являющегося переносчиком молекул в глимфатической системе, положительно коррелирует с когнитивными нарушениями в трех отдельных поведенческих задачах (новый тест распознавания предметов, распознавание запахов и водный лабиринт Морриса). D. Zeppenfeld и соавт. [17], изучая посмертные образцы человеческого мозга, выявили, что уровень экспрессии AQP4 в лобной коре отрицательно коррелирует с возрастом, а снижение экспрессии этого белка является предиктором развития БА. Полиморфизм гена *AQP4* может влиять на течение БА. Варианты rs9951307 и rs3875089 были связаны с более мягким течением, а rs3763040 и rs3763043 — с более быстрым прогрессированием [18]. В ряде работ было продемонстрировано, что глимфатический клиренс β-амилоида снижается при некоторых патологических состояниях, включая депривацию сна и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1].

Нарушения дыхания во сне, преимущественно СОАС, являются одним из факторов, ведущих к развитию когнитивных нарушений. СОАС за счет нарушения нормальной структуры сна, снижения продолжительности глубоких стадий сна, увеличения бодрствования и поверхностных стадий сна приводит к нарушению процессов консолидации памяти [19]. Согласно метаанализу 8 исследований с применением воксельной морфометрии, при СОАС происходит снижение объема серого вещества в парагиппокампальных извилинах, правой верхней лобной извилине, левой средней височной извилине, что может объяснять нарушения когнитивных функций при этом расстройстве [20]. Помимо нарушения работы глимфатической системы, при СОАС также возникает сверхэкспрессия фактора, индуцируемого гипоксией 1-α (HIF-1α), который, в свою очередь, также способствует накоплению β-амилоида [19].

В проспективных исследованиях было показано, что СОАС повышает риск развития умеренного когнитивного расстройства (УКР) и деменции в 2—6 раз [21]. Пациенты с СОАС демонстрируют когнитивный дефицит в следующих сферах: внимание, регуляторные функции и эпизодическая память. Важно отметить, что терапия СОАС не позволяет полностью восстановить эти нарушения, в том числе устойчивость, переключаемость внимания и рабочую память, что свидетельствует о наличии структурных необратимых повреждений головного мозга [22]. Гипоксемия и ре-оксигенация при СОАС приводят к образованию свободных радикалов, окислительному стрессу, повреждению нейронов и эндотелиальной дисфункции. Сама по себе эндотелиальная дисфункция является дополнительным повреждающим фактором: способствуя увеличению свертываемости крови и повышению артериального давления, она замыкает порочный круг, итогом которого является ишемическое повреждение головного мозга [23].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции с накоплением в них белка α-синуклеина и образованием телец Леви. БП характеризуется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений [24].

Помимо нейронов черной субстанции, в нейродегенеративный процесс при БП вовлекаются и другие структуры головного мозга, в том числе голубоватое пятно, педункулопонтинное ядро, ядра шва и другие ядра ствола. Дегенерация нейронов этих отделов головного мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования, начинается задолго до развития моторных проявлений заболеваний. Таким образом, нарушения сна и бодрствования являются не только неотъемлемыми проявлениями заболевания, но и его ранними симптомами.

В зависимости от длительности и стадии заболевания, нарушения сна и бодрствования встречаются у 60—90% пациентов с БП [11]. Спектр расстройств сна и бодрствования при БП разнообразен: нарушения циркадианных ритмов, инсомния, дневная сонливость, расстройство поведения (РПБДГ) в фазе сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ), СОАС, синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей во сне (СПДК).

Инсомния — наиболее частый вариант нарушения сна при БП. A. Ylikoski и соавт. [25] при анкетировании 689 пациентов выявили, что жалобы на нарушенный ночной сон предъявляют 81% пациентов с БП, при этом у 40% из них отмечаются ранние утренние пробуждения, у 38% — отсутствие освежающего сна, у 31% — ночные пробуждения, а трудности при засыпании наблюдались у 18% больных.

Инсомния может возникать у небольшого числа пациентов еще на премоторной стадии заболевания, но ее частота значительно увеличивается по мере нарастания тяжести синдрома паркинсонизма и длительности заболевания. Основной причиной фрагментации сна у пациентов с БП является синдром паркинсонизма, который сохраняется и чаще даже усиливается в ночное время. Среди факторов, способствующих развитию инсомнии, также выделяют: депрессию и тревогу, синдром беспокойных ног, дискинезии, дистонию периода выключения, когнитивные нарушения и галлюцинации, нарушения циркадианных ритмов.

РПБДГ — это форма парасомнии, которая проявляется яркими, устрашающими сновидениями, сопровождающимися простыми или сложными моторными феноменами в ФСБДГ [26]. В норме ФСБДГ характеризуется десинхронизацией корковых ритмов, атонией скелетных мышц, быстрыми движениями глаз, вариабельностью сердечного ритма и артериального давления. При РПБДГ нарушается механизм генерации мышечной атонии, в результате чего происходит усиление двигательной активности в процессе сновидения. Клинические проявления РПБДГ характеризуются тремя основными симптомами: вокализацией, двигательным беспокойством и специфическим характером сновидений (чаще всего устрашающий). При РПБДГ движения носят регулярный и целенаправленный характер, часто движение начинается с ритмичного подергивания конечности, а затем переходит в удар, разворот, бег, прыжок и т.д. Распространенность идиопатического РПБДГ в популяции составляет 0,5—2%, тогда как частота РПБДГ у больных БП составляет до 50%. Наличие РПБДГ у пациентов с БП связано с более тяжелым течением заболевания, более частым развитием застываний при ходьбе, галлюцинаций, когнитивных и аффективных нарушений, а также дневной сонливостью [27].

Для пациентов с БП характерны нарушения цикла «сон—бодрствование», циркадианного паттерна секреции кортизола и колебаний артериального давления, суточного профиля образования и выделения мочи. При проведении актиграфии у пациентов с БП наблюдается изменение суточного профиля физической активности за счет снижения физиологических пиков активности и периодов повышенной активности в ночное время в сравнении с группой контроля. Характерно, что такая дезорганизация циркадианного паттерна физической активности усиливается с течением заболевания. В основе нарушения циркадианных ритмов при БП лежат несколько механизмов, и один из них — это нарушение секреции мелатонина. Известно, что у больных БП наблюдается уплощение кривой суточной секреции мелатонина и сме-

щение ночного пика выделения мелатонина, усиливающиеся с течением заболевания [28].

Синдром беспокойных ног — это сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое и вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна [29]. Синдром беспокойных ног у пациентов с БП встречается намного чаще, чем в популяции в целом. Так, по данным исследования S. Kumar и соавт. [30], синдром беспокойных ног в группе БП отмечался в 14,9% случаев, а в группе контроля — только у 1%. Однако M. Gjerstad и соавт. [29] при проведении подробного анализа жалоб пациентов с БП, выявили, что 25% из них не соответствуют критериям постановки диагноза синдрома беспокойных ног.

Учитывая более низкую распространенность синдрома беспокойных ног у пациентов с БП *de novo*, не принимающих дофаминергические препараты, развитие описываемых пациентами неприятных ощущений в конечностях на фоне истощения действия дозы леводопы или других противопаркинсонических средств, а также принимая во внимание феномен аугментации симптомов у пациентов с идиопатическим синдромом беспокойных ног на фоне терапии, в настоящее время представление о генезе этих симптомов изменилось. Считается, что жалобы на неприятные ощущения в ногах у пациентов с БП не являются проявлением синдрома беспокойных ног, а представляют собой форму фокальной акатизии, возникающей или усиливающейся в период окончания действия дофаминергических препаратов. Таким образом, у части больных БП ощущения, сходные с теми, что наблюдаются при синдроме беспокойных ног, могут иметь совершенно иное происхождение, являются вариантом моторных флюктуаций и требуют коррекции противопаркинсонической терапии [31].

Дневная сонливость при БП встречается у 30—75% пациентов и может быть перманентной или в виде приступов засыпаний с предшествующей сонливостью или без нее [11]. Частота дневной сонливости увеличивается с течением заболевания, но она может развиваться уже на ранних стадиях заболевания, а также может являться одним из симптомов премоторной стадии БП. Дневная сонливость при БП имеет сложный генез и может быть связана с поражением центров бодрствования нейродегенеративным процессом либо с лекарственной терапией, а также возникать вследствие других причин. Существуют данные, позволяющие предполагать, что дневная сонливость связана с развитием когнитивных нарушений у пациентов с БП, однако часть исследований свидетельствует об обратном [11, 32]. Тем не менее у пациентов с БП и дневной сонливостью отмечается более выраженная атрофия серого вещества в лобных, височных, затылочных долях и базального ядра Мейнерта при проведении воксел-ориентированной морфометрии [33].

При проведении полисомнографии у пациентов с БП СОАС выявляется в 15—40% случаев [34], но повышение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) при этом не всегда сопровождается снижением средней и минимальной сатурации крови кислородом. По данным исследования N. Diederich и соавт. [35], при проведении кардиореспираторного мониторинга у пациентов с БП, несмотря на более высокий ИАГ, уровни минимальной и средней оксигенации выше в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о гипокинезии мышц верхних дыхательных путей, не приводящей к нарушению сатурации крови кислородом. Учитывая это, назначение СиПАП-терапии (*англ.:* Constant Positive Airway Pressure — CPAP) больным БП будет обоснованным только при наличии типичного респираторного профиля СОАС и доказанного снижения оксигенации крови.

Деменция с тельцами Леви

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — нейродегенеративное заболевание (синуклеинопатия), для которого характерны сочетание деменции и паркинсонизма, флюктуации когнитивных нарушений, зрительные галлюцинации, РПБДГ и повышенная чувствительность к нейролептикам. В целом для пациентов с ДТЛ характерны те же нарушения сна и бодрствования, которые встречаются при БП. По данным исследований, частота нарушений сна и бодрствования при ДТЛ составляет до 80% пациентов. Чаще других встречаются инсомния, нарушения циркадианного ритма (синдром ранней фазы сна), дневная сонливость и РПБДГ.

РПБДГ у пациентов с ДТЛ встречается даже чаще, чем при БП (50—80% против 30—46% соответственно) [36]. Согласно критериям клинической диагностики ДТЛ от 2017 г., РПБДГ является одним из основных симптомов, позволяющих поставить диагноз, и может предшествовать когнитивным нарушениям [37]. Пациенты и их родственники могут предъявлять жалобы на повышенную двигательную активность во сне, сноговорение, крики во сне, которые чаще всего связаны с РПБДГ. Однако у больных с ДТЛ также могут встречаться ночные галлюцинации и ночные пробуждения в состоянии спутанности с психомоторным возбуждением, которые возникают при пробуждении из глубоких стадий сна. Проведение полисомнографии позволяет дифференцировать эти состояния.

Инсомния является частым нарушением сна у пациентов с ДТЛ и проявляется удлинением времени засыпания, повышенной фрагментацией сна, ранним утренним пробуждением [38].

По данным исследований, дневная сонливость при ДТЛ встречается не менее чем у 50—75% пациентов [38]. Предполагается, что у пациентов с ДТЛ

развитие синдрома гиперсомнии так же, как и при БП, может быть связано с потерей орексинергических нейронов гипоталамуса. Однако исследований с патоморфологической оценкой орексинергических нейронов при ДТЛ не было проведено, а уровень орексина в ЦСЖ пациентов не снижен, как и у пациентов с БП [39].

По данным мультицентрового исследования, проведенного в Италии [40], оценивающего нарушения сна и бодрствования среди пациентов с деменциями различной этиологии, СОАС при ДТЛ встречается не чаще, чем при других нейродегенеративных заболеваниях.

По данным исследования S. Hibi и соавт. [41], СПДК встречается при ДТЛ значительно чаще в сравнении с пациентами с БА. Так, индекс периодических движений конечностей выше 15 движений/час позволял дифференцировать пациентов с ДТЛ с чувствительностью 88,9% и специфичностью 83,3%. Однако СПДК у пациентов с ДТЛ, по всей видимости, встречается изолированно от синдрома беспокойных ног. По данным нескольких источников, среди пациентов с ДТЛ частота синдрома беспокойных ног не выше, чем в популяции в среднем [40].

Болезнь Альцгеймера

Нарушения сна при БА могут предшествовать развитию когнитивных нарушений. Так, при исследовании сна у пациентов со сниженным уровнем β-амилоида-42 в ЦСЖ было выявлено, что уже на преклинической стадии БА происходит снижение эффективности сна вследствие его фрагментации [4]. Существует тенденция к усилению нарушений сна и бодрствования по мере прогрессирования заболевания. Так, J. Yesavage и соавт. [42] при наблюдении пациентов с БА в течение 1,5 года отмечали ухудшение качества ночного сна по результатам актиграфии. Соответственно, наиболее выраженные нарушения сна были связаны с более тяжелой деменцией.

Частота и профиль нарушений сна и бодрствования при БА отличаются от наблюдающихся у пациентов с БП и ДТЛ. Необходимо отметить, что в сравнении с синуклеинопатиями, нарушения сна и бодрствования при БА встречаются реже и, по разным данным, их частота составляет 25—60% случаев [40]. Кроме того, считается, что РПБДГ не характерно для таупатий и может встречаться у пациентов с БА только в случае смешанного нейродегенеративного процесса. Хотя в нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с БА может наблюдаться РПБДГ, при проведении патоморфологического исследования у всех пациентов с этой парасомнией отмечалось сочетание отложения β-амилоида и α-синуклеина [43].

Фрагментация является наиболее частым нарушением сна среди пациентов с БА. По мере прогрессирования болезни происходит увеличение времени бодрствования в период сна и также удлиняется латентность сна, что в итоге приводит к уменьшению общего времени сна.

Для пациентов с БА характерны нарушения циркадианных ритмов, которые возникают еще на ранних стадиях заболевания. Секреция мелатонина при БА значительно ниже в сравнении с группами контроля и может нарушаться еще на преклинической стадии болезни [44]. K. Moe и соавт. [45] при двухгодичном наблюдении пациентов с БА отмечали усиление нарушений циркадианных ритмов, которые коррелировали с выраженностью когнитивного дефекта. Примерно у $^1/_2$ пациентов с БА развивается так называемый «сумеречный синдром» («sundowning») [46]. Под этим термином подразумевается появление или усиление поведенческих нарушений, дезориентации и психомоторного возбуждения в послеобеденное и вечернее время. Сумеречный синдром является одним из проявлений нарушений циркадианных ритмов при БА. Например, результаты исследовании L. Volicer и соавт. [46] показали, что наиболее тяжелые проявления отмечались у пациентов с выраженными нарушениями суточных колебаний температуры тела. Так, меньшая амплитуда колебаний температуры тела и смещение ее акрофазы на более поздние часы коррелировали с выраженностью сумеречного синдрома.

Дневная сонливость встречается у 17% пациентов с БА, но обычно она развивается на более поздних стадиях заболевания, в то время как при БП и ДТЛ она является ранним симптомом [47].

По различным данным, от 40 до 70% пациентов с БА страдают СОАС различной степени тяжести [48]. В ряде исследований было показано, что существует корреляция между тяжестью СОАС и степенью когнитивного снижения при БА. С одной стороны, БА может провоцировать нарушения дыхания во сне вследствие поражения дыхательного центра в головном мозге. С другой — СОАС способствует поражению нейронов вследствие гипоксии и фрагментации сна [49]. Расстройства дыхания во сне могут усиливать сосудистые изменения у пациентов со смешанной деменцией и способствовать нарастанию неврологического дефекта.

Синдром беспокойных ног встречается, по различным данным, у 6—24% пациентов с БА. Распространенность СПДК, по данным электрофизиологического исследования, достигает 80% случаев [50]. Как и при СОАС, нарушения сна вследствие синдрома беспокойных ног и СПДК могут приводить к нарастанию когнитивного дефекта при БА.

Лечение нарушений сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях

Основным компонентом терапии является соблюдение гигиены сна. Для этого следует рекомендовать пациенту избегать дневного сна, не ложиться

спать в возбужденном состоянии или слишком рано, выработать определенный ритуал отхода ко сну и засыпания, ложиться спать и вставать всегда в одно и то же время, создать спокойные условия в комнате для ночного сна.

Коррекция нарушений циркадианного ритма должна включать в себя строгое соблюдение режима труда и отдыха, укладывание в постель и пробуждение в одно и то же время, регулярную физическую нагрузку в первую половину дня, прогулки на свежем воздухе для обеспечения достаточного уровня инсоляции.

Мелатонин является основным гормоном-регулятором циркадианных ритмов, а также обладает антиоксидантными и нейропротективными свойствами, согласно данным, полученным на экспериментальных моделях [51]. Мелатонин хорошо переносится больными, среди побочных эффектов редко могут наблюдаться сонливость и головные боли в первой половине дня. Эффективность мелатонина для коррекции сна при БП оценивалась в двух плацебо-контролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях. В первом исследовании [52] участвовали 40 пациентов с БП, которые получали мелатонин в дозе 5 и 50 мг и плацебо за 30 мин до сна в течение 2 нед. Мелатонин, в сравнении с плацебо, не только улучшал субъективную оценку сна, но также удлинял продолжительность ночного сна, по данным актиграфии. В другое исследование [53] были включены 18 пациентов с БП, которые принимали 3 мг мелатонина или плацебо за 1 ч до сна. На фоне лечения отмечалось значительное субъективное улучшение качества сна, Питтсбургский индекс качества сна в основной группе в сравнении с плацебо был в 2 раза ниже, что, однако, не отразилось на результатах полисомнографии.

Мелатонин также может быть рекомендован к применению у пациентов с БА для коррекции нарушений сна и расстройств циркадианных ритмов. Применение мелатонина при БА сопровождается увеличением продолжительности и индекса эффективности сна, а также укорочением времени засыпания по данным полисомнографии [51].

Потенциально мелатонин может способствовать улучшению когнитивных функций, но это не было доказано. Однако в нескольких исследованиях было выявлено, что мелатонин уменьшает проявления сумеречного синдрома при БА [54].

Одним из препаратов мелатонина, доступным в России, является меларитм (ФП «Оболенское»). Препарат содержит 3 мг мелатонина и назначается в качестве снотворного средства, а также адаптогена для нормализации биологических ритмов. Принимать меларитм при нарушениях сна рекомендуется в дозе 0,5—1 табл. перед сном за 30—40 мин 1 раз в день.

Коррекция противопаркинсонической терапии у пациентов с БП и ДТЛ способствует уменьшению фрагментации и повышению эффективности сна. Если нарушение засыпания или частые ночные пробуждения вызваны усилением симптомов паркинсонизма, то следует увеличить вечернюю дозу леводопы или заменить стандартный препарат средством пролонгированного действия, или добавить агонист дофаминовых рецепторов непосредственно перед сном. При этом следует учитывать, что увеличение вечерней дозы леводопы или назначение агониста могут замедлить засыпание и нарушить сон в первой половине ночи. Если действие дофаминергических средств не удается «растянуть» на всю ночь, то больному рекомендуется дополнительно принять при пробуждении быстродействующий препарат леводопы. Если же расстройство сна обусловлено акатизией, то необходимо уменьшить вечернюю дозу леводопы [24].

При синдроме беспокойных ног следует дополнительно назначить агонисты дофаминовых рецепторов (например, прамипексол, 1,25—3,75 мг на ночь) или перейти со стандартного препарата леводопы на препарат длительного действия, но при этом существует опасность нарушения засыпания, усиления ночной миоклонии или рикошетного усиления движений ног в ранние утренние часы [51].

Пациентам с СОАС должны даваться рекомендации по снижению и контролю массы тела, а также предпочтении сна на боку. Учитывая тот факт, что генез СОАС при БП связан также с гипокинезией и ригидностью дыхательных мышц верхних дыхательных путей и грудной клетки, пациентам может быть рекомендован прием дополнительного препарата леводопы в пролонгированной форме. Пациентам с типичным респираторным профилем СОАС и доказанном снижении оксигенации крови должна быть назначена СиПАП-терапия, которая является «золотым стандартом» лечения СОАС. СиПАП-терапия позволяет нормализовать дыхание во сне и сатурацию крови, восстановить нормальную структуру сна, уменьшить дневную сонливость. Однако имеется лишь ограниченное число исследований эффективности СиПАП-терапии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [34].

СиПАП-терапия должна быть рекомендована пациентам с БА и СОАС, учитывая не только улучшение качества сна и уменьшение дневной сонливости у таких больных, но и положительное влияние на когнитивные функции. В плацебо-контролируемом исследовании S. Ancoli-Israel и соавт. [55] было показано, что СиПАП-терапия способствует улучшению памяти у пациентов с БА.

Наиболее эффективными препаратами для лечения РПБДГ являются мелатонин и клоназепам. Клоназепам используется в дозе 0,25—1 мг, он позволяет в значительной степени снизить проявления парасомнии, однако может вызывать дневную сонливость и усиливать постуральную неустойчи-

вость [26]. В двойном слепом клиническом исследовании [56] мелатонин показал способность корректировать идиопатическое и симптоматическое РПБДГ при приеме в дозе 3—15 мг перед сном. В другом исследовании [26] Мелатонин выявил эффективность в лечении РПБДГ при БП (уровень доказательности В). По данным собственного исследования [26], в котором принимали участие 60 пациентов с БП и РПБДГ, прием мелатонина в дозе 3—6 мг в течение 4 нед приводил к полному прекращению симптомов РПБДГ у 17% больных и уменьшению его проявлений у 67%.

Коррекция дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях является непростой задачей, учитывая то, что ее генез преимущественно объясняется поражением центров бодрствования. Помимо соблюдения гигиены ночного сна, пациентам должен быть рекомендован короткий дневной сон продолжительностью не более 20—30 мин. Необходимо провести дифференциально-диагностический поиск возможных факторов, способствующих развитию дневной сонливости, и при их выявлении проводить соответствующее лечение. В качестве дополнительного лечения применяются стимулирующие препараты, в том числе модафинил и метилфенидат, однако в настоящее время они не зарегистрированы в РФ. Неоднозначные результаты были получены при исследовании кофеина, который показал статистически значимое, но небольшое уменьшение дневной сонливости в сравнении с плацебо [11]. Другое направление коррекции дневной сонливости — это усиление циркадианных ритмов: использование препаратов мелатонина, фототерапия и регулярные физические упражнения.

Коррекция нарушений сна и бодрствования может быть фактором, улучшающим течение нейродегенеративных заболеваний, особенно при проведении ее на ранних стадиях, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект «Деменция при болезни Паркинсона: предикторы, особенности течения, влияние на личность, социальное функционирование и качество жизни больных» №18-313-20006.

Статья подготовлена при поддержке ЗАО «Фармацевтическое предприятие “Оболенское”» (*Россия*).

The work was supported by CJSC «Pharmaceutical company Obolenskoe» (*Russia*)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. https://doi.org/10.1126/science.1241224
2. Bombois S, Derambure P, Pasquier F, Monaca C. Sleep disorders in aging and dementia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 2010;14(3):212-217.
3. Ley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18:425-432.
4. Ju YE, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, Morris JC, Holtzman DM. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(5):587-593. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334
5. Backhaus J, Born J, Hoeckesfeld R, Fokuhl S, Hohagen F, Junghanns K. Midlife decline in declarative memory consolidation is correlated with a decline in slow wave sleep. *Learn Mem*. 2007;14(5):336-341. Published. https://doi.org/10.1101/lm.470507
6. Lo JC, Groeger JA, Cheng GH, Dijk DJ, Chee MW. Self-reported sleep duration and cognitive performance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016;17:87-98. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.021
7. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Cognitive decline in short and long sleepers: a prospective population-based study (NEDICES). *J Psychiatr Res*. 2013;47(12):1998-2003. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.09.007
8. Merlino G, Piani A, Gigli GL, Cancelli I, Rinaldi A, Baroselli A, Serafini A, Zanchettin B, Valente M. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep Med*. 2010;11(4):372-377. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.018
9. Foley D, Monjan A, Masaki K, Ross W, Havlik R, White L, Launer L. Daytime Sleepiness Is Associated with 3-Year Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Japanese-American Men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(12):1628-1632. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2001.49271.x
10. Cross NE, Lagopoulos J, Duffy SL, Cockayne NL, Hickie IB, Lewis SJ, Naismith SL. Sleep quality in healthy older people: relationship with ^{1}H magnetic resonance spectroscopy markers of glial and neuronal integrity. *Behav Neurosci*. 2013;127(5):803-810. https://doi.org/10.1037/a0034154
11. Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(6-2):60-70. Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. The heterogeneity of daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116:(6-2):60-70. (In Russ.). ttps://doi.org/10.17116/jnevro20161166260-70
12. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.
13. Zhang J, Zhu Y, Zhan G, Fenik P, Panossian L, Wang MM, Reid S, Lai D, Davis JG, Baur JA, Veasey S. Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons. *J Neurosci*. 2014;34(12): 4418-4431. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5025-12.2014
14. Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, Sorimachi T. Research into the Physiology of Cerebrospinal Fluid Reaches a New Horizon: Intimate Exchange between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid May Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 2016;56(7):416-441. https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0020
15. Peng W, Achariyar TM, Li B, Liao Y, Mestre H, Hitomi E, Regan S, Kasper T, Peng S, Ding F, Benveniste H, Nedergaard M, Deane R. Suppression of glymphatic fluid transport in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of disease*. 2016;93:215-225.
16. Venkat P, Chopp M, Zacharek A, Cui C, Zhang L, Li Q, Lu M, Zhang T, Liu A, Chen J. White matter damage and glymphatic dysfunction in a model of vascular dementia in rats with no prior vascular pathologies. *Neurobiology of Aging*. 2017;50:96-106. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.002
17. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, D'Abreo D, Murchison C, Quinn JF, Grafe MR, Woltjer RL, Kaye J, Iliff JJ. Association of Perivascular Lo-

calization of Aquaporin-4 With Cognition and Alzheimer Disease in Aging Brains. *JAMA Neurology*. 2017;74(1):91.
https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4370

18. Burfeind KG, Murchison CF, Westaway SK, Simon MJ, Erten-Lyons D, Kaye JA, Quinn JF, Iliff JJ. The effects of noncoding aquaporin-4 single-nucleotide polymorphisms on cognition and functional progression of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3(3):348-359.
https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.05.001

19. Spira AP, Chen-Edinboro LP, Wu MN, Yaffe K. Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(6):478-483.

20. Weng HH, Tsai YH, Chen CF, Lin YC, Yang CT, Tsai YH, Yang CY. Mapping gray matter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep*. 2014;37(1):167-175.
https://doi.org/10.5665/sleep.3330

21. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol*. 2017;37(4):395-406.

22. Gagnon K, Baril AA, Gagnon JF, Fortin M, Décary A, Lafond C, Desautels A, Montplaisir J, Gosselin N. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris)*. 2014;62(5):233-240.
https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.015

23. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(6):1601-1610.
https://doi.org/10.1378/chest.11-2214

24. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
Levin OS, Fedorova NV. *Bolezn' Parkinsona*. 2-e izd. Moskva: MEDpress-inform; 2012 (In Russ.).

25. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci*. 2015;36(11):2003-2010.
https://doi.org/10.1007/s10072-015-2288-9

26. Ляшенко ЕА, Левин ОС, Полуэктов МГ. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск)*. 2015;115(6-2):40-43.
Lyashenko EA, Levin OS, Poluektov MG. Melatonin in correction of REM-sleep behavior disorders in Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Spets. vypusk)*. 2015;115(6-2):40-43. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20151156240-43

27. Kim YE, Jeon BS. Clinical implication of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014;4(2):237-244.
https://doi.org/10.3233/JPD-130293

28. Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;35:114-122.
Babkina OV, Poluektov MG, Levin OS. Disruption of the mechanisms of circadian regulation in age-dependent neurodegenerative diseases. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2017;35:114-122. (In Russ.).

29. Gjerstad MD, Tysnes OB, Larsen JP. Increased risk of leg motor restlessness but not RLS in early Parkinson disease. *Neurology*. 201129;77(22):1941-1946.
https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31823a0cc8

30. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002;4:775-778. https://doi.org/10.1002/mds.10167

31. Zhu XY, Liu Y, Zhang XJ, Yang WH, Feng Y, Ondo WG, Tan EK, Wu YC. Clinical characteristics of leg restlessness in Parkinson's disease compared with idiopathic Restless Legs Syndrome. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):109-114.
https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.07.008

32. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Chahine LM, Lasch S, Oertel WH, Mayer G, Högl B, Postuma R, Videnovic A, Amara AW, Marek K; PPMI Sleep Working group on behalf of the PPMI Investigators. Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Mov Disord*. 2015;30(10):1371-1381.

33. Kato S, Watanabe H, Senda J, Hirayama M, Ito M, Atsuta N, Kaga T, Katsuno M, Naganawa S, Sobue G. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness. *J Neurol*. 2012;259(2):318-326.
https://doi.org/10.1007/s00415-011-6187-6

34. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., Ляшенко Е.А. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Спец. выпуск)*. 2018;118(4):83-91.
Yakovleva OV, Poluektov MG, Levin OS, Lyashenko EA. Sleep and wakefulness disorders in neurodegenerative diseases. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova (Spets. vypusk)*. 2018;118(4):83-91. (In Russ.).

35. Diederich NJ, Vaillant M, Leischen M, Mancuso G, Golinval S, Nati R, Schlesser M. Sleep apnea syndrome in Parkinson's disease. A case-control study in 49 patients. *Mov Disord*. 2005;20(11):1413-1418.

36. Cagnin A, Fragiacomo F, Camporese G, Turco M, Bussè C, Ermani M, Montagnese S. Sleep-Wake Profile in Dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's Disease, and Normal Aging. *J Alzheimers Dis*. 2017;55(4):1529-1536.
https://doi.org/10.3233/JAD-160385

37. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.

38. Boddy F, Rowan EN, Lett D, O'Brien JT, McKeith IG, Burn DJ. Subjectively reported sleep quality and excessive daytime somnolence in Parkinson's disease with and without dementia, dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(6):529-535.

39. Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, Bassetti CL. Normal CSF hypocretin-1 (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness. *Eur Neurol*. 2004;52:73-76.

40. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, Caltagirone C, Cerroni G, Concari L, Cosentino FI, Ferrara S, Fermi S, Ferri R, Gelosa G, Lombardi G, Mazzei D, Mearelli S, Morrone E, Murri L, Nobili FM, Passero S, Perri R, Rocchi R, Sucapane P, Tognoni G, Zabberoni S, Sorbi S. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50-58.

41. Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. *J Psychiatr Res*. 2012;46:1590-1594.

42. Yesavage J, Friedman LF, Kraemer HC, Noda A, Wicks D, Bliwise DL, Sheikh J, Tinklenberg J, Zarcone V. A Follow-Up Study of Actigraphic Measures in Home-Residing Alzheimer's Disease Patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1998;11(1):7-10.
https://doi.org/10.1177/089198879801100103

43. Schenck C, Boeve B, Mahowald M. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013;14(8):744-748.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009

44. Cardinali DP, Furio AM, Brusco LI. Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):218-227.

45. Moe KE, Vitiello MV, Larsen LH, Prinz PN. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *J Sleep Res*. 1995;4(1):15-20.

46. Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(5):704-711.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.704

47. Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, Graff-Radford NR, Lin SC, Wszolek Z, Van Gerpen JA, Uitti R, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Silber MH, Boeve BF. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(9):76.
https://doi.org/10.1186/s13195-014-0076-z

48. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in Cognitive Function Associated with Sleep Disordered Breathing in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1622-1627.
https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.t01-1-49270.x

49. Onen F, Onen H. Obstructive sleep apnea and cognitive impairment in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2010;8:163-169.
https://doi.org/10.1684/pnv.2010.0219

50. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*. 2006;7(1):25-30.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.05.006

51. Hood S., Amir S. Neurodegeneration and the Circadian Clock. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:170.

52. Dowling G, Mastick J, Colling E, Carter J, Singer C, Aminoff M. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. *Sleep Med.* 2005;6(5):459-466. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.04.004

53. Medeiros C, Carvalhedo de Bruin P, Lopes L, Magalhães M, de Lourdes Seabra M, Sales de Bruin V. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2007;254(4):459-464. https://doi.org/10.1007/s00415-006-0390-x

54. de Jonghe A, Korevaar J, van Munster B, de Rooij S. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(12):1201-1208. https://10.1002/gps.2454

55. Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredo JS. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea in Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008;56(11):2076-2081. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x

56. Kunz D, Bes F. Melatonin as a therapy in REM sleep behavior disorder patients: an open-labeled pilot study on the possible influence of melatonin on REM-sleep regulation. *Mov Disord.* 1999;14:507-511.

Поступила 21.02.19

Received 21.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 99-104
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904299

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 99-104
https://doi.org/10.17116/jnevro201911904299

Центральное апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

© К.В. СОРОКИНА, А.Д. ПАЛЬМАН, М.Ю. БРОВКО, М.Г. ПОЛТАВСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме
В статье рассматривается связь дыхания Чейна—Стокса — одной из форм нарушения дыхания во сне и хронической сердечной недостаточности (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка. Описываются симптомы заболевания, уровень смертности, варианты лечения. Подробно представлено влияние СиПАП-терапии, БиПАП, адаптивной сервовентиляции на пациентов с дыханием Чейна—Стокса и ХСН. Как альтернативный вариант терапии дыхания Чейна—Стокса рассматривается диуретик ацетазоламид, подавляющий у больных ХСН центральное апноэ сна и уменьшающий связанные с ним дневные симптомы.

Ключевые слова: *дыхание Чейна—Стокса, центральное апноэ сна, хроническая сердечная недостаточность, СиПАП, БиПАП, АСВ, ацетазоламид.*

Сведения об авторах:
Сорокина К.В. — e-mail: xilene@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-6016-263X
Пальман А.Д. — e-mail: doctorpalman@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3665-4044
Бровко М.Ю. — e-mail: michail.brovko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0029-2701
Полтавская М.Г. — e-mail: m.poltavskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-4463-2897

Как цитировать:
Сорокина К.В., Пальман А.Д., Бровко М.Ю., Полтавская М.Г. Центральное апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):99-104. https://doi.org/10.17116/jnevro201911904299

Central sleep apnea in patients with chronic heart failure

© K.V. SOROKINA, A.D. PALMAN, M.YU. BROVKO, M.G. POLTAVSKAYA

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract
Cheyne—Stokes respiration (CSR) is a form of sleep-disordered breathing seen in approximately half of patients with chronic heart failure and low left ventricular ejection fraction. The authors describe clinical features of CSR, mortality rate, treatment variants. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP), bi-level ventilation, adaptive servoventilation (ASV) in patients with CSR and chronic heart failure are discussed. Diuretic acetazolamide is one more therapeutic option for CSR. It improves central sleep apnea and related daytime symptoms in patients with heart failure.

Keywords: *Cheyne—Stokes respiration, central sleep apnea, chronic heart failure, CPAP, BiPAP, ASV, acetazolamide.*

Information about the authors:
Sorokina K.V. — e-mail: xilene@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-6016-263X
Palman A.D. — e-mail: doctorpalman@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-3665-4044
Brovko M.Yu. — e-mail: michail.brovko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-0029-2701
Poltavskaya M.G. — e-mail: m.poltavskaya@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-4463-2897

To cite this article:
Sorokina KV, Palman AD, Brovko MYu, Poltavskaya MG. Central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(4 vyp 2):99-104. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911904299

Автор, ответственный за переписку: Пальман Александр Давидович — e-mail: doctorpalman@mail.ru

Corresponding author: Palman A.D. — e-mail: doctorpalman@mail.ru

О том, что нарушения дыхания во время сна характерны для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), клиницистам известно давно. Впервые такой специфический вариант нестабильного патологического дыхания, сопровождавшегося эпизодами апноэ, был описан врачами J. Cheyne [1] и W. Stokes [2] еще в XIX веке и в дальнейшем получил свое название в честь этих исследователей.

На сегодняшний день под дыханием Чейна—Стокса подразумевают специфическую респираторную патологию, которая является частным случаем синдрома центрального апноэ сна. Заболевание характеризуется чередованием циклов, состоящих из периода постепенного нарастания легочной вентиляции и последующего ее убывания вплоть до возникновения апноэ или гипопноэ. Продолжительность такого респираторного цикла обычно составляет от 60 до 90 с **(рис. 1, на цв. вклейке)**. Диагностическими критериями этого варианта периодического дыхания являются наличие 5 и более центральных апноэ или гипопноэ за час сна и характерный веретенообразный рисунок дыхания при наличии у пациента тяжелых сердечно-сосудистых или неврологических заболеваний [3, 4].

По данным разных авторов [5—7], дыхание Чейна—Стокса наблюдается у 15—37% пациентов с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Обычно этот вариант патологического дыхания возникает только во время сна, и лишь у отдельных наиболее тяжелых больных может наблюдаться и в состоянии бодрствования [4]. Напротив, среди больных с умеренной дисфункцией ЛЖ центральные нарушения дыхания во время сна — относительно редкое явление.

Дыхание Чейна—Стокса часто приводит к микропробуждениям — коротким мозговым активациям в фазу гипервентиляции, которые большей частью не сохраняются в памяти пациента, но вызывают фрагментацию сна, а также к ассоциированной с дыхательными паузами гипоксемии. Клинически это может быть представлено жалобами на поверхностный неосвежающий сон, периодические пробуждения с чувством нехватки воздуха и дневную разбитость. Избыточная дневная сонливость также возможна, но менее характерна по сравнению с обструктивным апноэ сна. Следует подчеркнуть, что во многих случаях субъективная симптоматика может вообще отсутствовать или маскироваться схожими симптомами ХСН [3].

К основным предикторам возникновения дыхания Чейна—Стокса во время сна можно отнести пожилой возраст пациентов, мужской пол, низкий уровень $PaCO_2$ в бодрствовании, фибрилляцию предсердий и значимую систолическую дисфункцию ЛЖ. При этом абсолютная величина фракции выброса ЛЖ не является фактором, напрямую определяющим риск возникновения дыхания Чейна—Стокса при ХСН [5, 8]. Кроме того, результаты исследования M. Zilberman и соавт. [9] показали достоверную связь между уровнем гемоглобина и тяжестью центрального апноэ сна у пациентов с ХСН. Таким образом, анемия при ХСН также может играть самостоятельную роль в возникновении центральных нарушений дыхания во время сна.

Механизмы, ответственные за развитие дыхания Чейна—Стокса, до настоящего времени обсуждаются специалистами **(рис. 2)**. Полагают, что дыхание Чейна—Стокса характеризуется чередованием повышенной и пониженной респираторной стимуляции в зависимости от колебаний $PaCO_2$ относительно значения, являющегося пороговым для возникновения апноэ. Периодическое дыхание возникает в том случае, когда близки значения концентрации углекислого газа в крови и порога возникновения апноэ, так как в таком случае даже небольшие изменения вентиляции легких приводят к колебаниям уровня $PaCO_2$ выше или ниже того уровня, который необходим для нормального дыхания или возникновения апноэ [10]. Кроме того, у пациентов с ХСН появление дыхания Чейна—Стокса может быть связано с нарушением работы системы контроля дыхания в результате застойных явлений в легких, гиперчувствительности центральных и периферических хеморецепторов, сниженного церебрального кровотока и, возможно, ряда других факторов. Также предполагают, что низкий сердечный выброс приводит к увеличению времени циркуляции крови между легкими и центральными хеморецепторами, что, в свою очередь, может провоцировать возникновение апноэ центрального генеза за счет замедления ответа на изменения $PaCO_2$ [11].

Прогностическое значение ночного дыхания Чейна—Стокса для пациентов с ХСН остается предметом дискуссии. Спорным остается вопрос: являются ли центральные нарушения дыхания во время сна просто показателем тяжести течения ХСН, вызывают независимые негативные последствия или вообще носят компенсаторный характер. Исследования, посвященные этому вопросу, зачастую ограничены по числу пациентов, значительно различаются дизайном, диагностическими критериями и терапевтическими подходами. Потому их результаты оказываются предсказуемо противоречивы и их достаточно трудно сравнивать.

Ряд авторов [12, 13] пришли к заключению об отсутствии связи между центральным апноэ сна и смертностью пациентов с ХСН. Так T. Roebuck и соавт. [13] наблюдали 78 больных с тяжелой ХСН, у которых рассматривался вопрос о пересадке сердца. Дыхание Чейна—Стокса отмечалось почти у $^1/_2$ из них. Тем не менее наличие дыхательных нарушений во время сна у пациентов даже со столь тяжелой ХСН не коррелировало с показателями смертности. В недавно опубликованной работе M. Naughton сумми-

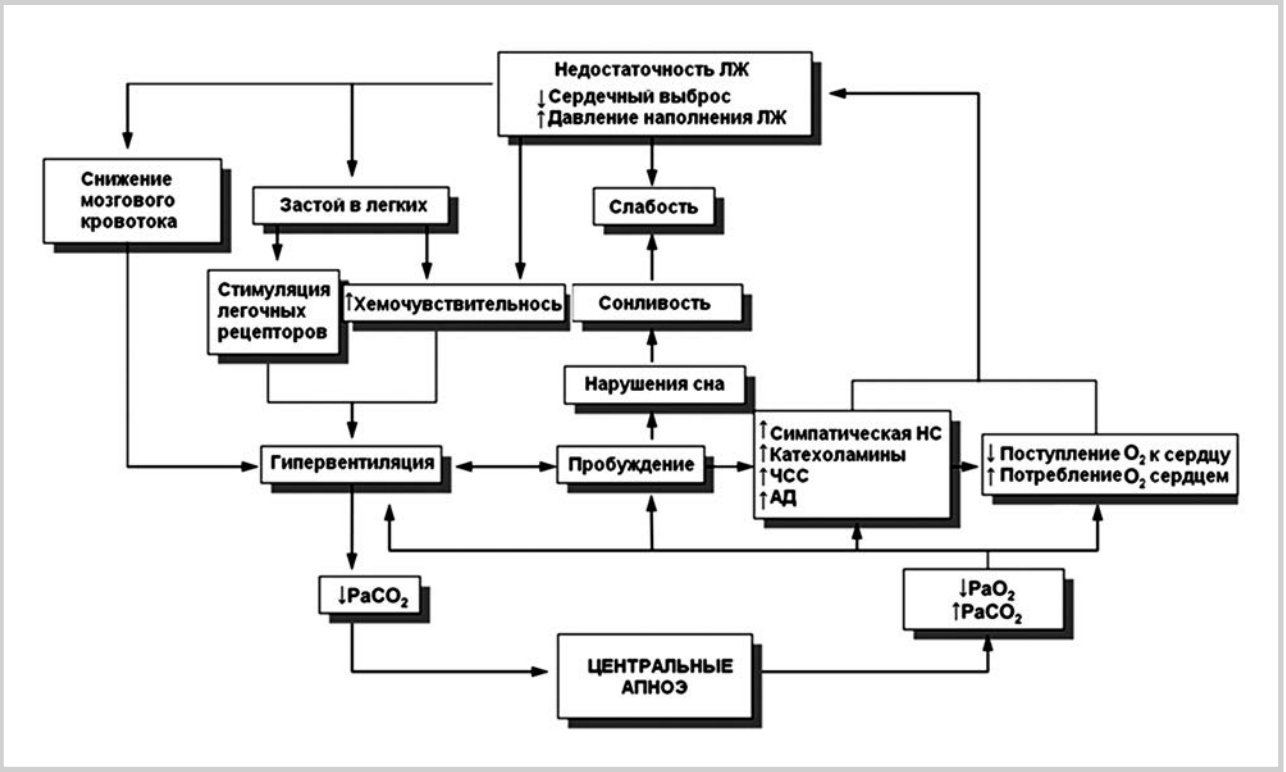


Рис. 2. **Патогенез и физиологические последствия дыхания Чейна—Стокса (по [11]).**

Симпатическая НС — симпатическая нервная система; ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление.

Fig. 2. **Pathogenesis and physiological consequences of Cheyne—Stokes respiration (from D. Yumino et al, 2008) [11].**

BP — blood pressure; HR — heart rate; SNA — sympathetic nervous system activity.

рует накопленные в литературе данные и приходит к заключению, что дыхание Чейна—Стокса при ХСН способствует приросту сердечного выброса, обеспечивает периоды отдыха дыхательной мускулатуре и в целом оказывает кардиопротективный эффект [14]. В итоге своих рассуждений автор делает вывод, что дыхание Чейна—Стокса при ХСН является компенсаторным механизмом и не требует лечения.

Другие специалисты [15—17], напротив, сходятся во мнении, что дыхание Чейна—Стокса является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности при ХСН. При этом вероятность летального исхода напрямую коррелирует с числом патологических респираторных событий, возникающих у пациента во время сна, и значимо возрастает при индексе апноэ/гипопноэ более 20—30 эпизодов в час. Например, P. Lanfranchi и соавт. [15] при обследовании 62 пациентов с ХСН обнаружили, что в подгруппе с дыханием Чейна—Стокса смертность была выше, причем вероятность летальности оказалась прямо пропорциональной тяжести дыхательных нарушений во время сна. Аналогично, в работе S. Javaheri и соавт. [17] на примере 88 пациентов было установлено, что дыхание Чейна—Стокса независимо ассоциировано с худшей выживаемостью больных ХСН. В рамках продолжающейся дискуссии S. Javaheri и соавт. [18] обращают внимание на тот факт, что дыхание Чейна—Стокса при ХСН запускает целый ряд патологических процессов и в том числе приводит к повышению адренергической активности. Это значительно ухудшает прогноз и делает периодическое дыхание при ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ независимым предиктором смерти.

Таким образом, большинство специалистов на сегодняшний день сходятся во мнении, что наличие дыхания Чейна—Стокса является независимым фактором, значимо увеличивающим риск смертности у пациентов с ХСН. Это скорее всего связано с провоцируемой дыхательными нарушениями избыточной активацией симпатической нервной системы **(рис. 2)**, но не исключено, что также могут быть задействованы и иные, не известные еще механизмы [11].

Согласно актуальным международным рекомендациям [19—21], стандартом лечения центрального апноэ сна на фоне ХСН являются оптимизация фармакотерапии сердечной недостаточности, назначение неинвазивной вентиляционной поддержки положительным давлением, оксигенотерапия, а также медикаментозная коррекция нарушений дыхания во время сна.

Данные большого числа исследований [22, 23] выявили, что эффективное лечение ХСН сопрово-

ждается значительным уменьшением тяжести центральных нарушений дыхания во время сна. Тем не менее современные исследования продолжают наблюдать высокую встречаемость дыхания Чейна—Стокса во время сна у больных ХСН, находящихся на оптимальной терапии, соответствующей текущим рекомендациям. Так, в исследовании O. Oldenburg и соавт. [24], включавшем 700 пациентов со стабильной ХСН, центральное апноэ сна было выявлено более чем у $^1/_3$ больных. Таким образом, распространенность дыхания Чейна—Стокса при ХСН остается высокой, несмотря на успехи современной медицины в лечении таких пациентов.

На сегодняшний день терапией первого выбора при лечении центрального апноэ сна и дыхания Чейна—Стокса у пациентов с ХСН зарубежные эксперты [19, 21] по умолчанию считают неинвазивную вентиляцию с постоянным положительным давлением — СиПАП. Механизмы, благодаря которым СиПАП-терапия может устранять центральные апноэ сна, не до конца ясны. Возможно, это связано с нормализацией $PaCO_2$ во время сна у пациентов, исходно склонных к гипокапнии [25], а также благодаря возрастанию фракции выброса ЛЖ [26].

Наши современные представления о роли СиПАП-терапии при лечении дыхания Чейна—Стокса у пациентов с ХСН основываются на результатах наиболее крупного и длительного многоцентрового исследования CANPAP [27]. Согласно полученным результатам, СиПАП значительно уменьшает тяжесть центрального апноэ сна при ХСН, улучшает показатели оксигенации крови во время сна и снижает активность симпатической нервной системы, что приводит к улучшению сократительной функции ЛЖ и увеличивает переносимость физических нагрузок, но не влияет на выживаемость этих пациентов. Однако проведенный в дальнейшем дополнительный анализ итогов CANPAP [28] показал, что конечный эффект лечения значительно отличается в зависимости от того, каков был исходный ответ на СиПАП-терапию. Было установлено, что выживаемость пациентов, у которых СиПАП-терапия эффективно устраняла дыхание Чейна—Стокса, достоверно выше по сравнению как с контролем, так и с больными, не ответившими на лечение положительным давлением. Продолжение СиПАП-терапии при сохраняющемся на фоне проводимого лечения центральном апноэ сна, напротив, ухудшает прогноз в отношении выживания. Таким образом, применение СиПАП-терапии для лечения дыхания Чейна—Стокса у пациентов с ХСН остается методом выбора, но лишь при условии адекватного терапевтического ответа на начатое лечение, которым следует считать остаточный индекс апноэ/гипопноэ менее 15 патологических респираторных эпизодов в час. Только в этом случае СиПАП-терапия положительно сказывается на прогнозе выживания у таких пациентов. С учетом сравнительной простоты и доступности этого терапевтического вмешательства СиПАП следует рассматривать в качестве стандартного способа коррекции дыхания Чейна—Стокса, но при ее неэффективности или непереносимости следует выбирать другие методы лечения.

Неинвазивная респираторная поддержка в режиме адаптивной сервовентиляции (АСВ) наиболее корректно взаимодействует с собственным дыхательным рисунком пациента, позволяет не только компенсировать периоды гиповентиляции и апноэ, но и нивелировать гиперпноэ. Это обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость такого лечения. В ряде исследований [29, 30] было обнаружено преимущество АСВ по сравнению с СиПАП-терапией и другими методами, применяемыми для лечения дыхания Чейна—Стокса. Однако в ходе масштабного многоцентрового исследования SERVE-HF [31], включавшего 1325 пациентов с систолической сердечной недостаточностью и центральным апноэ сна, было установлено, что применение АСВ у этих больных эффективно устраняет нарушения дыхания, но ведет к возрастанию сердечно-сосудистой летальности. С учетом вновь полученных данных концепция применения АСВ у этой группы пациентов была радикально пересмотрена: АСВ в настоящее время не рекомендуется для лечения больных дыханием Чейна—Стокса и ХСН с низкой фракцией выброса ЛЖ [20].

Неинвазивная вентиляция двумя уровнями положительного давления (БиПАП) с контролем фоновой частоты дыхания (режим *ST*) продемонстрировала высокую эффективность при лечении центральных нарушений дыхания у пациентов с ХСН [29]. Однако в свете результатов исследования SERVE-HF [31] можно говорить о том, что длительная многоуровневая респираторная поддержка при ХСН оказалась скомпрометирована, так что и этот метод лечения следует применять с большой осторожностью.

По результатам ряда исследований [32, 33] было установлено, что малопоточная оксигенотерапия существенно уменьшает тяжесть центрального апноэ сна при ХСН и в значительной степени предотвращает гипоксемию, ассоциированную с остаточными респираторными событиями. Также было показано, что кислородная поддержка во время сна приводит к повышению фракции выброса ЛЖ, возрастанию толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни таких больных [32, 34]. Однако есть данные [35], что применение кислородной поддержки у пациентов с ХСН и исходно нормальным насыщением крови кислородом может иметь ряд негативных гемодинамических последствий, включая ухудшение сократительной функции ЛЖ. Таким образом, использование оксигенотерапии во время сна у пациентов с дыханием Чейна—Стокса, которое не ассоциировано со значимой гипоксемией, представляется неоправданным.

Назначение теофиллина также позволяет значимо уменьшить тяжесть центрального апноэ и улучшить оксигенацию крови во время сна у пациентов с ХСН [36]. Основным фактором, лимитирующим такое лечение, является наличие у препарата проаритмических свойств, что обусловливает риск опасных нарушений сердечного ритма у этой категории пациентов.

Показано, что диуретический препарат ацетазоламид уменьшает количество центральных респираторных событий и улучшает оксигенацию крови во время сна у больных ХСН и дыханием Чейна—Стокса. Клинически это проявляется улучшением качества сна, уменьшением дневной утомляемости и сонливости. Каким образом ацетазоламид может подавлять дыхание Чейна—Стокса, не до конца ясно. Высказывается предположение, что в первую очередь это происходит за счет развивающегося при его приеме метаболического ацидоза. В результате изменяется чувствительность периферических хеморецепторов и возрастает разница между текущей величиной $PaCO_2$ и его нижним пороговым значением, необходимым для возникновения центрального апноэ, что и приводит к стабилизации дыхания. Одновременно положительный эффект ацетазоламида может реализовываться непосредственно через его диуретическое действие, что приводит к уменьшению застойных явлений и улучшает течение сердечной недостаточности в целом [37, 38].

ХСН различного генеза остается частым основанием для госпитализации и ведущей причиной смерти больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Средняя выживаемость после появления первых симптомов сердечной недостаточности за последнее десятилетие не изменилась, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении этих больных.

Центральное апноэ сна при ХСН является актуальной проблемой, которая пока недооценена отечественными практическими врачами. Высокая встречаемость дыхания Чейна—Стокса среди пациентов с ХСН и накопленный массив данных о негативном влиянии центрального апноэ сна на выживаемость этих больных обусловливают необходимость своевременной диагностики и адекватного лечения этой респираторной патологии.

В большинстве современных руководств в качестве наиболее эффективных и безопасных способов лечения дыхания Чейна—Стокса рассматриваются СиПАП-терапия и кислородная поддержка. Из них только для СиПАП-терапии существует достаточная доказательная база, подтверждающая факт снижения сердечно-сосудистой смертности при лечении дыхания Чейна—Стокса. Однако следует иметь в виду, что, по данным проведенных исследований, только $^1/_2$ пациентов с ХСН способны адаптироваться к ночной вентиляции положительным давлением и нормально переносят это лечение. И только $^1/_2$ из тех, кто в итоге получают СиПАП-терапию, демонстрируют адекватное уменьшение индекса апноэ/гипопноэ до необходимой целевой величины. Таким образом, $^3/_4$ пациентов с ХСН и центральным апноэ сна в итоге нуждаются в альтернативном лечении. Кислородотерапия, напротив, хорошо переносится больными и достаточно эффективна, но смысл ее назначения пациентам без значимых гипоксемических эпизодов во время сна представляется сомнительным.

Назначение ацетазоламида уменьшает тяжесть дыхания Чейна—Стокса и одновременно патогенетически оправданно с точки зрения оптимизации фармакотерапии ХСН, при этом препарат безопасен и, что немаловажно, такое лечение наименее затратно с финансовой точки зрения. Применение ацетазоламида представляется перспективным, но необходимы дополнительные исследования, которые позволят объективно оценить влияние такого лечения на сердечно-сосудистые риски и прогноз у пациентов с ХСН и дыханием Чейна—Стокса.

Поддерживается Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Reports.* 1818;2:216-222.
2. Stokes W. *The diseases of the heart and aorta.* Dublin: Hodges & Smith; 1854.
3. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3-rd edition. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-689.
5. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol.* 2006;106(1):21-28. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2004.12.068
6. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, Neill A. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest.* 2005;128(4):2116-2122. https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2116
7. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1625-1631. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.12.046
8. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-1106. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9903020

9. Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, Steinbruch S, Wexler D, Sheps D, Schwartz D, Oksenberg A. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2007;154(5):870-876. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.07.034

10. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(9):1245-1250. https://doi.org/10.1164/rccm.200110-022OC

11. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):226-236. https://doi.org/10.1513/pats.200708-129MG

12. Andreas S, Hagenah G, Moller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1996;78(11):1260-1264.

13. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, Bergin P, Bailey M, Naughton MT. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J.* 2004;23(5):735-740. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00060404

14. Naughton MT. Pro: persistent central sleep apnea/Hunter-Cheyne-Stokes breathing, despite best guideline-based therapy of heart failure with reduced ejection fraction, is a compensatory mechanism and should not be suppressed. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(6):909-914. https://doi.org/10.5664/jcsm.7146

15. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99(11):1435-1440.

16. Corra U, Pistono M, Mezzani A, Braghiroli A, Giordano A, Lanfranchi P, Bosimini E, Gnemmi M, Giannuzzi P. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation.* 2006;113(1):44-50. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.543173

17. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):2028-2034. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.084

18. Javaheri S, Brown LK, Khayat R. Con: persistent central sleep apnea/Hunter-Cheyne-Stokes breathing, despite best guideline-based therapy of heart failure with reduced ejection fraction, is not a compensatory mechanism and should be suppressed. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(6):915-921. https://doi.org/10.5664/jcsm.7148

19. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40. https://doi.org/10.5665/sleep.1580

20. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, Ramar K, Rowley JA, Zak RS, Heald JL. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: «The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses». *J Clin Sleep Med.* 2016;12(5):757-761. https://doi.org/10.5664/jcsm.5812

21. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, Buyse B, De Backer W, Eckert DJ, Grote L, Hagmeyer L, Hedner J, Jennum P, La Rovere MT, Miltz C, McNicholas WT, Montserrat J, Naughton M, Pepin JL, Pevernagie D, Sanner B, Testelmans D, Tonia T, Vrijsen B, Wijkstra P, Levy P. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016

22. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, Hanrath P, Stellbrink C. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne—Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):68-71. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.040

23. Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, Pepper J, Henein MY, Westaby S, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Simonds AK. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol.* 2010;138(3):317-319. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.072

24. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-257. https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.08.003

25. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO2 in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1598-1604. https://doi.org/10.1164/ajrccm.150.6.7952621

26. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):92-97. https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812579

27. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-2033. https://doi.org/10.1056/NEJMoa051001

28. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation.* 2007;115(25):3173-3180. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683482

29. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):614-619. https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.9908114

30. Philippe C, Stoïca-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart.* 2006;92(3):337-342. https://doi.org/10.1136/hrt.2005.060038

31. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459

32. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne—Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1486-1490. https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00024-1

33. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(5 Pt 1):1490-1498. https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.5.9810040

34. Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, Matsumori A, Asanoi H, Momomura S, Seino Y, Ueshima K. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J.* 2009;73(7):1255-1262. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-1210

35. Haque WA, Boehmer J, Clemson BS, Leuenberger UA, Silber DH, Sinoway LI. Hemodynamic effects of supplemental oxygen administration in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(2):353-357. https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00474-2

36. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle G. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med.* 1996;335(8):562-567. https://doi.org/10.1056/NEJM199608223350805

37. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on CO2 sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Critical Care Med.* 2002;165(9):1251-1259. https://doi.org/10.1164/rccm.2110041

38. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(2):234-237. https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1035OC

Поступила 23.02.19

Received 23.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

К статье *А.В. Медведевой и соавт.* «Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии»

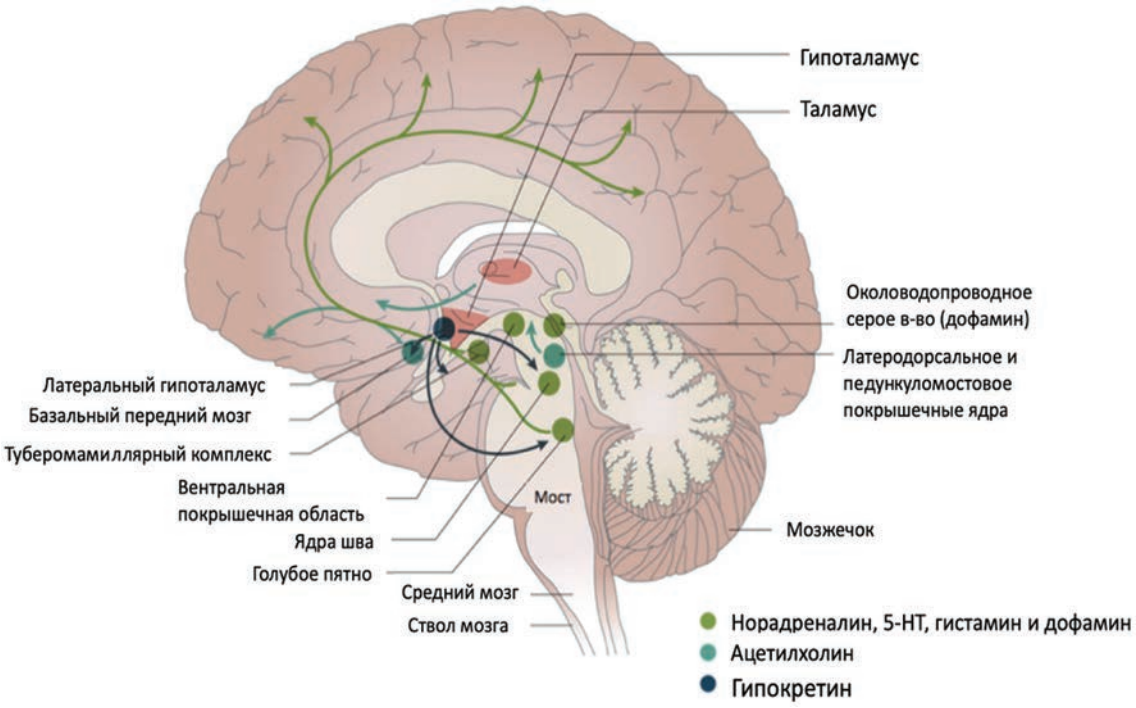


Рис. 1. **Локализация орексинергических нейронов и их связи с основными мозговыми центрами.**

Fig. 1. **Localization of orexinergic neurons and their connections with the main brain centers.**

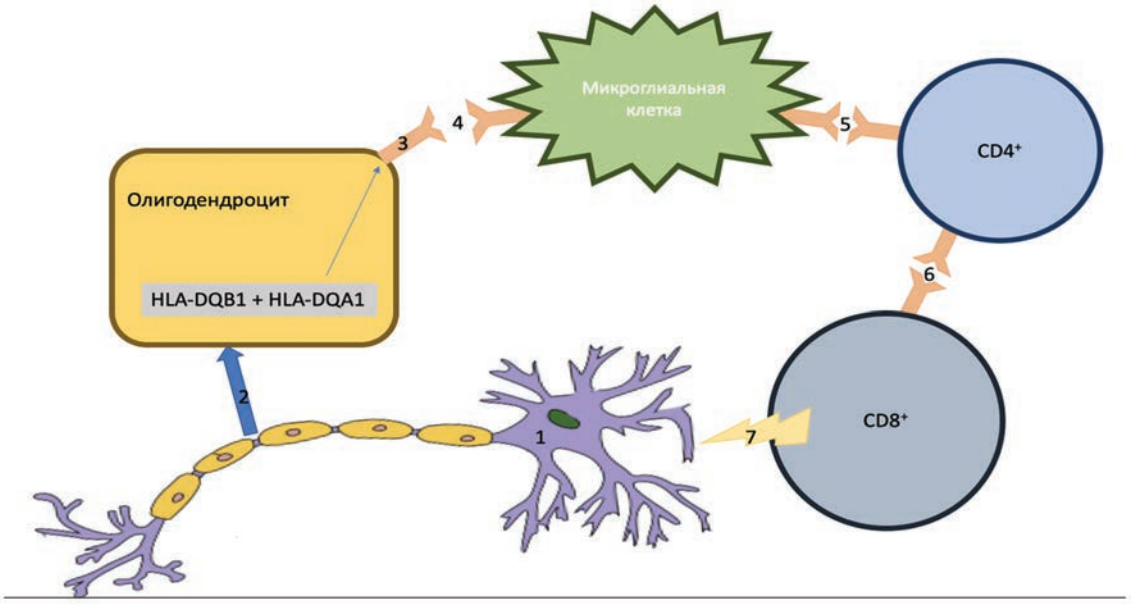


Рис. 2. **Схема развития иммунной реакции, приводящей к развитию нарколепсии при дефекте системы HLA.**

1 — гипокретинергический нейрон; 2 — представление антигена олигодендроциту; 3 — экспрессия дефектного DQα-рецептора с антигеном гипокретинергической клетки; 4 —представление антигена микроглиальной клетке (антигенпредставляющей клетке); 5 — представление антигена $CD4^+$-клетке; 6 — активация $CD8^+$-клетки $CD4^+$-клеткой; 7 — аутоиммунная реакция $CD8^+$-клетки против гипокретинергического нейрона.

Fig. 2. **Scheme of the development of the immune response leading to the development of narcolepsy with a defect in the HLA system**

1 — hypocretinergic neuron; 2 — provision of antigen to oligodendrocyte; 3 — expression of defective DQα receptor with hypocretinergic cell antigen; 4 — presentation of antigen to microglial cell (antigen-presenting cell); 5 — providing of antigen to $CD4^+$-cell; 6 — activation of $CD8^+$-cell by $CD4^+$-cell; 7 — autoimmune response of $CD8^+$-cells against a hypocretinergic neuron.

К статье *А.В. Медведевой и соавт.* «Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии» *(окончание)*

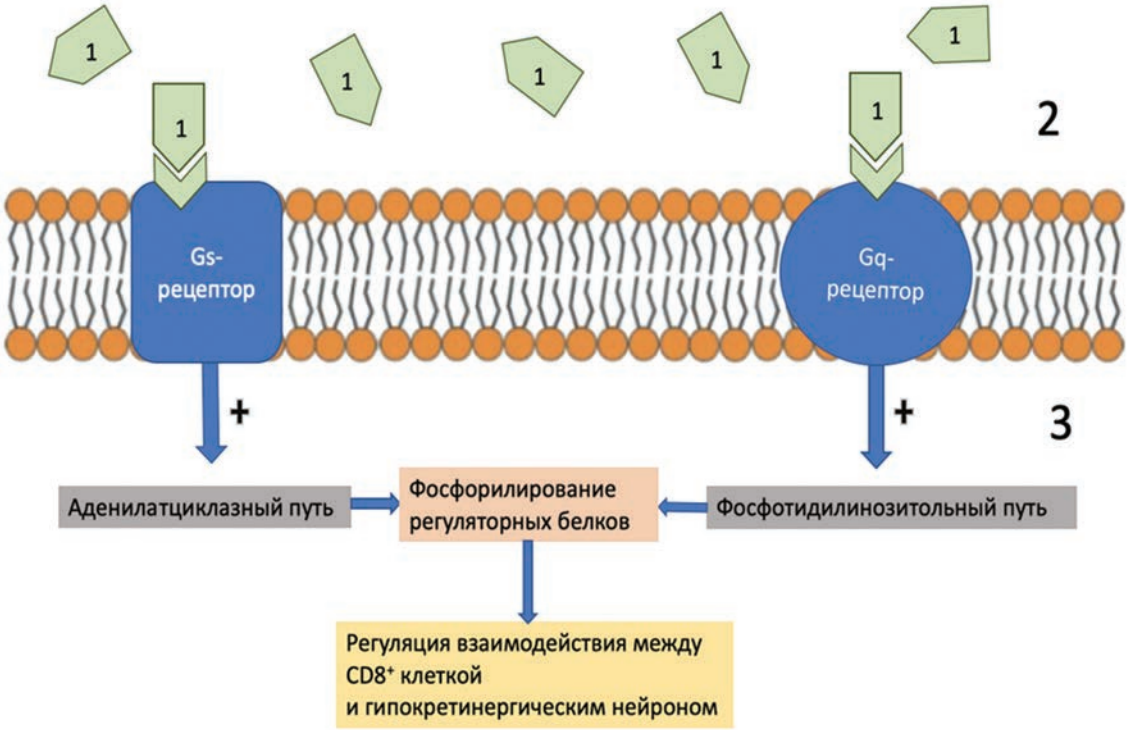


Рис. 3. **Схема развития иммунной реакции, приводящей к развитию нарколепсии при дефекте гена белка рецептора $P2RY_{11}$.**

1 — фосфорные эфиры нуклеозидов; 2 — внеклеточный матрикс; 3 — внутриклеточный матрикс.

Fig. 3. **Scheme of the development of the immune response leading to the development of narcolepsy with a gene defect in the receptor protein P2RY11.**

1 — phosphoric esters of nucleosides»; 2 — extracellular matrix»; 3 — intracellular matrix.

К статье *К.В. Сорокиной и соавт.* «Центральное апноэ сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью»

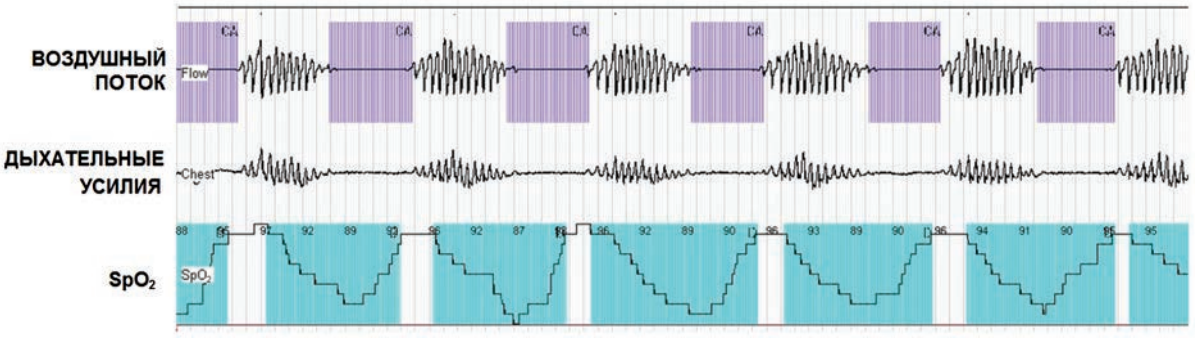


Рис. 1. **Респираторная полиграфия во время сна у пациента с ХСН и дыханием Чейна—Стокса (фрагмент записи длительностью 5 мин).**

Регистрируется специфический веретенообразный рисунок дыхания с характерным чередованием периодов гипервентиляции, гиповентиляции и апноэ. Отсутствие дыхательных движений грудной клетки во время эпизодов апноэ говорит о их центральном характере (наблюдение авторов).

Fig. 1. **Respiratory polygraphy during sleep in a patient with chronic heart failure and Cheyne—Stokes breathing (5 minutes fragment of the record).**

A specific crescendo-decrescendo pattern of respiration with the periods of apnea is registered. The absence of respiratory movements during episodes of apnea speaks of their central nature (observation of the authors).

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 105-111
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042105

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 105-111
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042105

Сомнологический статус женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах при использовании частичной световой депривации в коррекции нарушений сна

© О.П. ЗАВОДНОВ, Т.Л. БОТАШЕВА, В.В. ВАСИЛЬЕВА, Н.В. ПАЛИЕВА, Е.В. ЖЕЛЕЗНЯКОВА, М.Г. ШУБИТИДЗЕ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение особенностей сомнологического статуса женщин в позднем репродуктивном, пре- и постменопаузальном периодах до и после частичной световой депривации. **Материал и методы.** Обследовали 184 женщин климактерического возраста. Использовались полисомнографическое исследование ночного сна и экспрессия утренней фракции 6-сульфатоксимелатонина в моче женщин до и после частичной световой депривации (ЧСД) в светонасыщенные месяцы года с апреля по октябрь при помощи оптических линз с минеральным фотохромным покрытием. **Результаты и заключение.** Характерным для женщин с нейровегетативной формой климактерического синдрома было ухудшение общей эффективности сна, заключавшееся в увеличении в пременопаузе и постменопаузе частоты проявления синдрома апноэ/гипопноэ сна, продолжительности поверхностных стадий медленноволнового сна, в уменьшении продолжительности парадоксального сна, доминировании медленноволновой фазы во всех циклах сна и уменьшении продолжительности парадоксального сна, увеличении эпизодов бодрствования во сне, двигательной активности, частоты и длительности десатураций в течение сна, а также более выраженное снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина в утренней моче по сравнению с женщинами в позднем репродуктивном периоде. После использования ЧСД у большинства женщин улучшались параметры субъективной оценки качества сна и отмечалась нормализация полисомнографических паттернов на фоне существенно повышения продукции мелатонина.

Ключевые слова: *сон, поздний репродуктивный период, перименопауза, сомнологический статус, полисомнография.*

Сведения об авторах:
Заводнов О.П. — e-mail:ozz2007@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9555-2267
Боташева Т.Л. — e-mail: t_botasheva@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5136-1752
Васильева В.В. — e-mail: v.vasiljeva@rniiap.ru; https://orcid.org/0000-0001-5948-6605
Палиева Н.В. — e-mail: nat-palieva@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-2278-5198
Железнякова Е.В. — e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-4496-6387
Шубитидзе М.Г. — e-mail: shubitidze.rniiap@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-6054-9826

Как цитировать:
Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Васильева В.В., Палиева Н.В., Железнякова Е.В., Шубитидзе М.Г. Сомнологический статус женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах при использовании частичной световой депривации в коррекции нарушений сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4 вып. 2):105-111. https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042105

Somnological status of women in late reproductive and perimenopausal periods during treatment of sleep disorders using partial light deprivation

© O.P. ZAVODNOV, T.L. BOTASHEVA, V.V. VASIL'EVA, N.V. PALIYEVA, E.V. ZHELEZNYAKOVA, M.G. SHUBITIDZE

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Objective. To study the characteristics of somnological status in women in the late reproductive, pre- and postmenopausal periods before and after partial light deprivation. **Material and methods.** One hundred and eighty-four women of menopausal age were included. A polysomnographic study of night sleep was performed and the excretion of the morning fraction of 6-sulfatoxymelatonin in the urine was measured before and after partial light deprivation in the light-saturated months of the year (from April to October) using optical lenses with a mineral photochromic coating. **Results and conclusions.** The following characteristics of sleep for women with a neuro-vegetative form of menopausal syndrome are identified: the deterioration in the overall effectiveness of

Автор, ответственный за переписку: Боташева Татьяна Леонидовна — e-mail: t_botasheva@mail.ru

Corresponding author: Botasheva T.L. — e-mail: t_botasheva@mail.ru

sleep, consisting in the increase of «apnea-hypopnea sleep» in women in premenopause and menopause compared to women in late reproductive period, the increase in the duration of superficial stages of slow-wave sleep, the decrease in the duration of paradoxical sleep, the prevalence of slow-wave sleep in all sleep cycles, the decrease in the duration of paradoxical sleep, the increase in wakefulness in sleep, motor activity and desaturation during sleep that is accompanied by the decrease in the level of 6-sulfate-oxymelatonin in the morning urine compared to women in the late reproductive period. After the use of partial light deprivation, the parameters of the subjective assessment of sleep quality improved in the majority of women and polysomnographic patterns, including the significant increase in melatonin production, reached the normal levels.

Keywords: *sleep, late reproductive period, perimenopause, somnological status, polysomnography.*

Information about the authors:
Zavodnov O.P. — e-mail: ozz2007@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9555-2267
Botasheva T.L. — e-mail: t_botasheva@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-5136-1752
Vasil'eva V.V. — e-mail: v.vasiljeva@rniiap.ru; https://orcid.org/0000-0001-5948-6605
Paliyeva N.V. — e-mail: nat-palieva@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-2278-5198
Zheleznyakova E.V. — e-mail: elena.gel.1961@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-4496-6387
Shubitidze M.G. — e-mail: shubitidze.rniiap@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-6054-9826

To cite this article:
Zavodnov OP, Botasheva TL, Vasil'eva VV, Paliyeva NV, Zheleznyakova EV, Shubitidze MG. Somnological status of women in the perimenopausal period when using partial light deprivation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):105-111. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042105

Период угасания функции яичников, так называемый возраст перименопаузы, приходится на самый социально значимый период жизни женщины, когда еще сохраняется социальная активность, однако угасание деятельности половых желез приводит к нарушению слаженной работы многих функциональных систем и органов, что проявляется значительным ухудшением ее здоровья и влияет на качество жизни. Именно поэтому остаются актуальными исследования, направленные на изучение патологического течения перименопаузального периода в виде климактерического синдрома (КС) [1—5]. КС является результатом эстрогендефицитного состояния, обусловливающего перестройку центрального и периферического звеньев репродуктивной системы и клинически характеризуется симптомокомплексом вегетососудистых, психоэмоциональных и адаптивных нарушений [6—10]. КС отмечается у 60—80% женщин [2, 11]. Формирующийся во время климакса измененный эндокринный статус определяет активацию вегетативных влияний надсегментарного церебрального и сегментарного (спинальнопериферического) уровней [12—17], что способствует развитию нарушений сна [6, 7].

В настоящее время основным методом лечения КС, утвержденным международным обществом по менопаузе, признана менопаузальная гормональная терапия. Однако большинство женщин отличаются низким уровнем комплаентности и отказываются от этого метода лечения, а некоторые имеют абсолютные или относительные противопоказания к использованию менопаузальной гормональной терапии. Существуют также многочисленные побочные эффекты менопаузальной гормональной терапии, которые ограничивают ее использование. В связи с этим продолжаются поиск и разработка новых эффективных альтернативных методов коррекции проявлений КС [11, 18, 19]. К числу перспективных немедикаментозных направлений в терапии КС относится световая депривация [20, 21]. Лечебные эффекты световой депривации заключаются в устранении патологических феноменов КС путем снижения избыточного воздействия света в светонасыщенные месяцы года: известно, что воздействие света ночью, в том числе у работников ночных смен, вызывает серьезные заболевания, вплоть до развития злокачественных новообразований [7]. С другой стороны, имеются сведения о низком риске развития КС и рака молочной железы при полной световой депривации у слепых женщин [6, 22]. Немаловажное значение в регуляции этих процессов осуществляет эпифиз и его гормон мелатонин [6]. Поскольку имеется анатомо-функциональная общность механизмов регуляции сна и световосприятия, представляет определенный интерес изучение роли световой депривации в коррекции сомнологических расстройств во время перименопаузы.

Цель исследования — изучение особенностей сомнологического статуса у женщин в позднем репродуктивном, пре- и постменопаузальном периодах до и после частичной световой депривации (ЧСД).

Материал и методы

Исследование проводили в условиях естественного эксперимента на базе амбулаторно-консультативного отделения научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета (НИИАП РостГМУ). Обследовали 192 жительниц Ростовской области в возрасте 35—60 лет.

Критериями включения стали клинико-гормональные признаки этапов старения репродуктивной системы женщины [23] и результаты субъективной

оценки КС по индексу Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982) [1].

Были сформированы три возрастные группы здоровых женщин, соответствовавших периодам второй зрелости и пожилому возрасту онтогенеза [24], у которых полностью отсутствовали любые проявления КС, и две группы с проявлениями нейровегетативной формы КС. В группу 1 (контрольную) вошли 63 женщины без КС позднего репродуктивного возраста 35—40 лет (37,8±2,1 года); в группу 2а — 34 женщины в перименопаузальном периоде без признаков КС 41—50 лет (45,3±2,5 года); в группу 2б — 25 женщин с нейровегетативной формой КС в периоде пременопаузы в возрасте 41—50 лет (45,1±2,4 года); в группу 3а — 23 женщины без КС в периоде постменопаузы в возрасте 51—60 (55,1±3,2) лет; в группу 3б — 47 женщин в периоде постменопаузы с нейровегетативной формой КС 51—60 лет (55,1±3,2 года).

У пациенток групп 2б и 3б (с КС) проводили ЧСД (ограничение поступления светового потока в глаза женщины в условиях естественной освещенности) при помощи оптических линз с фотохромным покрытием: минеральные фотохромные линзы Glare Control компании «Corning» (США). Линзы были выполнены из шести типов фотохромных минеральных материалов, поглощающих видимый синий диапазон спектра и различающихся границей отрезания коротковолновой области спектра — от 450 до 550 нм. Они предназначены для страдающих повышенной светочувствительностью, и в них предусмотрена автоматическая подстройка линзы к уровню освещенности. Использование очков осуществляли ежедневно в условиях пребывания на открытом солнце курсом 60 дней в период с мая по октябрь. Верификация эффективности метода проводилась дважды: до и после курса терапии ЧСД.

В ходе обследования пациенток выслушивались жалобы, проводились осмотр и клинико-лабораторные исследования. Выяснялись особенности менструальной и репродуктивной функции, соматическая и эндокринная заболеваемость, наличие вредных привычек и профессиональных вредностей. Мелатониновый обмен изучали путем определения уровня экскреции с мочой основного его метаболита 6-сульфатоксимелатонина в утреннее время методом иммуноферментного анализа (в 8:00 в пробирки Эппендорфа собирали по 3 мл мочи).

Критериями исключения из групп обследования были: беременность, хирургическая менопауза, прием комбинированных оральных контрацептивов, менопаузальной гормональной терапии и/или использование внутриматочной гормонсодержащей релизинг-системы, фитоэстрогенов и других лекарственных средств для купирования проявлений КС, различные эндокринные и соматические заболевания в стадии декомпенсации или утраты функции. Помимо этого для переходных групп «пременопауза» (группы 2а и 2б) критериями исключения также являлись: отсутствие последней менструации более 0,5 года; для групп «постменопауза» (группы 3а и 3б) — наличие менструации менее года, менопауза более 10 лет. Все пациентки групп были сопоставимы по уровню образования, социальному и семейному положению.

Были соблюдены юридические требования к проведению научно-исследовательских работ (отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ», утверждено Минздравом России 29.12.98), исследование было одобрено этическим комитетом НИИАП РостГМУ (протокол №25). Все женщины подписали регламентированное информированное согласие.

Работа выполнялась с соблюдением строгих временных рамок (с апреля по октябрь) и последовательности (до и после коррекционного воздействия) исследований. У женщин с сохраненным менструальным циклом исследования проводились в первой (с 3-го по 8-й день) фазе менструального цикла.

Определение необходимого числа наблюдений осуществлялось исходя из общей теории статистики [25].

Сомнологический статус оценивался по Эпворт-ской шкале дневной сонливости [26], а также анкете балльной оценки субъективных характеристик сна (модификация анкеты Шпигеля) [27].

Полисомнографическое исследование проводили у женщин с 22:00 до естественного пробуждения на полисомнографе-электроэнцефалографе Энцефалан-ЭЭГР-19/26 (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия) с регистрацией: электрокардиограммы, частоты дыхания, ороназального потока, пульсоксиметрии, актиграфии, электромиограммы подъязычной мышцы, электроокулограммы. Оценивалась общая длительность сна — время, в течение которого регистрировались стадии сна с вычетом времени периода бодрствования (пробуждения), количество пробуждений, время бодрствования внутри сна на всем его протяжении (1—5 циклов). Эффективность сна оценивалась по формуле:

$$ИЭС = (ОДС+ДД)/(ЛПС+ВБ),$$

где: ОДС — общая длительность сна (в мин), ДД — длительность дельта-сна (в мин), ЛПС — латентный период наступления сна (в мин), ВБ — время бодрствования внутри ночи (в мин). Значения ИЭС (10—1) тем меньше, чем более физиологически оптимальным является сон.

В настоящем исследовании оценивались значения среднего (M) и ошибки среднего (σ). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости меньше 0,05 (при 95% доверительном интервале). Для сравнения межгрупповых различий был использован t-критерий Стьюдента.

Обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ

Таблица 1. **Особенности кардиореспираторной системы женщин обследуемых групп во время сна до и после ЧСД (*M*±σ)**

Table 1. **Features of the cardiorespiratory system of women of the examined groups during sleep before and after partial light deprivation (*M*±σ)**

Показатель	Группа						
	1 (*n*=63)	2а (*n*=34)	3б (*n*=25)		3а (*n*=23)	3б (*n*=47)	
			до ЧСД	после ЧСД		до ЧСД	после ЧСД
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	75,2±0,4	76,3±0,5	84,2±0,6*	76,2±0,4	74,1±0,6	85,0±0,4*	78,3±0,3
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	63,1±0,3	64,3±0,3	68,9±0,4	67,1±0,4	65,0±0,4	69,3±0,3	68,2±0,3
Минимальная ЧСС, уд/мин	52,1±0,5	53,1±0,7	50,9±1,0	51,3±0,8	52,6±0,9	51,5±0,8	52,1±0,6
Максимальная ЧСС, уд/мин	101,7±0,8	105,1±0,9	118,3±1,1*	106,7±1,0	104,3±1,4	120,0±0,7*	108,0±0,7
Средняя ЧСС в поверхностном сне (1-я стадия + 2-я стадия), уд/мин	71,2±0,2	72,5±0,4	77,1±0,5	74,8±0,4	74,1±0,5	76,8±0,4	73,9±0,4
Средняя ЧСС в дельта-сне (3-я стадия + 4-я стадия), уд/мин	54,2±0,3	55,4±0,4	57,8±0,6	56,1±0,5	53,1±0,4	58,2±0,5	55,9±0,4
Средняя ЧСС в парадоксальную фазу сна, уд/мин	84,0±0,3	85,1±0,3	81,7±0,6	83,3±0,4	84,8±0,5	82,5±0,4	84,1±0,3
Индекс апноэ, эпизод/ч	0,9±0,1	0,9±0,1	3,5±0,2*	1,0±0,02	1,2±0,01	3,7±0,1*	1,2±0,01
Индекс апноэ/гипопноэ, эпизод/ч	4,9±0,1	4,8±0,1	10,5±0,6*	5,7±0,2	4,7±0,1	11,2±0,4*	6,0±0,2
Минимальное насыщение крови O_2, %	92,7±0,1	93,2±0,2	81,8±0,3*	89,8±0,2	94,5±0,2	82,4±0,2*	90,6±0,1
Длительность десатураций, с	42,5±1,5	43,1±2,1	151,3±0,5*	72,5±0,3	42,1±0,5	147,8±5*	74,2±3,0
Количество эпизодов храпа, эпизод/ч	158,5±2,6	159,5±3,8	469,8±0,02*	184,9±1,1	154,5±0,5	483,6±10,8*	199,2±3,8

Примечание. * — статистически достоверные различия между одноименными группами женщин до и после ЧСД ($p<0,05$).
Note. $p<0.05$ * — statistically valid differences between the same-named groups of women before and after partial light deprivation. PLD — partial light deprivation.

Statistica версии 12.5, MS Excel 2010, IBM SPSS 25.0.002, Deductor Studio 5.3.088, а также при помощи программного обеспечения полисомнографа-энцефалографа Энцефалан-ЭЭГР-19/26 (сертификат №76456-ОЕМ-0012344-54060).

Результаты и обсуждение

Согласно результатам тестирования женщин, определили значимое снижение качества сна у пациенток с КС в группе 2б по сравнению с женщинами группы 1 (поздний репродуктивный период) (17,9±0,5 и 25,1±0,3 балла соответственно) (p=0,0312) и группе 3б по сравнению с группой 1 (18,2±0,4 и 25,1±0,3 балла соответственно) (p=0,0486), что практически не отличалось от показателей качества сна в одноименных возрастных группах (2а и 3а) без КС (24,7±0,4 и 22,9±0,4 балла соответственно) ($p<0,05$).

Полученные в настоящем исследовании результаты выявили изменение всех изучаемых показателей у женщин с КС после проведения курса ЧСД. Так, при анализе данных методики субъективной оценки характеристик сна наблюдалось значимое улучшение показателей качества сна у женщин группы 2б (22,4±0,2 балла после ЧСД по сравнению с 17,9±0,5 балла до ЧСД) и группы 3б (21,5±0,2 и 18,2±0,4 балла соответственно). Отмечалось уменьшение числа эпизодов апноэ/гипопноэ (в группе 2б 4,0±0,2 после ЧСД сравнению с 6,3±0,3 до ЧСД и в группе 3б — 4,4±0,2 и 6,0±0,2 соответственно). Существенно снизился уровень дневной сонливости у женщин с КС как в пре-, так и в постменопаузе (в группе 2б после ЧСД — 4,2±0,3 балла по сравнению с 5,7±0,5 балла до ЧСД, в группе 3б — 4,3±0,2 и 6,1±0,4 балла соответственно). Сравнительный анализ показателей сердечно-сосудистой системы показал увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) у женщин с КС по сравнению с женщинами позднего репродуктивного периода и аналогичных возрастных групп без КС.

Выявленная закономерность присутствовала как во время бодрствования, так и во сне **(табл. 1)**, что позволяет говорить о преобладании симпатикотонии.

Данные полисомнографического исследования, проводимого после курса ЧСД, показали снижение ЧСС у женщин тестируемых групп как в бодрствовании, так и во сне. Для состояния бодрствования этот показатель снижался на 15,4% у женщин в перименопаузе и на 12,6% у женщин в постменопаузе, в то время, как во сне — на 17,1 и 11,3% соответственно.

На основании изучения индекса апноэ/гипопноэ, эпизодов храпа, длительности десатураций было выявлено их увеличение у женщин с КС в обеих тестируемых группах (в пре- и постменопаузе). Так, индекс апноэ возрастал у женщин группы 2б на 2,6 балла, а у женщин группы 3б — на 2,5 балла в сравнении с женщинами группы 1 и 2а; индекс апноэ/гипопноэ значимо увеличивался у пациенток с КС как в пре- (группа 2б, p=0,0418), так и постменопаузе (группа 3б, p=0,0354).

После применения методики ЧСД наблюдалось улучшение изучаемых параметров респираторной системы у женщин с КС в обеих тестируемых группах.

Таблица 2. **Показатели ночного сна у женщин при КС до и после ЧСД (*M*±σ)**

Table 2. **Indicators of night sleep in women with menopausal syndrome before and after partial light deprivation (*M*±σ)**

Показатель	Группа						
	1 (*n*=63)	2а (*n*=34)	2б (*n*=25)		3а (*n*=23)	3б (*n*=47)	
			до ЧСД	после ЧСД		до ЧСД	после ЧСД
Эффективность сна, %	89,7±0,3	88,5±0,4	78,3±1,0*	88,2±0,4	89,1±0,5	79,6±0,7*	86,9±0,3
Латентное время сна, мин	14,6±0,7	14,9±1	25,1±2,4	16,5±1,0	15,4±1,2	24,3±1,8	17,3±0,8
Латентное время фазы быстрого сна, мин	130,1±4,1	129,7±5,2	148,5±5,6	133,5±4,3	131,4±6,7	144,8±4,2	136,4±4,3
Количество пробуждений	4,0±0,3	3,9±0,4	9,2±0,4*	4,8±0,4	4,2±0,4	8,7±0,3*	5,1±0,2
Продолжительность бодрствования, мин	33,8±0,5	35,2±0,6	54,6±2,1*	35,2±0,6	34,9±0,9	51,8±1,6*	36,6±0,5
Количество движений	3,6±0,3	3,7±0,5	4,6±0,6	3,6±0,6	3,7±0,5	4,2±0,4	3,4±0,3
Продолжительность медленного сна, мин	356,3±1,7	348,9±2,2	301,9±3,0*	339,2±2,3	353,9±2,5	307,3±1,8*	349,9±1,6
Продолжительность 1-й стадии, мин	24,6±0,8	25,9±1,0	41,1±2,0	29,9±1,5	26,0±1,3	39,8±1,4	29,9±1,1
Продолжительность 2-й стадии, мин	172,2±2,4	194,2±3,3	148,9±3,1	151,1±3,3	169,8±3,7	144,9±2,5	155,4±2,7
Продолжительность 3-й стадии, мин	75,3±1,9	74,6±2,4	69,8±4,2	71,0±2,1	76,3±2,6	68,0±3,2	72,3±1,6
Продолжительность 4-й стадии, мин	72,8±1,3	73,4±1,9	58,2±3,0	64,2±2,3	74,0±2,7	56,3±1,9	69,4±1,5
Продолжительность фазы быстрого сна, мин	72,1±1,7	73,6±1,7	73,9±3,2	73,1±2,6	75,2±2,6	74,1±2,1	74,0±1,8

Примечание. * — статистически достоверные различия между одноименными группами женщин до и после ЧСД ($p<0,05$).
Note. $p<0.05$ * — statistically valid differences between the same-named groups of women before and after partial light deprivation. PLD — partial light deprivation.

Уменьшение количества эпизодов храпа у пациенток группы 2б отмечалось в 2,5 раза (p=0,0311), а у пациенток группы 3б — в 2,4 раза (p=0,0265); уменьшение индекса апноэ — в 3,5 раза у женщин в пременопаузе (p=0,0429) и в 3,0 раза в постменопаузе, а индекса апноэ/гипопноэ — в 1,8 и 1,9 раза (p=0,0285 и p=0,0432 соответственно).

При анализе структуры сна отмечалось снижение ЧСС, наиболее выраженное в III и IV фазы медленного сна (p=0,0373), и его повышение в парадоксальную фазу (p=0,0118).

Описанные закономерности соответствовали изменениям этих параметров в популяции. Кроме того, у пациенток с КС наблюдалась высокая вариабельность сердечного ритма в фазе быстрого сна, а также в первой стадии медленноволнового сна.

Важный показатель качества сна (количество пробуждений) демонстрировал их увеличение у женщин группы 2б в 2,3 раза (p=0,0453) и у женщин группы 3б — в 2,2 раза (p=0,0391) по сравнению с группой 1 **(табл. 2)**. Кроме того, отмечалось снижение продолжительности сна в медленноволновой фазе (p=0,0487) при неизменной его общей длительности в этих группах. Применение методики ЧСД у женщин с КС как для пре-, так и постменопаузы повышало эффективность сна, снижало количество пробуждений и увеличивало продолжительность медленного сна у 82,3% женщин.

При анализе процентной представленности различных фаз сна было установлено, что при общем снижении эффективности сна у пациенток с КС обеих возрастных групп (пре- и постменопауза) наблюдалось значимое увеличение продолжительности бодрствования во сне для пациенток с КС в пременопаузе (p=0,0412) по сравнению со здоровыми в группах 1, 2а и 3а.

В исследовании была показана различная представленность фаз в циклах сна у женщин всех групп. Так, в группе женщин без КС в первых трех циклах сна доминировала медленноволновая фаза сна (группа 1: 1-й цикл — 79,3±0,16%, 2-й цикл — 67,8±0,06%, 3-й цикл — 72,6±0,21%; 2а группа: 78,8±0,07, 66,1±0,19, 73,0±0,02% соответственно; группа 3а: 76,9±0,01, 72,1±0,13, 70,1±0,04% соответственно), а в 4-м цикле сна (быстрая фаза) — 64,5±0,1% ($p<0,05$). Для пациенток с КС во всех циклах сна также была выявлена большая представленность для медленноволновой фазы (группа 2б: 1 цикл — 75,3±0,16%, 2-й цикл — 69,7±0,22%, 3-й цикл — 68,9±0,27%, 4-й цикл — 55,6±0,18%; группа 3б: 76,9±0,01, 72,1±0,13, 70,1±0,04, 54,9±0,18% соответственно) ($p<0,05$). В результате проведения ЧСД у пациенток с КС статистически значимых различий в цикличности сна обнаружено не было ($p>0,05$).

В процессе исследования экскреции 6-сульфатоксимелатонина было установлено снижение его уровня у женщин без КС в периоде пременопаузы в 1,8 раза (p=0,0398), у женщин с КС — в 3,6 раза (p=0,0271) по сравнению с женщинами позднего репродуктивного возраста. В постменопаузе экскреция 6-сульфатоксимелатонина была еще ниже, чем в пременопаузе (в группах 2а и 2б): в группе 3а — в 1,9 раза (p=0,0411), в группе 3б — в 4,3 раза (p=0,0274). После ЧСД у женщин с КС в пре- и постменопаузе экскреция 6-сульфатоксимелатонина соответствовала возрастным уровням, характерным для референсных значений здоровых женщин аналогичных возрастных групп [7].

В процессе проведенных исследований было обнаружено, что у женщин с нейровегетативной формой КС в перименопаузальном периоде (пременопауза и постменопауза) отмечалось снижение эффективности сна по всем исследуемым параметрам. Наблюдалось увеличение эпизодов апноэ/гипопноэ сна по сравнению с поздним репродуктивным периодом, продолжительности поверхностных стадий медленноволнового сна, снижение длительности парадоксального сна, доминирование медленноволновой фазы во всех циклах сна, увеличение эпизодов бодрствования во сне, повышение двигательной активности, частоты и длительности десатураций в течение сна [28].

Полученные результаты указывают на формирование позитивного системного «отклика» со стороны сомнологического статуса женщин климактерического возраста в ответ на изменение интенсивности светового потока, поступающего на сетчатку в процессе ЧСД и регулируемого при помощи минеральных фотохромных линз в светонасыщенные месяцы года (апрель—октябрь). Одним из механизмов, способствующих нормализации функционального состояния женщин, является повышение уровня мелатонина на фоне световой депривации [20], что способствует снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и уменьшению проявлений КС [6, 21, 2].

Уменьшение ЧСС у женщин на фоне ЧСД свидетельствует о снижении симпатических влияний на сердце. Ссвязь изменений ЧСС и световых воздействий была показана в работах М.А. Королева и И.М. Воронина [29]: предъявление светового раздражителя пациентам с исходно повышенной активностью симпатических влияний на сердечный ритм вызывало снижение мощности низкочастотной составляющей сердечного ритма. Поскольку у женщин с КС исходно более выражена активация симпатической регуляции, то в ответ на ЧСД происходит усиление парасимпатических влияний на сердце. Отличия в вегетативном «отклике» на интенсивность светового воздействия зависят от исходного уровня симпатико-парасимпатической активности и исходного уровня освещенности [20]. Причем как световое воздействие, так и световая депривация могут оказывать однонаправленный эффект на центры вегетативной регуляции в зависимости от уровня естественной освещенности, определяющей исходное состояние различных структур вегетативной нервной системы и модулирующих ее свойств. Это объясняется наличием сложных межнейронных связей между супрахиазматическими ядрами гипоталамуса, куда поступают световые импульсы через ретиногипоталамический тракт от сетчатки глаза [29]. Возможно, что эффективность светотерапии выше в сезоны года со сниженным уровнем освещенности (осень—зима), тогда как световая депривация более эффективна при его повышении (весна—лето). Такая гипотеза позволяет «примирить» терапевтическую эффективность двух методов с диаметрально противоположным действующим началом: световой депривации и светотерапии.

Снижение индекса апноэ/гипопноэ и эпизодов храпа на фоне ЧСД, по-видимому, также обусловлено изменением характера нервного контроля над глоточной мускулатурой за счет снижения симпатических влияний на нее в условиях снижения потока света, поступающего на сетчатку глаза. Возможной причиной снижения дыхательных нарушений во сне на фоне ЧСД является изменение порогов чувствительности к гипоксии [21].

Таким образом, полученные результаты показывают, что ЧСД способствует нормализации сомнологического статуса женщин с дисфункциональными отклонениями в перименопаузальном периоде и может быть использована для профилактики и лечения нейровегетативной формы КС, что позволяет значительно улучшить качество жизни женщин, а также уменьшить медикаментозную нагрузку на их организм.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сметник В.П. *Медицина климактерия.* Под ред. Сметник В.П. Ярославль: «Издательство Литера»; 2006.
Smetnik VP. *Medicine of menopause.* Ed. Smetnik V.P. Yaroslavl: Litera Publishing House; 2006. (In Russ.).
2. *Гинекология.* Национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Манухина И.Б., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
Gynecology. National guidelines. 2nd ed. Ed. Saveleva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Manukhina I.B., Radzinsky V.E. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
3. Агаджанян Н.А. *Основы физиологии человека.* Т. 1. М.: РУДН; 2012.
Agadzhanyan NA. *Fundamentals of human physiology.* T. 1. M.: RUDN; 2012. (In Russ.).
4. Агаджанян Н.А. *Основы физиологии человека.* Т. 2. М.: РУДН; 2014.
Agadzhanyan NA. *Fundamentals of human physiology.* T. 2. M.: RUDN; 2014. (In Russ.).
5. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Лечение климактерических расстройств в менопаузе. *РМЖ.* 2018;5(1):37-40.
Radzinskiy VE, Ordiyants IM. Treatment of menopausal disorders in menopause. *RMJ.* 2018;5(1):37-40. (In Russ.).
6. Анисимов В.Н. Эпифиз, биоритмы и старение организма. *Успехи физиологических наук.* 2008;39(4):40-65.
Anisimov VN. Epiphysis, biorhythms and aging of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskih Nauk.* 2008;39(4):40-65. (In Russ.).
7. Анисимов В.Н. Свет, старение и рак. *Природа.* 2018;6(1234):19-22.
Anisimov VN. Light, aging and cancer. *Nature.* 2018;6(1234):19-22. (In Russ.).

8. Рожков А.В., Боташева Т.Л., Бутова О.А. Авруцкая В.В., Железнякова Е.В. Влияние стереоизомерии женского организма на функциональные особенности кардио-респираторной системы. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;4:117. Ссылка активна на 14.02.19.
Rojkov AV, Botasheva TL, Butova OA, Avrutskaya VV, Zheleznyakova EV. The influence of women organism' stereoisomery on functional peculiarities of cardiorespiratory system. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2013;4:117. Accessed February 14, 2019. (In Russ.).
http://science-medicine.ru/ru/article/view?id=401

9. Костромина А.А., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Союнов М.А., Рябова В.А. Факторы риска развития климактерического синдрома тяжелой степени: клинико-статистическое исследование. *Доктор.Ру*. 2017;9(138):12-16.
Kostromina AA, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Soyunov MA, Ryabova VA. Risk Factors for Severe Menopausal Syndrome: a Clinicostatistical Study. *Doktor.Ru*. 2017;9(138):12-16. (In Russ.).

10. David C, Boinet T. Alleviating the climacteric symptoms of the menopause. *Actualites Pharmaceutiques*. 2018;57(581):14-17.

11. Прожерина Ю., Ильюхина Е. Климактерический синдром: вопросы современной фармакотерапии. *Ремедиум*. 2018;11:41-44.
Prozherina Yu, Ilyukhina E. Climacteric syndrome: issues in modern pharmacotherapy. *Remedium*. 2018;11:41-44. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/1561-5936-2018-11-41-44

12. Закружная М.А., Линде В.А., Боташева Т.Л. Авруцкая В.В., Гудзь Е.Б., Заводнов О.П., Железнякова Е.В. Хронофизиологические и стереофункциональные особенности женского организма в преклимактерическом периоде онтогенеза и их клиническое значение. *Валеология*. 2012;1:25-32.
Zakrujnaya MA, Linde VA, Botasheva TL, Avrutskaya VV, Gudz EB, Zavodnov OP, Jeleznyakova EV. Chronophysiological and stereofunctional peculiarities of female body in preclimacteric period of ontogenesis and its clinical value. *Valeologiya*. 2012;1:25-32. (In Russ.).

13. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. *Гинекологическая эндокринология*. Руководство. М.: МЕДпресс-информ; 2015.
Serov VN, Prilepskaja VN, Ovsjannikova TV. *Gynecological endocrinology*. Management. M.: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.).

14. Rehman HU, Masson EA. Neuroendocrinology of female aging. *Gend Med*. 2005;2(1):41-56.

15. Yin W, Gore AC. Neuroendocrine control of reproductive aging: roles of GnRH neurons. *Reproduction*. 2006;131(3):403-414.

16. Мадаева И.М., Семенова Н.В., Астафьев В.А. Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В. Особенности сна у женщин в климактерическом периоде (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):75-81.
Madaeva IM, Semenova NV, Astafyev VA, Druzhinina EB, Labygina AV. Sleep features in menopausal women (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):75-81. (In Russ.).
https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.3.11

17. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Влияние нарушений сна на здоровье и возможности их коррекции. *Медицинский совет*. 2018;18:30-33.
Tsenteradze SL, Poluektov MG. The effect of sleep disorders on health and the possibility of correction of sleep disorders. *Medicinskij Sovet*. 2018;18:30-33. (In Russ.).
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-30-33

18. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Комплементарная и альтернативная терапия менопаузальных симптомов. *Акушерство и гинекология*. 2017;11:168-174.
Kuznetsova IV, Burchakov DI. Complementary and alternative therapy for menopausal symptoms. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;11:168-174. (In Russ.).

19. Кузнецова И.В. Новая альтернатива гормональной стратегии лечения женщин с климактерическим синдромом. *Медицинский алфавит*. 2018;2(13):39-44.
Kuznetsova IV. New alternative to hormonal strategy for treating women with menopausal syndrome. *Medicinskij Alfavit*. 2018;2(13):39-44. (In Russ.).

20. Заводнов О.П. Влияние частичной световой депривации на мелатониновый обмен и гормональный статус женщин в перименопаузальном периоде. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1:38. Ссылка активна на 14.02.19.
Zavodnov O.P. Influence of partial light deprivation on melatonin exchange and women hormonal status in perimenopausal period. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2013;1:38. Accessed February 14, 2019. (In Russ.).
http://science-education.ru/ru/article/view?id=8230

21. Заводнов О.П., Боташева Т.Л., Линде В.А. Авруцкая В.В., Александрова Е.М., Марченко А.В. Частичная световая депривация в коррекции дисфункциональных нарушений во время перименопаузы. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2015;4(171):58-65.
Zavodnov OP, Botasheva TL, Linde VA, Avrutskaya VV, Aleksandrova EM, Marchenko AV. Correction of dysfunctional disorders in perimenopausal syndrome by partial light deprivation. *Vestnik Adygejskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i Tekhnicheskie Nauki*. 2015;4(171):58-65. (In Russ.).

22. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Fuchs CS, Colditz GA. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the Nurses Healt Study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:828-828.

23. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-395.

24. Хрипкова А.Г., Антропова М.В., Фербер Д.А. *Возрастная физиология и школьная гигиена*. Учебное пособие. М.: Просвещение; 1990.
Khripkova AG, Antropova MV, Ferber DA. *Developmental physiology and school hygiene*. A training manual. M.: Enlightenment; 1990. (In Russ.).

25. Боярский А.Я., Громыко Л.Г. *Общая теория статистики*. М.: Московский университет; 1985.
Boyarsky AYa, Gromyko LG. *General theory of statistics*. M.: Moscow University; 1985. (In Russ.).

26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.

27. Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии. *Психиатрия и психофармакология*. 2002;4(5):200-202.
Avedisova AS. Hypnotics: the achievements of modern psychopharmacology. *Psihiatriya I Psihofarmakologiya*. 2002;4(5):200-202. (In Russ.).

28. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. *Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение*. М.: Эйдос Медиа; 2002.
Wayne AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. *Sleep apnea syndrome and other sleep disorders associated with sleep: clinical presentation, diagnosis, treatment*. M.: Eidos Media; 2002. (In Russ.).

29. Королева М.А., Воронин И.М. Оценка вегетативной регуляции сердечного ритма после интенсивного светового воздействия у здоровых молодых людей. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*. 2014;23(194):90-98.
Korolyova MA, Voronin IM. Assessment of the autonomic regulation of heart rate after intense light exposure in healthy young people. *Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Estestvennye Nauki*. 2014;23(194):90-98. (In Russ.).

Поступила 21.02.19

Received 21.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 112-114
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042112

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 112-114
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042112

XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии»

© М.В. ТАРДОВ[1], М.Г. ПОЛУЭКТОВ[2]

[1]ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Сведения об авторах:
Тардов М.В. — e-mail: mvtardov@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-6673-5961
Полуэктов М.Г. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

Как цитировать:

XI Russian Conference «Actual problems of somnology»

© M.V. TARDOV, M.G. POLUEKTOV

[1]Sverzhevsky Research Institute of Clinical Otorinolaryngology, Moscow, Health Department, Moscow, Russia;
[2]Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Information about the authors:
Tardov M.V. — e-mail: mvtardov@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0002-6673-5961
Poluektov M.G. — e-mail: polouekt@mail.ru; https://orcid.org/0000-0001-6215-0918

To cite this article:
?

В конгресс-центре Сеченовского университета 15—16 ноября 2018 г. прошла XI Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии», собравшая 685 врачей, психологов, студентов, биологов и физиологов из 26 регионов России. Зарубежные гости были представлены специалистами из США, Китая, Германии, Финляндии, Казахстана, Беларуси и Украины.

На заседании секции «Новое в сомнологии» прозвучали доклады приглашенных специалистов. Ф. Хан (Китай) выступил с сообщением о современных представлениях об иммунных механизмах нарколепсии, представив данные крупного эпидемиологического исследования. Лекция И.В. Ждановой (Бостон) была посвящена основополагающей интегративной роли циркадианных часов в нормальной физиологии и развитии патологических состояний от метаболических нарушений до сердечно-сосудистых и психических заболеваний.

На секционном заседании «Фундаментальные проблемы сомнологии» д.б.н. В.М. Ковальзон (Москва) представил данные о роли гена белка паннексина 1 в регуляции суточного ритма активность—покой, получившие подтверждение в ходе экспериментов на мышах. Доклад проф. Л.И. Сумского (Москва) был посвящен доказательствам существования феномена локального сна у человека. Таким состоянием, когда одни области головного мозга спят, а другие — демонстрируют активность, характерную для бодрствования, можно объяснить явление снохождения, а также ошибки операторов во время монотонной деятельности. М.А. Гузеевым (Санкт-Петербург) были представлены экспериментальные данные об изменении двигательной активности у крыс при искусственно вызванной дегенерации нейронов черной субстанции. Показано, что снижение уровня двигательной активности в состоянии бодрствования и во время медленного сна может служить ран-

Автор, ответственный за переписку: Тардов Михаил Владимирович — e-mail: mvtardov@rambler.ru

Corresponding author: Tardov M.V. — e-mail: mvtardov@rambler.ru

ним признаком нейродегенеративного процесса в нигростриатной системе еще до появления моторных нарушений. И.С. Блохин (Москва) выступил с сообщением о воздействии суточных вариаций слабых естественных электромагнитных полей сверхнизкой частоты на характеристики ночного сна. Результаты исследования, осуществленного с использованием оригинального прибора, подтвердили, что модуляции электромагнитного поля могут служить времязадателями циркадианных ритмов. И.В. Романова, д.биол.н. (Санкт-Петербург), выступила с докладом, в котором было описано участие меланокортиновой системы головного мозга в организации цикла бодрствование—сон, реализующейся посредством изменения уровня метаболизма. О.В. Алексеева (Красноярск) привела доказательства того, что носительство полиморфизма гена *Q223R* является фактором риска развития ожирения у больных синдромом обструктивного апноэ сна, однако напрямую не коррелирует со степенью ожирения.

На заседании секции «Медицина сна» прозвучали сообщения, посвященные различным аспектам коморбидности расстройств сна с другими заболеваниями. О.В. Яковлева (Москва) рассказала о современных аспектах роли пространств Робена—Вирхова в церебральном метаболизме, в частности об обеспечении транспортной функции, осуществляющей выведение вредных веществ из головного мозга во время сна. Проф. М.Р. Нодель (Москва) представила данные о важности изучения сна для прогнозирования развития болезни Паркинсона: нарушения сна относятся к «немоторным симптомам» этого заболевания и часто развиваются до возникновения двигательных нарушений, утяжеляя течение патологического процесса. Лечение нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона сопровождается улучшением их эмоционального состояния и функциональных возможностей. Д.м.н. О.В. Тихомирова (Санкт-Петербург) сообщила о результатах клинического исследования, продемонстрировавшего, что низкий уровень эндогенного мелатонина и нарушение циркадианной динамики его синтеза являются факторами риска развития метаболического синдрома, который может быть скорректирован добавлением мелатонина к терапии. К.м.н. М.С. Буниатян (Москва) в докладе, посвященном проблеме дневной сонливости железнодорожников, изложила данные о распространенности синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у работников железнодорожной службы. Обсуждалась социальная значимость этой проблемы и необходимость ее скорейшего решения для снижения показателей аварийности.

На сателлитном симпозиуме «Респираторная медицина сна» проф. И. Фитце (Германия) рассказал о современных тенденциях и последних достижениях в диагностике и лечении нарушений сна. Ш. Штедлих (Германия) затронул тему выбора различных режимов респираторной поддержки в зависимости от вида соннозависимых дыхательных расстройств. Д.м.н. Ю.В. Свиряев (Санкт-Петербург) описал клинический случай успешного применения адаптивной сервовентиляции у больного с персистирущей формой фибрилляции предсердий и центральным апноэ во сне. В выступлении к.м.н. М.В. Агальцова (Москва) прозвучали доказательства изменения тяжести СОАС на фоне СиПАП-терапии. Было показано, что через 12 мес применения этого метода лечения у 27% больных появляется возможность перейти с вентиляции на методики лечения СОАС легкой степени. Доц. А.Д. Пальман (Москва) рассказал о современных возможностях осуществления респираторной поддержки пациентам с нарушениями дыхания во сне в амбулаторной практике. К. Раухала (Финляндия) остановился на практических принципах подбора маски для СиПАП-терапии, обеспечивающей максимальный комфорт для пациента.

В проблемной лекции, прозвучавшей на симпозиуме «Расстройства сна», У. Калвайт (Германия) осветил современные представления о происхождении некоторых форм гиперсомний и новых подходах к лечению этих состояний. В выступлении проф. Е.В. Вербицкого (Ростов-на-Дону) обсуждалась роль тревоги в развитии различных форм нарушений сна. Особое внимание уделялось генетическим детерминантам, определяющим базовый уровень тревожности как важный фактор предиспозиции к развитию инсомнии. Доц. М.Г. Полуэктов (Москва) рассказал о современной концепции коморбидности при инсомниях. Доц. А.В. Обухова (Москва) выдвинула для обсуждения проект клинических рекомендаций, разработанных научной группой Российского общества сомнологов (РОС) по диагностике и лечению синдрома беспокойных ног.

На заседании секции «Расстройства дыхания во сне» основное внимание уделялось различным аспектам лечения СОАС д.м.н. А.Ю. Литвин (Москва) представил данные о связи СОАС с такими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульты, сердечная недостаточность, мерцательная аритмия и внезапная сердечная смерть. В докладе д.м.н. И.М. Мадаевой (Иркутск) были описаны гендерные особенности структурной организации сна при СОАС: большая представленность феномена альфа—дельта-сна у мужчин по сравнению с женщинами и увеличение времени фазы быстрого сна у женщин, что, по мнению автора, является проявлением работы компенсаторных механизмов функционирования сомногенных структур головного мозга у женщин. О возможностях организации сомнологического центра в многопрофильном стационаре проинформировал проф. Р.В. Бузунов (Москва). Е.А. Медведева (Санкт-Петербург) представила данные о высокой частоте нарушений дыхания во сне (80%) при хрони-

ческой сердечной недостаточности и ассоциации среднетяжелого СОАС с неблагоприятным прогнозом у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Отдельное заседание было посвящено вопросам когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) инсомнии. Доц. Е.И. Рассказова (Москва) выступила с сообщением об эффективности применения различных нефармакологических стратегий улучшения сна. В выступлении к.м.н. П.В. Пчелиной (Москва) была представлена оригинальная структурированная методика терапии инсомнии (СМТ-И). Отличием этой методики от зарубежных аналогов КПТ инсомнии является короткая длительность лечения (2 нед), при этом эффект оказывается сопоставимым с приемом снотворных. В своем докладе к.псих.н. А.И. Мелехин (Москва) поделился вопросами особенностей КПТ при инсомнии и синдроме беспокойных ног, а в выступлении к.м.н. В.А. Головачевой (Москва) была представлена информация о возможностях КПТ при инсомнии, связанной с болевыми синдромами.

В выступлении на симпозиуме «Хронобиология и сон» д.б.н. А.А. Путилов (Новосибирск) подверг критике термин «социальный десинхроноз». На основании анализа показателей сна 200 здоровых в рабочие и выходные дни автор опроверг некоторые ставшие привычными понятия, связанные с этим явлением: например, возможность компенсировать недостаток сна в рабочие дни более длительным сном в воскресенье. К.б.н. А.Н. Пучкова (Москва) на основании результатов проведенного исследования заявила о том, что нарушения сна и циркадианной регуляции служат независимым фактором риска метаболических нарушений: толерантности к глюкозе, функций поджелудочной железы и заболеваний эндокринной сферы. В своем докладе к.м.н. М.В. Бочкарев (Санкт-Петербург) показал, что стабильность ритма сон—бодрствование и уровень физической активности ассоциированы с эффективностью сна и уровнем диастолического давления.

Отдельный симпозиум на конференции собрал представителей новой профессии — консультантов по детскому сну. В выступлении К. Вест (США) — создателя одного из направлений обучения детей правильному сну — были представлены доказательства эффективности и безопасности переучивания детей по методике «Метод постепенных изменений», основанные на результатах многолетних наблюдений. В выступлениях других докладчиков (О.С. Снеговской, Н.В. Сагитовой, Е.Д. Туркиной, А.М. Островерховой, Ю.В. Домановой, Н.Н. Надякиной) были даны варианты образовательных программ для родителей, позволяющих перестроить сон ребенка в случае формирования у него неправильных ассоциаций засыпания. В докладе к.м.н. И.М. Завалко (Москва) обсуждался вопрос физиологического значения детского плача и возможности обойтись без него в процессе изменения привычек сна.

На секционном заседании «Сон у детей» проф. И.А. Кельмансон (Санкт-Петербург) изложил вопросы влияния сна на процессы физического развития ребенка, в том числе на аппетит, пищевое поведение и прибавку массы тела. Доц. Н.Н. Кораблева (Сыктывкар) представила результаты исследования синдрома внезапной смерти младенцев и предложила рекомендации для оптимизации подходов к профилактике этого состояния. В докладе к.м.н. Г.В. Анисимова (Пермь) были представлены данные о влиянии СОАС у детей на их психическое развитие и речевую функцию.

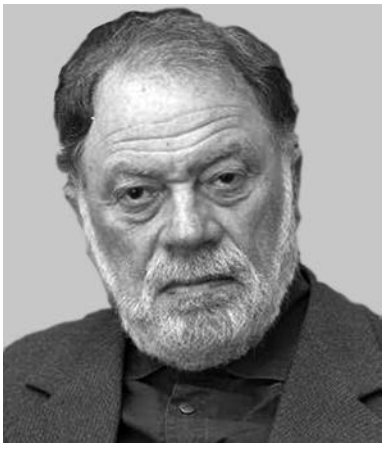
Ярким событием в заседании секции «Сновидения» стал доклад д.б.н. И.Н. Пигарева (Москва) о возможности применения висцеральной теории сна для объяснения механизмов генерации сновидений. Согласно этой теории, при патологических процессах во внутренних органах сверхсильные раздражители могут «прорываться» в зоны головного мозга, участвующие в организации поведенческих реакций, что может объяснять появление сновидений с сюжетами, соответствующими больным органам. Проф. Е.А. Корабельникова (Москва) сообщила об изменении содержания сновидений в зависимости от локализации поражения головного мозга. В своем выступлении С.А. Авакумов (Санкт-Петербург) рассказал о содержании сновидений при различных формах психопатологии, делая вывод о ценности информации о сновидениях при установлении диагноза. Автор предложил разделить все множество психических патологических явлений на две группы: фундаментальные (захватывающие самые глубокие слои психики, которые ответственны за само формирование сновидения) и те, которые могут оказывать влияние на содержание сновидения как отражения психической реальности сновидца.

Всего на 11 симпозиумах, проходивших в рамках конференции, прозвучало 67 докладов по актуальным направлениям сомнологии и медицины сна. Также на конференции обсуждались организационные вопросы: было принято решение о создании Российской группы по изучению нарколепсии и начале программы взаимных стажировок исследователей сна с Пекинским университетом; также было решено начать разработку стандартов деятельности консультантов по сну. На торжественном закрытии участники в своих выступлениях отметили, что XI конференция оказалась самой представительной и результативной за 20 лет истории подобных форумов.

Поступила 04.03.19
Received 04.03.19
Принята к печати 29.03.19
Accepted 29.03.19

Журнал неврологии и психиатрии
2019, т. 119, № 4, вып. 2, с. 115-115
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042115

Journal of Neurology and Psychiatry
2019, vol. 119, no 4, issue 2, pp. 115-115
https://doi.org/10.17116/jnevro2019119042115



К 75-летию В.М. Ковальзона

The 75th Anniversary of V.M. Kovalson

Руководителю секции сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова, доктору биологических наук, главному научному сотруднику Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН Владимиру Матвеевичу Ковальзону исполнилось 75 лет.

Выпускник кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, В.М. Ковальзон с 1967 г. занимается экспериментальными исследованиями в области физиологии сна, сначала — в Лаборатории нейрогуморальных регуляций им. Н.И. Гращенкова АН СССР, а после ее закрытия в 1973 г. и до настоящего времени — в Институте проблем экологии и эволюции. В.М. Ковальзон прошел путь от старшего лаборанта до главного научного сотрудника — доктора наук. Работал в лабораториях академиков В.В. Парина и А.М. Вейна, проходил научные стажировки на кафедре нормальной физиологии Медицинского университета в Сегеде (Венгрия) и в Лаборатории Мишеля Жуве в Лионе (Франция). Владимир Матвеевич является автором оригинальных исследований динамики температуры мозга в цикле бодрствование—сон у подопытных крыс и дельфинов; воздействия депривации быстрого сна на поведение и взаимоотношении стресса и сна подопытных крыс; роли «пептида сна» DSIP и его структурных аналогов в регуляции бодрствования и сна у подопытных кроликов; нарушения цикла бодрствование—сон в экспериментальных моделях наиболее социально значимых неврологических заболеваний: ишемического инсульта и эпилепсии у крыс, депрессии и болезни Паркинсона у мышей.

Владимиром Матвеевичем предложена оригинальная гипотеза происхождения сна, согласно которой бодрствование («неободрствование») и медленный сон теплокровных (млекопитающих и птиц) является их эволюционно новыми приобретениями, возникшими при появлении гомеотермии. Эта гипотеза приближает нас к пониманию главного парадокса парадоксального сна — почему это эволюционно древнее состояние не удается обнаружить у современных холоднокровных позвоночных.

В 2011 г. вышла монография «Основы сомнологии», дважды переиздававшаяся в последующие годы, которая является настольной книгой сомнологов, а для молодежи — путеводной звездой в науку о сне. Перу В.М. Ковальзона принадлежит сборник «Успехи фундаментальной сомнологии», а также более 200 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах и глав в монографиях, множество научно-популярных очерков и переводы книг известных зарубежных ученых Александра Борбели и Мишеля Жуве о природе сна и истории сомнологии.

В течение ряда лет В.М. Ковальзон читает уникальный для нашей страны курс «Психофизиология сна—бодрствования» студентам МГУ. В трудные годы для российской фундаментальной сомнологии В.М. Ковальзон вместе с В.Б. Дороховым и Е.В. Вербицким организовали серию школ-конференций «Сон — окно в мир бодрствования». Проведение этих всероссийских мероприятий с зарубежным участием позволило привлечь внимание научной молодежи к проблемам сомнологии и воспитать специалистов по физиологии сна, которые сейчас проводят исследования в России и за рубежом.

Сообщество сомнологов России поздравляет Владимира Матвеевича Ковальзона со знаменательной датой и желает здоровья и дальнейших творческих успехов.

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступать на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

---

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиологический вестник; 10. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 11. Клиническая дерматология и венерология; 12. Лабораторная служба; 13. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 14. Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал) 15. Проблемы репродукции; 16. Проблемы эндокринологии; 17. Профилактическая медицина; 18. Российская ринология; 19. Российская стоматология; 20. Российский вестник акушера-гинеколога; 21. Стоматология; 22. Судебно-медицинская экспертиза; 23. Флебология; 24. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 25. Эндоскопическая хирургия.

Дорогие авторы, читатели и коллеги!

Каждое подписное полугодие — это ваша возможность продвинуть вперед свое профессиональное образование и поддержать научные исследования по своей специальности.
Журнал остается основным изданием, где публикуются исследования, интересные клинические случаи, обзоры зарубежной практики. Эти материалы ложатся в основу диссертаций, демонстрируются коллегам на мировых симпозиумах, хранятся в библиотеках.
Подписываясь на журнал, вы вносите значительный вклад в свое будущее. Как автор, сохраняете достойные издания. От вашего выбора зависит повестка следующего года. Как специалист-практик — расширяете горизонт и остаетесь в курсе текущих событий. Главное, поддерживаете отечественную науку. Ведь творим и мыслим мы на родном языке, и такие публикации признают на международном уровне!
Издательство «Медиа Сфера» более 20 лет выпускает медицинские журналы по самым разнообразным направлениям, поддерживая их международный уровень. 28 журналов, 500 000 экземпляров в год, 15 журналов – в базе Scopus, 15 журналов – в базе RSCI на платформе Web of Science.

«ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ имени С.С. КОРСАКОВА» - научно-практический рецензируемый журнал. Одно из старейших медицинских изданий России. Создание журнала связано с именами выдающихся деятелей отечественной медицины, вошедших в историю мировой психиатрии и неврологии, — С.С. Корсакова и А.Я. Кожевникова. Журнал выходит ежемесячно, часть номеров выходит в двух выпусках, один из которых посвящен определенной теме: «Рассеянный склероз», «Детская неврология и психиатрия», «Эпилепсия», «Неврология и психиатрия пожилого возраста», «Аддиктивные расстройства», «В помощь практическому врачу» и др. Основан в 1901 году. Входит в список ВАК.
Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/EMBASE, Google Scholar.

Вы можете оформить подписку любым удобным способом:

• на сайте www.mediasphera.ru
Здесь Вы можете подписаться на печатные и электронные версии журналов.

• в Издательстве по адресу:
Москва, Дмитровское ш., д.46, к.2
Отдел распространения и подписки издательства
8 (495) 482-53-36, 8 (495) 482-41-18, факс: 8 (495) 482-43-12

• через любое отделение Почты России:
I подписное полугодие – с 01 сентября по 15 декабря,
II подписное полугодие – с 01 апреля по 15 июня

• через альтернативные подписные агентства

Будем рады видеть Вас в числе наших подписчиков!

Реклама

ОТКРОЙТЕ ГЛАЗА на правильный СОН

обессоннице.рф

НОВИНКА РЕСЛИП® №10

- Сокращает время засыпания[1,2]
- Повышает длительность и качество сна[1,2]
- Легкое пробуждение[3,4]
- Не изменяет фазы сна[1,2]
- Без признаков «синдрома отмены»[3,4]
- Разрешен при беременности[1]

Применять за 15-30 минут до сна[1]

1. Инструкция препарата Реслип®. 2. Шакирова Н.И. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте. Consilium Medicum//Справочник поликлинического врача. - 2007, т.5, №3. 3. Schadeck B., Chelly M., Arnsellem D., et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // Sep. Hop. Paris, 1996, Vol 72, № 13–14, P. 428–439. 4. Левин Я.И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum, 2006, Том 8, №8, С.114–115. Регистрационный номер: ЛП-001991 Информация для специалистов здравоохранения

obl pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА