

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

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 120



9'2020

Выпуск 2

Расстройства сна

МЕДИА  СФЕРА

СОННОВАН®

МЕЛАТОНИН

Легко уснуть.

Легко проснуться!

- Регулятор сна и бодрствования*
- Снижает стрессовые реакции
- Нормализует сон
- Не вызывает привыкание
- Доступная цена**
- 1 таблетка в день

*Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства Соннован

** По данным www.imshealth.com, руб., МАТ 06_2020 цена 1 дня
терапии с применением Соннован на 10-45% меньше, чем терапия
импортными аналогами



www.sonnovan.ru

 **КАНОНФАРМА**
продакшн
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА

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 psikiatrii 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:

О.В. Ненашева, М.В. Коновалова

Корректор: О.М. Тарарина



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 16.10.2020

Формат 60×90 1/8; тираж 4200 экз.

Усл.печ.л. 12,5. Заказ 5061

Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 120

Выпуск 2. Расстройства сна

9'2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН

Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН

Зам. гл. редактора Д.Д. Орловская, д.м.н., проф.

Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН

Зам. гл. редактора В.Н. Краснов, д.м.н., проф.

Зам. гл. редактора М.А. Пирадов, акад. РАН

Зам. гл. редактора Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН

Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.

Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.

Э.И. Богданов, д.м.н., проф.

А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.

И.Н. Боголепова, акад. РАН

А.Н. Бойко, д.м.н., проф.

П. Вольф, проф.

О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.

А.Б. Гехт, д.м.н., проф.

В. Гризольд, проф.

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

В.Г. Каледя, д.м.н., проф.

Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.

В.А. Карлов, член-корр. РАН

З.И. Кекелидзе, член-корр. РАН

М.А. Кинкулькина, член-корр. РАН

Т.П. Ключник, д.м.н., проф.

В.В. Крылов, акад. РАН

Н.В. Кузнецов, к.м.н.

О.С. Левин, д.м.н., проф.

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.

Д.Ю. Усачев, член-корр. РАН

Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН

В.В. Шпрах, д.м.н., проф.

М. Яковлевич, проф.

Н.Н. Яхно, акад. РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Бадалян (Москва, Россия)

Н.А. Бохан (Томск, Россия)

М. Брайнин (Кремс, Австрия)

О.С. Брусов (Москва, Россия)

И.А. Вознюк (Санкт-Петербург, Россия)

Б.Г. Гафуров (Ташкент, Узбекистан)

Н.В. Говорин (Чита, Россия)

С.К. Евтушенко (Донецк, Украина)

Н.Н. Заваденко (Москва, Россия)

П. Кальвах (Прага, Чехия)

Ю.В. Каракулова (Пермь, Россия)

В.И. Козьякин (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. Перуккиа (Павия, Италия)

С.В. Прокопенко (Красноярск, Россия)

Н.Ю. Пятницкий (Москва, Россия)

Ю.П. Сиволап (Москва, Россия)

Д. Тул (Уинстон-Салем, США)

Ю.С. Тунян (Ереван, Армения)

Д.Р. Хасанова (Казань, Россия)

Г. Шазо (Лион, Франция)

К. Шмиргк (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».

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



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. 120

Issue 2. Sleep disorders

9'2020

PEER-REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief Gusev E.I., full member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Skvortsova V.I.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Orlovskaya D.D., Dr. Sci., Prof.
Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.
Deputy editor-in-chief Piradov M.A.,
full member of the Russian Academy of Sciences
Deputy editor-in-chief Khritinin D.F.,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Secretary Kamchatnov P.R., Dr. Sci., Prof.
Secretary Goryunov A.V., Cand. Sci. (PhD)

Avedisova A.S., Dr.Sci., Prof.
Bogdanov E.I., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova A.N., Dr.Sci., Prof.
Bogolepova I.N., full member of the Russian Academy of Sciences
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., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Illarioshkin S.N., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Karlov V.A., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.
Kekelidze Z.I., corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Kinkulkin M.A., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.
Krylov V.V., full member of the Russian Academy of Sciences
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.
Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.
Skoromets A.A., full member of the Russian Academy of Sciences
Stulin I.D., Dr.Sci., Prof.
Haaß A., Prof.
Usachov D.Yu., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Tsygankov B.D., corresponding member of the Russian Academy of Sciences
Shprakh V.V., Dr.Sci., Prof.
Yakovlevich M., Prof.
Yakhno N.N., full member of the Russian Academy of Sciences

EDITORIAL ADVISORY 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
Evtushenko S.K., Donetsk, Ukraine
Zavadenko N.N., Moscow, Russia
Kalvach P., Praga, Czech Republic
Karakulova Yu.V., Perm, 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
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).

ВСТУПЛЕНИЕ*Полужетов М.Г.*

Сон в эпоху коронавируса	5
--------------------------------	---

ФИЗИОЛОГИЯ СНА*Полужетов М.Г.*

Сон и иммунитет	6
-----------------------	---

Украинцева Ю.В., Левкович К.М., Шилов М.О.

Время как одно из измерений сознания. Субъективное время в бодрствовании и разных фазах сна	13
---	----

Ковальзон В.М., Панчин Ю.В.

D-лактат — новый сомногенный фактор?	22
--	----

Екимова И.В., Гузев М.А., Симонова В.В., Пастухов Ю.Ф.

Возрастные особенности нарушений сна в моделях доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс	26
--	----

РАССТРОЙСТВА СНА*Рассказова Е.И., Леонов С.В.*

Поведенческие факторы риска жалоб на нарушения сна и субъективное неблагополучие в норме	34
--	----

Васильева А.В., Караваева Т.А., Абдуллаева С.М.

Влияние восприятия собственной сексуальности и автономности на выраженность инсомнии у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня	40
---	----

Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н.

Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна	46
---	----

Кельмансон И.А.

Фармакотерапия расстройств сна в дошкольном и младшем школьном возрасте	55
---	----

Васильева Е.С., Анисимов Г.В., Калашникова Т.П.

Современные подходы к диагностике и коррекции поведенческой инсомнии детского возраста	62
--	----

МЕДИЦИНА СНА*Кожокару А.Б., Самойлов А.С., Шмырев В.И., Полужетов М.Г., Орлова А.С.*

Нарушения сна и бодрствования при эпилепсии	68
---	----

Голенков А.В., Куракина Н.Г., Вечеркина М.И., Наумова Т.В., Филоненко А.В.

Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна в социально-демографических группах населения Чувашии	74
--	----

Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Колесникова Л.И.

Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии	80
---	----

Медведева Е.А., Шумейко А.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свириев Ю.В.

Нарушения дыхания во время сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: прогноз и возможности терапии	85
---	----

ИСТОРИЯ СОМНОЛОГИИ*Пигарев И.Н., Пигарева М.Л.*

К истории наблюдения и некоторым методическим особенностям исследования проявлений локального сна	91
--	----

НЕКРОЛОГ*Михайлов А.Ю.*

Памяти Л.И. Сумского	98
----------------------------	----

INTRODUCTION*Poluektov M.G.*

Sleep in the epoch of coronavirus	5
---	---

SLEEP PHYSIOLOGY*Poluektov M.G.*

Sleep and immunity	6
--------------------------	---

Ukrainitseva Yu.V., Liaukovich K.M., Shilov M.O.

Time as a dimension of consciousness. Subjective passage of time during wakefulness, REM, and NREM sleep	13
--	----

Kovalzon V.M., Panchin Yu.V.

D-lactate as a novel somnogenic factor	22
--	----

Ekimova I.V., Guzev M.A., Simonova V.V., Pastukhov Yu.F.

Age-related differences in sleep disturbances in rat models of preclinical Parkinson's disease	26
--	----

SLEEP DISORDERS*Rasskazova E.I., Leonov S.V.*

Behavioral factors of sleep-related complaints and subjective poor well-being in general population	34
---	----

Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Abdullaeva S.M.

The impact of the ones sexuality and autonomy awareness on the insomnia severity in patients with anxiety neurotic disorders	40
--	----

Ostroumova O.D., Isaev R.I., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N.

Drugs affecting obstructive sleep apnea syndrome	46
--	----

Kelmanson I.A.

Pharmacotherapy of sleep disturbances in pre-school and elementary school children	55
--	----

Vasileva E.S., Anisimov G.V., Kalashnikova T.P.

Current approaches to the diagnosis and treatment of behavioral insomnia in children	62
--	----

SLEEP MEDICINE*Kozhokaru A.B., Samoylov A.S., Shmyrev V.I., Poluektov M.G., Orlova A.S.*

Sleep and wake disorders in epilepsy	68
--	----

Golenkov A.V., Kurakina N.G., Vecherkina M.I., Naumova T.V., Filonenko A.V.

Risk factors for obstructive sleep apnea in socio-demographic groups of the population of Chuvashia	74
---	----

Madaeva I.M., Berdina O.N., Semenova N.V., Kolesnikova L.I.

Evaluation of the structural organization of sleep in obstructive apnea syndrome from the perspective of modern pathophysiology	80
---	----

Medvedeva E.A., Shumeyko A.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V.

Sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: prognosis and management	85
---	----

HISTORY OF SOMNOLOGY*Pigarev I.N., Pigareva M.L.*

The history of observations and some methodological features of the studies on local sleep	91
--	----

OBITUARY*Mikhailov A. Yu.*

In memory of L.I. Sumsky	98
--------------------------------	----

Ответственный за выпуск номера доц. М.Г.Полуэктов

Сон в эпоху коронавируса

© М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Информация об авторе:

Полуэктот Михаил Гурьевич — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; e-mail: polouekt@mail.ru

Sleep in an era of coronavirus

© M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Information about the author:

Poluektov M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; e-mail: polouekt@mail.ru

«...Мы возвращались к энцефалиту на завтрак, обед и ужин, и в праздники, и в выходные, с 1917 года, когда фон Экономо описал первую серию больных в Вене. Большинство из вас знают, что, по меньшей мере, 2 или 3 тысячи работ было опубликовано на эту тему», — так писал психоаналитик Смит Желифе о владевшей умами проблеме летаргического энцефалита, бушевавшего в 1917—1927 гг. прошлого столетия. Было официально зарегистрировано 52 781 случаев этого заболевания, позже было признано, что больше $\frac{1}{2}$ никак не регистрировалось. Число зараженных в нынешней эпидемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, превысило 30 млн. Неудивительно, что эта болезнь находится в фокусе внимания медицинской и научной общественности. Недоступность вакцины и отсутствие эффективного этиотропного лечения заставляет искать другие возможности борьбы за здоровье человека. В связи с этим возрастает роль естественных факторов защиты организма от инфекции, в ряду которых сон занимает важное место. Вопросу взаимоотношений этого состояния с работой иммунной системы организма посвящена обзорная статья автора этих строк, открывающая номер.

Важная проблема, связанная с ощущением времени в состоянии сна, поднята в статье Ю.В. Украинцевой и соавт. (Москва). Она позволяет пролить свет не только на сакраментальный вопрос «Знал ли на самом деле Штирлиц, что «через 20 минут он проснется здоровым и полным сил?»,

но и на важную клиническую проблему недооценки времени собственного сна больными инсомнией. Поиску нового «вещества сна» посвящена статья одного из первых исследователей гипнотоксикозов в Советском Союзе — В.М. Ковальсона (Москва).

Оценке особенностей психики и поведения, ассоциированных с нарушениями сна, посвящены работы Е.А. Рассказовой и С.В. Леонова (Москва) и А.В. Васильевой (Санкт-Петербург). Важные практические аспекты коррекции нарушений сна у детей рассматриваются в статьях И.А. Кельмансона (Санкт-Петербург) и Е.С. Васильевой (Пермь). Особенности сна при эпилепсии и модификация этого заболевания при развитии нарушений сна представлены в статье А.Б. Кожокару и соавт. (Москва). Описанию роли нарушений дыхания во сне посвящены работы А.В. Голенкова и соавт. (Чебоксары), И.М. Мадаевой и соавт. (Иркутск) и Е.А. Медведевой и соавт. (Санкт-Петербург).

В «исторической» части выпуска И.Н. Пигарев (Москва) рассказывает об истории исследований локального сна, разворачивавшейся на его глазах. Памяти одного из первых исследователей сна в России Льва Иосифовича Сумского посвящен заключительный очерк этого номера. Хочется закончить это цитатой, подобающей нынешней ситуации, из письма отца Д.И. Менделеева (1842 г.): «Будьте здоровы — спите благополучно».

Сон и иммунитет

© М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Резюме

В обзоре представлены данные об изменении показателей врожденного и адаптивного иммунитета, связанном с состоянием сна. Обсуждается влияние сокращенного и удлиненного сна на показатели заболеваемости, смертности, подверженности инфекционным заболеваниям и эффект вакцинации. Приводятся оценки показателей иммунитета у больных инсомнией и их изменение на фоне коррекции нарушенного сна.

Ключевые слова: сон, иммунитет, цитокины, инсомния, снотворные препараты, мелатонин.

Информация об авторе:

Полуэктот Михаил Гурьевич — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; e-mail: polouekt@mail.ru

Как цитировать:

Полуэктот М.Г. Сон и иммунитет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):6–12.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20201200926>

Sleep and immunity

© M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Changes in innate and adaptive immunity depending on sleep state and the influence of prolonged and restricted sleep time on morbidity and mortality as well as vulnerability to infections and effect of vaccination are discussed. Patients with insomnia have compromised immunity that could be reversed with the successful treatment of disordered sleep.

Keywords: sleep, immunity, cytokines, insomnia, hypnotics, melatonin.

Information about the author:

Poluektov M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>; e-mail: polouekt@mail.ru

To cite this article:

Poluektov M.G. Sleep and immunity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып. 2):6–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200926>

Организация иммунной системы

Функцией иммунной системы организма является поддержание его целостности и биологической индивидуальности путем распознавания и удаления чужеродных веществ и клеток. Она обеспечивается за счет наличия защитных барьеров между внешним окружением и внутренней средой организма, а также специальных клеточных и гуморальных механизмов противодействия инфекции. Целостность кожных покровов, эпителия слизистой оболочки, а также наличие на них антимикробных белков и факторов комплемента обеспечивают защиту от проникновения чужеродного агента. В случае инвазии его внутрь организма в дело вступают факторы врожденного и адаптивного иммунитета. К системе врожденного

иммунитета относятся гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты/тканевые макрофаги, дендритные клетки и неспециализированные лимфоциты — натуральные киллеры (НК-клетки)). Клетки врожденного иммунитета способны обезвреживать патоген независимо от его типа по наиболее консервативным признакам — наличию типичных молекулярных структур (например, липополисахаридов). Проникновение антигена в ткани после его распознавания макрофагами или дендритными клетками вызывает неспецифическую реакцию, в результате которой синтезируются белки НФ каппа-би, вызывающие воспаление и выработку острофазовых цитокинов, интерферонов, простагландинов и факторов хемотаксиса, привлекающих лейкоциты. Анти-

ген уничтожается как непосредственно путем фагоцитоза фагоцитами (макрофаги, нейтрофилы, моноциты), так и за счет повреждения цитокинами и белками системы комплемента.

К клеткам адаптивного иммунитета относятся дендритные клетки (расположенные в тканях клетки миелоидного или лимфоидного типа), Т- и В-лимфоциты. Адаптивный иммунитет обеспечивается способностью клеток (дендритные клетки) выделять специфические для конкретного патогена антигенные признаки, затем представлять их другим клеткам (Т-хелперам или CD-4-клеткам), а затем с их помощью — Т-киллерам (CD-8-клеткам), которые начинают «охоту» на агенты с таким признаком, или В-клеткам, которые синтезируют в огромных количествах белковые вещества (антитела), помечающие чужеродное тело и нарушающие его функционирование.

Имунокомпетентные клетки возникают в первичных лимфоидных органах — тимусе и красном костном мозге. После контакта с антигеном дендритные клетки мигрируют во вторичные лимфоидные органы (лимфоузлы, селезенка, местно-ассоциированная лимфоидная ткань в органах), где передают информацию CD-4-клеткам, при этом происходит их обучение — из «наивных» они становятся специализированными, направленными на выявление определенного антигена. Эти клетки помогают макрофагам, CD-8-клеткам и В-клеткам элиминировать патоген.

Иммунные клетки взаимодействуют друг с другом посредством медиаторов, наиболее важными из которых являются цитокины, а также путем непосредственных контактов через поверхностные молекулы. Цитокины, выделяющиеся в рамках адаптивного иммунного ответа, также обладают способностью непосредственно повреждать чужеродный агент и запускать выработку острофазовых белков. После элиминации антигена большинство специализированных Т- и В-клеток погибает, оставшиеся обеспечивают «иммунную память» — готовность к повторному появлению антигена [1, 2].

Изменение иммунитета во сне

Первыми попытками решения вопроса о возможности влияния состояния сна на иммунитет стали исследования, оценивавшие количество основных иммунокомпетентных клеток в состоянии сна, бодрствования и в условиях ограничения (депривации) сна. Так, например, в работе J. Vorn и соавт. [3], опубликованной в 1997 г., проводилось изучение влияния сна или продолжительного ночного бодрствования у людей на показатели общего количества лейкоцитов и представленности различных популяций лимфоцитов. Авторы обнаружили, что по сравнению с условиями депривации сна последующий ночной сон сопровождался уменьшением общего количества лейкоцитов, количества НК-клеток и различных популяций лимфоцитов. В многочисленных исследованиях других авторов [1] было обнаружено уменьшение общего количества лейкоцитов во время сна по сравнению с условиями его депривации. Это является подтверждением теории, что такие изменения не обусловлены циркадианными колебаниями количества иммунокомпетентных клеток, а связаны непосредственно со сном. Авторы исследования объясняют уменьшение количества лейкоцитов в периферической крови не изменением продукции лейкоцитов во время сна, поскольку в некоторых работах эти эффекты были обнаружены через 3 ч после засыпания или даже раньше, а перераспределением иммунокомпетентных клеток из периферического кровотока во внутренние органы

и лимфоузлы. Так, F. Ruiz и соавт. [4] на модели трансплантации кожи мышей (используется для оценки иммунной реакции отторжения трансплантата) показали, что количество лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке оказывается выше при естественном сне, чем при его ограничении.

Тем не менее в не меньшем количестве исследований авторами не было обнаружено существенного изменения количества лейкоцитов периферической крови в сторону уменьшения или увеличения. Результаты всех работ свидетельствуют по крайней мере в пользу того, что состояние сна не приводит к увеличению количества лейкоцитов в периферической крови [1].

То же самое можно утверждать в отношении влияния сна на показатели общего количества моноцитов, лимфоцитов и основных их субпопуляций (В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов популяций CD-4 и CD-8, НК-клеток) [1].

Состояние сна не влияет на количество базофилов и эозинофилов, а количество нейтрофилов может уменьшаться или не изменяться (но не увеличиваться) [1].

Можно сделать заключение, что общее количество иммунокомпетентных клеток в периферической крови в связи с состоянием сна не увеличивается. Наблюдаемое уменьшение количества некоторых их субпопуляций может быть обусловлено миграцией из кровотока во вторичные лимфоидные органы, такие как лимфатические узлы и селезенка, где в исследованиях на животных было обнаружено увеличение их количества именно во время сна.

Важной является оценка влияния сна на функциональную активность иммунокомпетентных клеток. В исследовании M. Irwin и соавт. [5] было показано, что активность НК-клеток во время сна повышается, а на фоне его лишения снижается. Однако при увеличении периода ограничения сна активность НК-клеток начинает восстанавливаться, таким образом, сон не является обязательным фактором для функционирования этого звена иммунной системы. Подобные же факты были получены в отношении влияния ограничения сна на способность мононуклеаров (моноцитов и лимфоцитов) к пролиферации — наутро после депривации сна эти показатели снижались, однако через несколько подобных ночей способность к пролиферации восстанавливалась [1].

Данные о влиянии сна на гуморальный иммунитет также исключительно противоречивы. В наибольшей степени изучалось влияние сна и его лишения на продукцию интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) и ИЛ-1.

Синтез ИЛ-1 начинается в ответ на внедрение микроорганизмов либо повреждение тканей. Этот цитокин необходим для развития местного воспаления и осуществления всего комплекса защитных реакций, именуемых острофазовым ответом. Острофазовый ответ включает метаболическую перестройку деятельности организма с реакцией лихорадки, изменения продукции различных белков и продукции белков — острофазовых реактантов (система комплемента, С-реактивный белок (СРБ) и др.) Основными клетками — продуцентами ИЛ-1 в организме являются моноциты и макрофаги, а также клетки, имеющие общее происхождение с макрофагами [6].

В большей части исследований было показано, что во время сна продукция ИЛ-1 уменьшается, а во время продолжительного бодрствования при депривации сна — увеличивается. При продолжительном бодрствовании увеличивается продукция антагониста рецептора ИЛ-1, что, по-видимому, является гомеостатическим ответом на увеличение концентрации ИЛ-1 [1].

ИЛ-6 является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков в печени (в том числе самого известного «большого» острофазового белка СРБ), кроме того, он обеспечивает пролиферацию активированных антигеном В-лимфоцитов с соответствующим усилением продукции антител и усиление активности Т-киллеров. Синтезируется он многими типами клеток, участвующих в инициации и регуляции воспаления и иммунного ответа: Т-лимфоцитами, моноцитами/макрофагами фибробластами и др. [6].

Как во время сна, так и при продолжительном бодрствовании содержание ИЛ-6 в периферической крови, по данным различных исследований, может изменяться в любую сторону или не изменяться совсем, что, скорее всего, говорит против влияния сна на его секрецию. Однако при определении концентрации ИЛ-6 непосредственно внутри лимфоцитов в большей части исследований отмечалось ее снижение во время сна и увеличение в период продолжительного бодрствования [1].

ФНО- α представляет собой провоспалительный цитокин, влияющий на выработку ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающий гибель клеток с внутриклеточными паразитами и вирусами, активирующий некоторые виды Т-лимфоцитов. Выбатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами [6].

В большей части исследований, оценивавших уровень этого цитокина, отмечено снижение его концентрации во время сна и увеличение в период продленного бодрствования. Это касалось как содержания ФНО- α в плазме крови, внутриклеточной жидкости, так и уровня экспрессии этого белка в тканях [1].

Оценивая влияние сна на продукцию трех вышеуказанных провоспалительных цитокинов, можно сделать заключение, что состояние нормального сна способствует снижению уровня их секреции. Это позволяет рассматривать сон скорее как противовоспалительное состояние.

ИЛ-2 представляет собой важный медиатор адаптивного иммунитета, участвующий в формировании ответа на вакцинацию. Стимулирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, обладает непосредственным цитотоксическим действием. Продуцируется Т-лимфоцитами в ответ на антигенную и митогенную стимуляцию [6].

Базовая продукция ИЛ-2 не реагирует на сон или его депривацию, однако стимулированная продукция (например, при вакцинации) усиливается во время сна. Продолжительное бодрствование ведет к подавлению этого ответа [1].

Главной функцией ИЛ-10 является супрессия выработки провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющей функции макрофагов и дендритных клеток. ИЛ-10 через систему активации Th2-клеток (тип Т-хелперов) стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, участвующих в защите от кишечных паразитов, нейтрализации бактериальных токсинов и локальной защите слизистых оболочек. Выбатывается в основном моноцитами и Th2-клетками [6].

Похожим на ИЛ-10 по противовоспалительному действию является ИЛ-4. Этот цитокин регулирует переход Т-хелперов из Th0 в Th2-состояние, рост и дифференцировку В-лимфоцитов, а также процессы биосинтеза и секреции антител. Он подавляет провоспалительную активность макрофагов и секрецию ими ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6. Выбатывается Th2-лимфоцитами, базофилами, эозинофилами, тучными клетками [6].

В экспериментах с определением этих 2 противовоспалительных цитокинов в плазме крови во время сна и на

фоне продолжительного бодрствования не было выявлено существенных изменений их содержания. Однако стимулированная выработка ИЛ-10 и ИЛ-4 у людей во время сна снижалась, что говорит об уменьшении противовоспалительной активности во время сна [1].

В некоторых работах проводилась оценка соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов во время сна и на фоне его депривации. В работе S. Dimitrov и соавт. [7] было обнаружено увеличение соотношения ФНО/ИЛ-4 в первой половине сна, изменившееся на противоположное во второй его части. В работе J. Axelsson и соавт. [8] на фоне длительной частичной депривации сна соотношение ИЛ-2/ИЛ-4 изменилось в пользу провоспалительного при оценке проб крови в период бодрствования после ограничения сна.

Итак, полученные оценки уровней противовоспалительных цитокинов в состоянии сна, а также соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов демонстрируют противоположную тенденцию — во сне уровень защиты от воспаления скорее снижен. Или же имеется зависимость воспалительной/противовоспалительной активности от времени сна: первая половина ночи характеризуется доминированием воспалительных, а вторая — противовоспалительных изменений гуморального звена иммунитета.

В отношении влияния сна на другие показатели гуморального иммунитета, такие как уровни секреции антител и концентрация белков системы комплемента, данные исключительно разноречивые [1] и еще в меньшей степени позволяют сделать определенный вывод.

В целом процессы, происходящие в иммунной системе во время сна, можно представить следующим образом. Количество клеточных элементов иммунного ответа в кровотоке уменьшается, что, по-видимому, отражает миграцию иммунокомпетентных клеток во вторичные лимфоидные органы. Это скорее может затруднять эффективный иммунный ответ, поскольку первая встреча с антигеном происходит все же в сосудистом русле. Наряду со снижением общего количества иммунокомпетентных клеток их активность (по крайней мере, НК-клеток и мононуклеаров) во сне возрастает. Что касается гуморальных медиаторов (цитокинов), то, несмотря на уменьшение содержания во сне медиаторов воспаления, в это время снижается и продукция противовоспалительных цитокинов, что приводит к изменению соотношения между ними в пользу провоспалительных. Это справедливо, по крайней мере, в отношении первой половины сна. Вторая половина характеризуется, наоборот, противовоспалительным паттерном. Пытаясь приложить эти экспериментальные данные к практике, можно предположить, что сон облегчает развитие воспалительных реакций, возникающих в рамках иммунного ответа.

Показатели иммунитета и продолжительность сна

Учитывая, что для иммунитета в целом сон все же выполняет восстановительную функцию, в реальных условиях следовало бы ожидать, что сокращение его привычного времени может приводить к иммунным нарушениям, проявляясь слишком низкими или, наоборот, завышенными показателями воспаления по сравнению с показателями бодрствования. В популяционных исследованиях было неоднократно показано, что как недостаточная (<6 ч), так и избыточная (>9 ч) продолжительность сна ассоциирована с возрастанием риска сердечно-сосудистых событий и увеличением смертности. В некоторых из этих исследований проводилась оценка

показателей гуморального и клеточного иммунитета. В исследовании с участием 2500 пожилых людей, проводившемся в течение 7 лет, сокращение времени сна <5 ч оказалось ассоциировано с комплексным увеличением содержания провоспалительных агентов, таких как СРБ, ИЛ-6, ФНО- α , что, по мнению авторов, объясняло повышение смертности в этой подгруппе [9]. В другом популяционном исследовании с наблюдением 3000 пожилых людей в течение 9 лет маркеры воспаления (ИЛ-6, ФНО- α и СРБ), образ жизни и состояние здоровья наилучшим образом объясняли связь сокращения времени сна и повышенной смертности [10].

Что касается показателей клеточного иммунитета, в популяционных исследованиях у короткоспящих (менее 8 ч) подростков было обнаружено увеличение количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов, а также отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов [11]. У женщин с сокращенной (<7 ч) продолжительностью сна также было обнаружено уменьшение количеств НК-клеток [12]. Уменьшение длины теломер иммунокомпетентных клеток рассматривается как один из признаков старения иммунитета. В исследовании М. Jackowska и соавт. [13] у мужчин, спавших менее 5 ч, длина теломер оказалась на 6% короче, чем у спавших 7 ч и более. Подобные изменения были обнаружены даже в детской популяции независимо от пола. Однако влияние сокращения времени сна на длину теломер может быть непрямым, поскольку показано, что провоспалительные цитокины сами по себе могут оказывать такое влияние.

По-видимому, существует связь показателей гуморального и клеточного иммунитета с продолжительностью сна в общей популяции. Сокращение привычного времени сна сопровождается увеличением содержания провоспалительных цитокинов и СРБ, что в свою очередь повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровня смертности.

Достаточный по времени сон может определять подверженность инфекционным заболеваниям. В исследовании S. Patel и соавт. [14] короткая (<5 ч) продолжительность ночного сна оказалась ассоциирована с большим (в 1,7 раза) риском заболеть пневмонией в течение последующих 2 лет или же в течение нескольких последних месяцев. В другом эксперименте с участием здоровых добровольцев оценивалась вероятность заболеть острым респираторным вирусным заболеванием (ОРВИ) в зависимости от продолжительности сна. Молодые люди, спавшие <7 ч (по субъективным отчетам), заболели в 2,9 раза чаще, чем спавшие 8 ч и более [15]. Этот эксперимент был позже повторен с использованием актиграфии как метода объективной оценки времени сна. При этом были получены менее драматичные результаты — несмотря на то, что обследуемые, спавшие менее 5 ч, заболели в 4,2 раза чаще, чем спавшие более 7 ч, продолжительность сна в диапазоне 6—7 ч не сопровождалась достоверным увеличением рисков заболеть [16]. Зависимость частоты инфекционных заболеваний (ОРВИ, грипп, гастроэнтерит) от времени сна также была обнаружена у подростков.

Моделью изучения влияния сна на показатели адаптивного иммунитета могут служить эксперименты с вакцинацией здоровых добровольцев с различным временем сна. Первым исследованием такого рода стало изучение эффекта ограничения сна на формирование специфических антител к вирусу гриппа H1N1. В работе К. Spiegel и соавт. [17] у пациентов, придерживавшихся нормального (7—8 ч) графика сна, титр антител оказался в 2,5 раза выше, чем

у имевших возможность спать только по 4 ч в течение 6 ночей. В дальнейших исследованиях было показано, что даже одна ночь лишения сна приводит к уменьшению титра антител к гепатитам А и В и свиному гриппу соответственно [1]. Положительное влияние сна на формирование приобретенного иммунитета связывают с обсуждавшимся выше эффектом увеличения популяции провоспалительных цитокинов и/или эффекторных клеток.

В долгосрочной перспективе и на больших контингентах пациентов увеличение времени сна также оказалось выигрышной стратегией в отношении усиления эффекта вакцинации. Так, в исследовании А. Prather и соавт. [18] с участием группы пациентов, подвергавшихся трехразовой иммунизации от гепатита В, была обнаружена зависимость эффективности вакцинации от привычного времени сна. Доля лиц, получивших в результате иммунизации достаточную защиту (определяемую как уровень anti-HBs IgG ≥ 10 мМЕ/мл), в группе спавших >7 ч оказалась в 3,5 раза выше, чем среди спавших <6 ч.

Исследователи объясняют улучшение иммунизации, связанное со сном, прежде всего, анаболическими эффектами пролактина и соматотропного гормона. Кроме того, важную роль в обеспечении лучшего ответа, по-видимому, играет «провоспалительная» настройка системы цитокинов во время сна. По мнению L. Besedovsky и соавт. [1], присутствие антигенпредставляющих клеток и Т-клеток во время сна в большом количестве во вторичных лимфоидных органах позволяет им лучше обмениваться информацией о поступившем антигене. При этом происходит процесс, подобный консолидации памяти в головном мозге, — тот лучше идет во сне, поскольку для него созданы условия (отключение от внешних стимулов, особый режим электрической активности нейронов в виде медленноволновых осцилляций). В данном же случае условиями являются большая вероятность тесного контакта иммунокомпетентных клеток во вторичных лимфоидных органах, провоспалительная цитокиновая направленность и благоприятный (анаболический) гормональный фон. Положительный эффект особого гормонально-нейронального «настроения» организма во время сна подтверждается данными L. Besedovsky и соавт. [19], наблюдавших при искусственном усилении медленноволновой активности в фазе медленного сна снижение уровня циркулирующего кортизола и уменьшение количества лимфоцитов (что расценивается авторами как следствие их миграции во вторичные лимфоидные органы).

Другими направлениями использования сна в качестве иммуномодулятора стали попытки оценить влияние увеличения времени ночного сна людей на показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также изучение влияния на них кратковременных дневных засыпаний. В исследовании М. Chennaoui и соавт. [20] у здоровых молодых людей продолжительность сна была увеличена на 1,5 ч в течение 6 ночей, что подтверждалось данными полисомнографии. Однако достоверных изменений количества лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов в периферической крови в дневное время обнаружено не было. В пилотном исследовании М. Naack и соавт. [21], где продолжительность сна оценивалась методом актиграфии, увеличение изначально сокращенного времени сна (до 6 ч за ночь) привело к недостоверному снижению количества лимфоцитов, СРБ и ИЛ-6.

Более обнадеживающие результаты были получены при оценке влияния кратковременных дневных засыпаний на показатели иммунитета. В популяционных исследованиях

было показано, что наличие кратковременных дневных засыпаний (по самоотчетам) ассоциировано с увеличением уровней СРБ и ИЛ-6, т.е. провоспалительных агентов [1]. Однако условия экспериментов не позволяют оценить направленность влияния. Вполне вероятно, что наличие отягощающих здоровье состояний, сопровождающихся нарастанием уровней этих веществ, способствовало увеличению потребности в сне, ведь в экспериментальных моделях на животных введение ИЛ-6 приводило к увеличению времени медленноволнового сна [1].

В контролируемых условиях удалось обнаружить положительное влияние дневных засыпаний на показатели иммунитета в случае его исходного снижения на фоне депривации сна. Например, в исследовании A. Vgontzas и соавт. [22] 2-часовой послеобеденный сон привел к снижению повышенной концентрации ИЛ-6 и кортизола. В 2 других исследованиях дневные засыпания после значительного (до 2 ч) сокращения времени ночного сна сопровождались уменьшением уровня ИЛ-6 и количества нейтрофилов [1].

Расстройства сна и иммунитет

Наличие расстройств сна сопровождается не только его сокращением, но и нарушением качества. В исследовании A. Donners и соавт. [23] голландским студентам предлагалось заполнить опросник расстройств сна SLEEP-50 и оценить собственный статус здоровья. Студенты, оценивающие себя как «часто болеющие», имели худшие показатели субъективной оценки сна и большее количество баллов по разделам опросника, связанного с такими расстройствами сна, как инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, расстройства циркадианного ритма сна.

Инсомния является распространенным расстройством сна, в своей хронической форме затрагивающим не менее 6% общей популяции. Ежегодная частота острой (кратковременной) формы инсомнии оценивается в 20% [24]. В структуру проявлений инсомнии входят различные нарушения процесса сна или его ощущения (трудности засыпания после укладывания в постель вечером или после ночного пробуждения, частые ночные пробуждения, ощущение поверхностного сна, ранние пробуждения утром, недовольство своим сном).

Учитывая роль сна в обеспечении нормальной работы иммунной системы организма, напрашивается вопрос, возникают ли у больных с инсомнией проблемы с врожденным или адаптивным иммунитетом? Кроме упомянутого выше голландского исследования [23], очень косвенно оценивавшего функционирование иммунной системы, удалось обнаружить работу, где оценивалась роль инсомнии в формировании специфического иммунитета при вакцинации против гриппа трехвалентной вакциной. Иммунизированные студенты с инсомнией имели более низкий поствакцинальный титр антител, чем не имевшие нарушений сна [25].

Методом выбора при лечении инсомнии признается когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И). Это многокомпонентная методика, направленная на формирование у пациента базовых понятий в отношении механизмов своего сна и причин его нарушения, а затем проведение поведенческих экспериментов на основании полученных знаний. Это в итоге позволяет избавиться от дисфункциональных убеждений и улучшить качество сна. Обычная программа КПТ-И включает 6—8 еженедельных сессий с участием квалифицированного специалиста. В исследовании M. Irwin и соавт. [26] на фоне КПТ-И проводилась

оценка динамики уровней ИЛ-6, ФНО- α и СРБ. Коррекция нарушений сна этим методом сопровождалась снижением всех маркеров воспаления в течение 2 мес последующего наблюдения, через 16 мес сохранялись положительные изменения только СРБ. Изучение транскриптома выявило, что в ходе лечения происходит уменьшение экспрессии генов упомянутых провоспалительных гуморальных агентов, в то время как экспрессия генов, участвующих в выработке интерферона и антител, увеличивается. В другом исследовании проведение КПТ-И у женщин с опухолью молочной железы сопровождалось увеличением липополисахарид-индуцированной продукции ИЛ-1 и интерферона. В двух других наблюдениях на фоне улучшения сна при проведении КПТ-И отмечалось уменьшение уровней циркулирующего ИЛ-1, СРБ и ИЛ-18 (провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1) [1].

Другим направлением лечения хронической инсомнии, имеющим высокую степень доказательности, является применение лекарственных препаратов. Лидеры в этом направлении — бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты ГАМК_A-рецепторного комплекса. Связываясь со специфическими ($\alpha 1$) белковыми субъединицами комплекса, эти препараты усиливают снотворное действие ГАМК, присоединяющейся к другому домену комплекса. Бензодиазепиновые снотворные препараты (диазепам, лоразепам, темазепам, клоназепам), несмотря на доказанную эффективность, не рекомендуются к применению при хронической инсомнии, поскольку вызывают спектр нежелательных побочных явлений, обусловленных связыванием с другими изоформами α -белка ГАМК_A-рецептора, что вызывает дополнительный анксиолитический, амнестический, миорелаксирующий, противосудорожный и другие эффекты. Небензодиазепиновые агонисты этого рецепторного комплекса, такие как зопиклон, золпидем, залеплон (так называемые Z-препараты), имеют высокую аффинность именно к $\alpha 1$ -субъединице, которая наиболее представлена в мозговых структурах, отвечающих за индукцию сна (прежде всего, это вентролатеральное преоптическое ядро гипоталамуса). За счет этого достигается снотворный эффект при минимальной вероятности развития нежелательных побочных явлений [24].

Подавление активирующих мозговых систем также позволяет улучшить сон. С этой целью использовались блокаторы центральных гистаминовых H1-рецепторов, такие как дифенилгидрамин, доксиламин, однако в современных международных консенсусах они не рекомендуются к применению при хронической инсомнии в связи с сомнительным отношением польза/риск [27—29]. Это связано, прежде всего, с нежелательными холинолитическими эффектами этих субстанций и слабым собственно снотворным действием. Другой возможностью индукции сна посредством блокады активирующих мозговых центров является применение антагонистов орексиновых рецепторов. Орексиновая система гипоталамуса оказывает мощное активирующее влияние на кору полушарий, а также на другие важные активирующие центры («активатор активаторов»). Блокатор обоих типов орексиновых рецепторов суворексант включен в рекомендации по лечению инсомнии Американской ассоциации медицины сна, однако отсутствует в Европейских рекомендациях, поскольку недоступен на этом континенте.

Третьим подходом к коррекции нарушенного сна при инсомнии является применение агонистов мелатониновых

рецепторов. Гормон эпифиза мелатонин обладает слабым ГАМКергическим действием, обнаруженным только в экспериментах на нокаутных (лишенных определенного гена) животных. Главным же его эффектом является изменение времени внутренних часов через воздействие на специфические рецепторы (MT1 и MT2) супрахиазмальных ядер гипоталамуса. Одним из препаратов мелатонина, доступных в настоящее время в России, является Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Эффект мелатонина в отношении времени засыпания, продолжительности и субъективного качества сна превышает действие плацебо, в наибольшей степени проявляясь у людей старших возрастных групп [30, 31]. В связи с этим позиции международных рекомендаций по лечению хронической инсомнии неоднозначны. В Американских и Европейских рекомендациях препараты мелатонина не рекомендованы для лечения хронической инсомнии [27, 28]. В рекомендациях Британской академии фармакотерапии мелатонин при расстройствах сна рекомендуется назначать людям старше 55 лет [29]. Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон включен в Американские рекомендации по лечению хронической инсомнии, однако отсутствует в Европейских по той же причине, что и суворексант.

Применение агонистов мелатониновых рецепторов для лечения хронической инсомнии сопровождается снижением уровня СРБ. Это было показано в исследовании эффективности рамелтеона, проведенном N. Shimizu и соавт. [32]. Авторы объясняют положительный эффект рамелтеона на воспалительные биомаркеры не столько улучшением качества сна пациентов, сколько иммуномодулирующим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектами, возникающими при стимуляции мелатониновых рецепторов. Скорее всего эти эффекты мелатонина реализуются как на молекулярном (непосредственный захват свободных радикалов — показано, что одна молекула мелатонина захватывает до 10 свободнорадикальных форм), так и на рецепторном уровне. Мелатонин участвует в ингибировании продукции провоспалительных цитокинов, воспалительных простагландинов, синтезе молекул адгезии, снижении экспрессии циклооксигеназы-2 в макрофагах. Выявлено участие мелатонина в пролиферации Т-лимфоцитов. По данным метаанализа M. Zarezaheh и соавт. [33], применение мелатонина в качестве пищевой добавки в дозах 3—25 мг в течение нескольких месяцев сопровождалось снижением уровней провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, в ряде случаев СРБ. Авторы метаанализа делают вывод о полезности применения мелатонина для снижения выраженности «низкоуровневого воспаления» (low grade inflammation). В препаратах мелатонина, наиболее часто

используемых в клинической практике, обычно содержится 3 мг активного вещества.

Внимание к иммуномодулирующим свойствам мелатонина обострилось на фоне эпидемии COVID-19 — заболевания, вызываемого коронавирусом SARS-CoV-2. Серьезным, потенциально летальным осложнением COVID-19 является развитие «цитокинового шторма» — реакции врожденного иммунитета в форме неконтролируемого избыточного высвобождения провоспалительных цитокинов, прежде всего, ФНО- α и интерферона- γ . Наличием «цитокинового шторма» и оксидативным стрессом объясняют развитие делирия у больных COVID-19, находящихся на интенсивной терапии. По результатам оценки китайского опыта ведения таких больных, Y. Shang и соавт. [34] для предотвращения делирия предлагают использовать препараты мелатонина.

Препарат мелатонина Соннован содержит 3 мг мелатонина. Показаниями к его назначению являются нарушения сна, десинхроноз. Также Соннован применяется в качестве адаптогена при смене часовых поясов. Препарат рекомендуется принимать по 1 таблетке за 30—40 мин до укладывания в постель¹.

Заключение

Итак, в настоящее время существует достаточно доказательств того, что само состояние сна независимо от работы внутренних часов организма обеспечивает улучшение показателей деятельности иммунной системы. Привычное недостаточное количество сна сопровождается изменением иммунитета, которое проявляется повышением уровней провоспалительных цитокинов. Этот процесс ассоциирован с повышением заболеваемости и смертности. Компенсация недостатка сна сопровождается эффектом улучшения показателей иммунной защиты организма. Коррекция нарушений сна при инсомнии нефармакологическими и фармакологическими методами сопровождается уменьшением провоспалительных изменений. Применение препаратов мелатонина при нарушениях сна в контексте иммунной защиты представляется перспективным в связи с наличием у него антиоксидантного и иммуномодулирующего эффектов.

Публикация подготовлена при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн».

The work is supported by CJSC «Canonpharma production».

¹ Соннован (Sonnovan). Инструкция по применению, состав, аналоги препарата, дозировки, побочные действия [Internet]. Ссылка активна на 25.06.20. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325–1380. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2018>
2. Будчанов Ю.И. *Гормоны и медиаторы иммунной системы. Регуляция иммунного ответа*. Учебно-методическое пособие по общей иммунологии. Тверь: Тверская ГМА; 2008. Budchanov Ju.I. *Gormony i mediatory immunoj sistemy. Reguljacija immunogo otveta*. Uchebno-metodicheskoe posobie po obshhej immunologii. Tver': Tverskaja GMA; 2008. (In Russ.).
3. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *J Immunol*. 1997 May;158(9):4454–4464.
4. Ruiz FS, Andersen ML, Guindalini C, Araujo LP, Lopes JD, Tufik S. Sleep influences the immune response and the rejection process alters sleep pattern: Evidence from a skin allograft model in mice. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2017;61:274–288. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.027>

5. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1996 Apr;10(5):643-653. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.5.8621064>
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Издательство Фолиант; 2008. Ketlinskij SA, Simbirev AS. *Citokiny*. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo Foliant; 2008. (In Russ.).
7. Dimitrov S, Lange T, Tiekens S, Fehm HL, Born J. Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain Behav Immun*. 2004 Jul;18(4):341-348. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2003.08.004>
8. Axelsson J, Rehman J, Akerstedt T, Ekman R, Miller GE, Höglund CO, Höglund CO, Lekander M. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/T helper 2 balance in humans. *PLoS One*. 2013;8(12):e82291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082291>
9. Smagula SF, Stone KL, Redline S, Ancoli-Israel S, Barrett-Connor E, Lane NE, Orwoll ES, Cauley JA. Actigraphy- and Polysomnography-Measured Sleep Disturbances, Inflammation, and Mortality Among Older Men. *Psychosom Med*. 2016;78(6):686-696. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000312>
10. Hall MH, Smagula SF, Boudreau RM, Ayonayon HN, Goldman SE, Harris TB, Naydeck BL, Rubin SM, Samuelsson L, Satterfield S, Stone KL, Visser M, Newman AB. Association between sleep duration and mortality is mediated by markers of inflammation and health in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Sleep*. 2015 Feb;38(2):189-195. <https://doi.org/10.5665/sleep.4394>
11. de Heredia FP, Garaulet M, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Wärnberg J, Androustos O, Michels N, Breidenassel C, Cuenca-García M, Huybrechts I, Gottrand F, Ferrari M, Santaliestra-Pasías AM, Kafatos A, Molnár D, Sjöström M, Widhalm K, Moreno LA, Marcos A. Self-reported sleep duration, white blood cell counts and cytokine profiles in European adolescents: the HELENA study. *Sleep Med*. 2014 Oct;15(10):1251-1258. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.04.010>
12. Shakhkar K, Valdimarsdottir HB, Guevarra JS, Bovbjerg DH. Sleep, fatigue, and NK cell activity in healthy volunteers: significant relationships revealed by within subject analyses. *Brain Behav Immun*. 2007 Feb;21(2):180-184. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.06.002>
13. Jackowska M, Hamer M, Carvalho LA, Erusalimsky JD, Butcher L, Step-toe A. Short Sleep Duration Is Associated with Shorter Telomere Length in Healthy Men: Findings from the Whitehall II Cohort Study. *PLoS One*. 2012;7(10):1-4. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047292>
14. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep*. 2012 Jan;35(1):97-101. <https://doi.org/10.5665/sleep.1594>
15. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):62-67. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.505>
16. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. *Sleep*. 2015;38(9):1353-1359. <https://doi.org/10.5665/sleep.4968>
17. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *J Am Med Assoc*. 2002;288(12):1471-1472. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1471-a>
18. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, Marsland AL. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep*. 2012 Aug;35(8):1063-1069. <https://doi.org/10.5665/sleep.1990>
19. Besedovsky L, Ngo HVV, Dimitrov S, Gassenmaier C, Lehmann R, Born J. Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. *Nat Commun [Internet]*. 2017;8(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02170-3>
20. Chennaoui M, Arnal PJ, Drogou C, Leger D, Sauvet F, Gomez-Merino D. Leukocyte Expression of Type 1 and Type 2 Purinergic Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines during Total Sleep Deprivation and/or Sleep Extension in Healthy Subjects. *Front Neurosci*. 2017;11:240. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00240>
21. Haack M, Serrador J, Cohen D, Simpson N, Meier-Ewert H, Mullington JM. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study. *J Sleep Res*. 2013 Jun;22(3):295-304. <https://doi.org/10.1111/jsr.12011>
22. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, Fang J, Sarrigiannidis A, Chrousos GP. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol — Endocrinol Metab*. 2007;292(1):253-261. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00651.2005>
23. Donners AAMT, Tromp MDP, Garssen J, Roth T, Verster JC. Perceived Immune Status and Sleep: A Survey among Dutch Students. *Sleep Disord*. 2015;2015:1-5. <https://doi.org/10.1155/2015/721607>
24. Полуэктов МГ. *Диагностика и лечение расстройств сна*. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2017. Polujektoy MG. *Diagnostika i lechenie rasstroystv sna*. 2-e izd. Moskva: MEDpress-inform; 2017. (In Russ.).
25. Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, Song KS. Is Insomnia a Risk Factor for Decreased Influenza Vaccine Response? *Behav Sleep Med*. 2017;15(4):270-287. <https://doi.org/10.1080/15402002.2015.1126596>
26. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Breen EC, Witaranta T, Yokomizo M, Lavretsky H, Carroll JE, Motivala SJ, Bootzin R, Nicassio P. Cognitive behavioral therapy vs. Tai Chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. *Sleep*. 2014 Sep;37(9):1543-1552. <https://doi.org/10.5665/sleep.4008>
27. 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. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
28. 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>
29. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, Gringras P, Krystal A, Nutt D, Selsick H, Sharpley A. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol*. 2019;33(8):923-947. <https://doi.org/10.1177/0269881119855343>
30. Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med*. 2004 Jan;116(2):91-95. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.017>
31. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):6-11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>
32. Shimizu N, Nozawa M, Sugimoto K, Yamamoto Y, Minami T, Hayashi T, Yoshimura K, Ishii T, Uemura H. Therapeutic efficacy and anti-inflammatory effect of ramelteon in patients with insomnia associated with lower urinary tract symptoms. *Res Reports Urol*. 2013;5:113-139. <https://doi.org/10.2147/RRU.S44502>
33. Zarezadeh M, Khorshidi M, Emami M, Janmohammadi P, Kord-varkaneh H, Mousavi SM, Mohammed SH, Saedisomeolia A, Alizadeh S. Melatonin supplementation and pro-inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur J Nutr [Internet]*. 2019;2019:0123456789. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02123-0>
34. Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, Yu Z, Zhang W, Zhong Q, Zheng X, Sang L, Jiang L, Zhang J, Xiong W, Liu J, Chen D. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care [Internet]*. 2020;10(1):1-24. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>

Поступила 19.08.2020

Received 19.08.2020

Принята к печати 04.09.2020

Accepted 04.09.2020

Время как одно из измерений сознания. Субъективное время в бодрствовании и разных фазах сна

© Ю.В. УКРАИНЦЕВА, К.М. ЛЕВКОВИЧ, М.О. ШИЛОВ

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

Резюме

В обзоре представлены результаты исследований, посвященных проблеме субъективного переживания времени в бодрствовании и сне. Обсуждаются адаптационное значение чувства времени и его роль в когнитивных процессах человека. Приводятся данные об известных в настоящее время нейрофизиологических механизмах, лежащих в основе восприятия порядка следования во времени, оценки и отмеривания временных интервалов. Анализируется сходство и различие восприятия времени в бодрствовании и разных фазах сна.

Ключевые слова: время, бодрствование, сон, парадоксальная фаза, ортодоксальная фаза.

Информация об авторах:

Украинцева Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3717-1271>; e-mail: ukraintseva@yandex.ru

Левкович К.М. — <https://orcid.org/0000-0002-1016-2703>

Шиллов М.О. — <https://orcid.org/0000-0002-1653-6024>

Автор, ответственный за переписку: Украинцева Юлия Валерьевна — e-mail: ukraintseva@yandex.ru

Как цитировать:

Украинцева Ю.В., Левкович К.М., Шиллов М.О. Время как одно из измерений сознания. Субъективное время в бодрствовании и разных фазах сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):13–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009213>

Time as a dimension of consciousness. Subjective passage of time during wakefulness, REM, and NREM sleep

© YU.V. UKRAINTSEVA, K.M. LIAUKOVICH, M.O. SHILOV

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Science, Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

In this paper, the authors review experimental data on the ability to perceive the passage of time during wakefulness and sleep. The evolutionary significance of the sense of time and its role in cognitive functions is discussed. Recent findings on neural mechanisms underlying perception and estimation of time as well as temporal order judgments are described. Similarities and differences of the awareness of time in wakefulness, REM, and NREM sleep are analyzed.

Keywords: time, wakefulness, sleep, REM sleep, NREM sleep.

Information about authors:

Ukrainseva Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3717-1271>; e-mail: ukraintseva@yandex.ru

Liaukovich K.M. — <https://orcid.org/0000-0002-1016-2703>

Shilov M.O. — <https://orcid.org/0000-0002-1653-6024>

Corresponding author: Ukrainseva Yu.V. — e-mail: ukraintseva@yandex.ru

To cite this article:

Ukrainseva YuV, Liaukovich KM, Shilov MO. Time as a dimension of consciousness. Subjective passage of time during wakefulness, REM, and NREM sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):13–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009213>

Переживание течения времени и его оценка имеют важное значение для выживания. Мы осознаем длительность происходящих событий, можем отмерять секунды, часы и дни, умеем также запоминать и создавать сложные

временные образы, такие как музыка и речь. Наш мозг позволяет нам совершать мысленные путешествия во времени — вспоминать прошлое и предсказывать будущее. Чувство времени не покидает нас даже во сне. Однако субъек-

тивное течение времени зависит от множества факторов: от контекста [1, 2], физических параметров стимула [3—5], состояния человека [6, 7]. Поэтому даже в бодрствовании наше переживание времени может сильно расходиться с объективными показателями, еще сильнее оно искажается во сне [8, 9].

Теории внутренних часов

В настоящее время хорошо изучены внутренние механизмы, отсчитывающие суточные ритмы. Такие механизмы осциллируют в 24-часовом ритме, и они есть в большинстве клеток нашего тела [10]. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса отвечает за то, чтобы эти часы работали синхронно с суточными колебаниями освещенности [11]. Наши циркадные часы сообщают нам время суток, указывают, когда спать, а когда бодрствовать, однако они бесполезны для определения коротких интервалов времени — в пределах минут [12].

Одна из самых известных теорий — теория пейсмекера и аккумулятора — объясняет наше субъективное переживание времени пульсацией гипотетического пейсмекера, а также регистрацией этих пульсов неким внутренним аккумулятором [2, 13, 14]. При этом импульсы пейсмекера поступают через переключатель, контролируемый вниманием, в аккумулятор, которым может служить рабочая память, и накапливаются в нем для сравнения с эталонами, хранящимися в памяти. В соответствии с этой теорией удлинение индивидуальной минуты может быть связано с ускоренной генерацией пульсов [13]. С другой стороны, ее удлинение может быть связано и с лучшей регистрацией пульсов аккумулятором, например, вследствие привлечения внимания, ведь чем больше внимания человек обращает на время, тем медленнее оно течет в его сознании [15]. Укорочение индивидуальной минуты возможно из-за ослабления внимания и, как следствие, пропусков импульсов, т.е. единиц времени [13]. Однако внутренние часы, предназначенные для отмеривания коротких интервалов времени, так и не были найдены.

Точка зрения на механизм восприятия времени, отличная от изложенной выше, заключается в том, что переживание времени может быть результатом сенсорной и когнитивной активности человека. Субъективно оцениваемая длительность зависит от количества информации, которое за этот период было воспринято или переработано человеком. Чем больше объем соответствующей информации, тем большим кажется человеку отрезок времени, в течение которого происходил процесс получения и обработки этой информации [16].

Еще одна теория — модель сети, зависящей от состояния (The state-dependent network model), — постулирует, что в качестве хронометра может выступать смена состояний нейронных сетей, вызываемая обработкой сенсорных сигналов [17]. В соответствии с этой теорией время задается естественной динамикой нервных процессов внутри этой сети. При этом анализ временных характеристик событий обеспечивается взаимодействием между входящими стимулами и внутренней динамикой состояний нервной сети: ее текущей активностью и синаптической пластичностью, которую можно рассматривать как «память» о предыдущих состояниях.

Теория эффективности кодирования (The coding efficiency theory) предполагает, что субъективное переживание

времени зависит от когнитивного и эмоционального вклада в текущую деятельность [18]. Соответственно восприятие времени зависит от величины нервного ответа, связанного с анализом стимула. Например, повторяющиеся стимулы с высокой предсказуемостью появления кодируются более эффективно, т.е. с меньшими энергетическими затратами, так как вызывают менее интенсивную нейронную активность и поэтому воспринимаются как более короткие. Восприятие нового раздражителя в противоположность этому вызывает более высокоамплитудный ответ, что приводит к завышению оценки его длительности.

Итак, у нас нет органа чувств для восприятия времени и нет рецепторов времени. Поэтому чувство времени не является истинным чувством, как зрение или слух, а создается нашим мозгом. Так что же определяет изменения течения субъективного времени, например, хорошо известное переживание замедления времени в экстремальных ситуациях? Большинство исследований подтверждает, что люди обычно переоценивают длительность угрожающих или экстраординарных событий, что можно интерпретировать как замедление субъективного времени [19—22]. Вероятно, этот эффект может объясняться тем, что в критической ситуации мозг начинает работать в ускоренном режиме либо гормоны стресса могут усилить и сконцентрировать наше внимание [20]. Альтернативное объяснение эффекта замедления времени заключается в том, что в стрессовой ситуации может повышаться наша способность к запоминанию, в итоге воспоминания оказываются подробнее и ярче обычного, и в ретроспективе кажется, что все происходило в замедленном темпе [23—25].

Но, с другой стороны, мы переживаем замедление времени вплоть до его полной остановки и в скучных ситуациях, например таких как длительное ожидание [26]. И, наоборот, время, насыщенное разнообразными и интересными событиями, в текущий момент кажется очень кратким, но растягивается, когда мы о нем вспоминаем [27]. По-видимому, это противоречие можно объяснить, если допустить, что существуют разные механизмы для оценивания прошедшего периода времени и отмеривания текущего временного интервала. Следовательно, проблему оценивания времени следует рассматривать в двух вариантах: проспективном — определение длительности интервала времени от настоящего к будущему; ретроспективным — определение длительности интервала от какого-то момента в прошлом до настоящего времени [28]. Определение проспективного времени — реальная задача отсчета времени, в которой мозг опирается на работу своих часовых механизмов. Напротив, определение ретроспективного времени в целом не имеет отношения к отсчету времени: это попытка оценки длительности прошедшего интервала времени путем восстановления сохранившихся в памяти событий. Следовательно, ретроспективные суждения зависят от консолидации следов памяти — их количества или плотности [2, 28].

Восприятие порядка следования во времени

Хорошо известно, что в гиппокампе имеются клетки места, которые позволяют нам запоминать перемещения в пространстве. Например, можно наблюдать, как по мере перемещения животного в пространстве в определенных точках его мозга активируются совершенно определенные нейроны гиппокампа, по сути картируя пройденный путь [29].

Оказалось, что перемещения во времени кодируются сходным образом: помимо клеток места, в гиппокампе можно обнаружить клетки времени, которые отмечают перемещение животного во времени, например по интервалу ожидания. В частности, когда у животного вырабатывали условный рефлекс, и между двумя поведенческими актами требовалось определенное время выждать, то по мере перемещения по этому периоду ожидания последовательно активировались определенные нейроны [30]. Причем при каждом выполнении условного рефлекса порядок активации этих клеток точно воспроизводился. Следовательно, нейроны времени в гиппокампе последовательно разряжаются именно в определенные моменты временных интервалов. В итоге формируются цепочки последовательно разряжающихся нейронов, которые кодируют период ожидания.

Далее было показано, что специфический паттерн активности клеток времени зависит от перемещений животного в пространстве [31]. Следовательно, большинство нейронов гиппокампа кодируют и пространственные, и временные аспекты поведения, являясь, таким образом, одновременно и клетками места, и клетками времени. При этом временная структура поведения кодируется также естественно и в соответствии с теми же принципами, что и пространственная. В итоге и та, и другая хранятся в памяти в виде цепочек последовательно разряжающихся нейронов, которые описывают и время, и пространство, поскольку не только определяют, сколько времени прошло от начала временного интервала, но и какое действие должно последовать по его окончании [32]. Предполагается, что при обучении активность каждого нейрона такой цепочки ассоциируется с уникальным состоянием коры головного мозга, которое было вызвано уникальным моментом потока событий, проходящего через наше сознание [33]. По мере повторения одного и того же поведения или переживания связи между нейронами гиппокампа, заставляющие их разряжаться, последовательно усиливаются [34].

Однако самое интересное то, что, как показывают данные некоторых работ, еще до обучения в гиппокампе обнаруживаются цепочки таких последовательно активирующихся нейронов, которые в дальнейшем, по мере обучения, ассоциируются с определенным поведением [35, 36]. Следовательно, в гиппокампе изначально существуют готовые временные матрицы — цепочки нейронов с последовательными связями — для записи субъективного опыта. Что наводит на мысль о том, что наш мозг устроен так, чтобы воспринимать этот мир во времени. Вероятно, поэтому нам свойственно воспринимать и запоминать события нашей жизни в порядке их следования, не совершая при этом умственного усилия для того, чтобы определить, что случилось раньше, а что — позже, по крайней мере, если мы находимся в бодрствующем состоянии сознания.

Следует заметить, что в когнитивной науке время — это, как правило, еще одна перцептивная характеристика стимула либо деятельности, анализируемая при необходимости в различных связанных со временем задачах — таких, в которых имеет значение порядок следования стимулов, скорость, оценивание продолжительности временных интервалов. Тем не менее при желании от этой переменной можно и абстрагироваться, поскольку в этой дисциплине время рассматривается всего лишь как одно из свойств

стимула [37]. Однако в философской феноменологии время является основой каждого аспекта сознания, общей для большинства или всех сознательных переживаний [38]. Время — центральная проблема в трудах Эдмунда Гуссерля (E. Husserl) [39], в соответствии с которыми сознание непостижимо без времени. Восприятие времени — не просто еще один вид восприятия среди других, как восприятие цвета или тембра звука. Для Гуссерля время — структурный элемент всех сознательных переживаний. И открытие клеток времени подтверждает точку зрения Гуссерля и его последователей.

Наше свойство воспринимать события в порядке следования выявляется не только на уровне гиппокампа, постоянное сопоставление настоящего момента с прошедшим — это принцип работы нашего мозга [40], он прослеживается и на уровне нейронных сетей [41], и на уровне отдельных нейронов [42]. Поэтому, хотя законы физики дают основания полагать, что прошлое, настоящее и будущее существуют на равных основаниях, а наше ощущение течения времени — всего лишь иллюзия [43, 44], нам трудно с ними согласиться. Эта концепция — этернализм — не передает наших ощущений, например исключительности настоящего момента времени или необратимости хода времени. Поэтому на интуитивном уровне нам ближе презентизм [45], в соответствии с которым реально только настоящее, а каждый момент нашей жизни, переходящий в прошлое, перестает существовать; будущее тоже не существует, но наши решения и поступки способны его формировать.

По-видимому, ощущение течения времени являлось для наших предков важной эволюционной адаптацией, поскольку отражает наиболее значимую для нас характеристику внешнего мира — его изменчивость. А значит, без него было бы невозможно развитие способности прогнозировать будущее.

Прогностическое кодирование

Основная задача головного мозга — обеспечить нам наилучшее приспособление к постоянно меняющемуся миру. Для этого он выявляет причины изменений, происходящих во внешней среде, запоминает взаимосвязи между причинами и следствиями и пытается предвосхищать изменения. Но поскольку информация, поступающая на наши органы чувств, не полна, мозгу приходится постоянно достраивать картину мира. Поэтому предсказания являются неотъемлемой частью восприятия. Например, мы воспринимаем целостный образ объекта, несмотря на то что какие-то его части скрыты в данный момент от нашего взора, или экстраполируем движение объекта, вышедшего за пределы нашего поля зрения. В итоге восприятие является процессом генерации и проверки научных гипотез. На этом представлении основана теория прогностического кодирования [40, 46], объясняющая базовые принципы нашего восприятия.

Основная идея этой теории заключается в том, что головной мозг создает внутреннюю модель внешнего мира, которая обладает свойством предсказания, с каким стимулом мы столкнемся в следующий момент времени. И если он будет отличаться от ожидаемого, внутренняя модель корректируется для того, чтобы минимизировать ошибку предсказания и увеличить точность определения последующих стимулов [40]. В итоге в каждый момент наш мозг генерирует представление о том, что мы собираемся увидеть, услышать, потрогать, понюхать и попробовать на вкус. Ра-

бота наших сенсорных систем заключается не столько в кодировании, сколько в проверке наших предсказаний и детекции ошибок, если эти предсказания оказались неверны. Таким образом, прогностическое кодирование представляет собой модель принятия перцептивных решений — основных механизмов адаптивного взаимодействия с внешним миром [47]. В этом смысле точность предсказаний не имеет большого значения, так как гораздо важнее быстро обнаружить присутствие опасного хищника, чем получить подробное представление о его точной форме и окраске [48].

Сенсорное кодирование, осуществляемое мозгом, можно в связи с этим рассматривать с точки зрения минимизации энергетических затрат. Мозг не фиксирует все происходящее вокруг, а в каждый момент времени кодирует образ наиболее вероятного события, исходя из предыдущего опыта, и мобилизуется, когда происходят изменения [40]. Поэтому регистрируемые в процессе восприятия нервные импульсы отражают не столько характеристики единичного стимула в дискретный момент времени, сколько различия между двумя (или более) дискретными моментами времени, ассоциированными с данным стимулом (или несколькими стимулами).

И, действительно, если проанализировать вызванную активность головного мозга, то мы увидим, что по мере повторения стимула реакции на него уменьшаются, а наиболее высокая амплитуда вызванных ответов возникает на изменение стимулов или появление неожиданных [49, 50]. В частности, это проявляется в хорошо известных компонентах вызванных потенциалов мозга (P300) [51] и негативности рассогласования [52].

Негативность рассогласования, имеющая латентность 90—175 мс, является результатом сличения текущего сигнала с образами предшествующих стимулов, хранящихся в сенсорной памяти, и отражает неосознанную реакцию мозга на новый или неожиданный стимул [53]. Было обнаружено [54], что амплитуда этого компонента увеличивается как обратная функция вероятности стимула, т.е. чем менее предсказуемым является стимул, тем больше измеренный отклик (тем больше ошибка прогнозирования). Интересно, что негативность рассогласования регистрируется не только в бодрствовании, но и во сне [41], а также у пациентов с минимальным уровнем сознания [55, 56].

Еще один компонент, связанный с детекцией ошибки прогноза, — это волна P300. Это более поздний компонент, чем негативность рассогласования, его латентность составляет 300 мс. Если негативность рассогласования отражает результат выявления простых (физические или сенсорные) изменений стимула, то P300 предполагает участие долговременной памяти и лимбических структур [57—60] и является реакцией на изменение субъективной значимости стимула [51]. Исследования, в которых использовались различные парадигмы с сенсорной маскировкой, флюктуациями внимания и манипуляциями с интенсивностью стимулов, показали, что P300, а именно ее более поздняя составляющая P3b, является надежным коррелятом осознанного восприятия [61, 62].

Было показано, что амплитуда компонента P300 коррелирует с увеличением субъективной длительности неожиданного стимула [63]. Следовательно, неожиданное событие вызывает усиленный нейронный ответ, который изменяет наше восприятие времени. По-видимому, в основе этого эффекта лежит повышение активности мозга, поскольку было выявлено, что P300, а именно ее поздний

компонент P3b, сопряжен с физическим усилением активности голубого пятна, и, как следствие, увеличением высвобождения норадреналина [64, 65]. В соответствии с теорией эффективности кодирования [18] выброс норадреналина может приводить к увеличению объема воспринятой информации и тем самым способствовать иллюзии замедления времени. Таким образом, амплитуда P300 является показателем нелинейного усиления корковой активности в распространенных нейронных сетях — может использоваться для прогнозирования того, будет ли продолжительность события переоценена или нет.

Поскольку выявление причинно-следственных связей и прогнозирование необходимы для нашего выживания, механизмы, реализующие эти функции, можно проследить уже на самом базовом уровне мозга — уровне отдельных нейронов и синапсов. В частности, один из нервных механизмов обучения — кратковременная синаптическая пластичность — заключается в том, что эффективность передачи сигнала в синапсе меняется после каждого спайка и зависит от характера активности пре- и постсинаптического нейрона [42]. Эти изменения сохраняются от десятков миллисекунд до нескольких секунд и могут являться одним из механизмов установления причинно-следственных связей [66—68]. Следовательно, так же, как сила синапса в любой момент времени содержит информацию о его предыдущей активности, и ответ целой нейронной сети определяется ее памятью о предыдущих состояниях.

Субъективное течение времени во сне

Таким образом, центральная особенность нашего сознания, или, по крайней мере, бодрствующего сознания, — это организация субъективного опыта во времени. Хотя наш бодрствующий опыт обычно касается внешнего мира, но мы продолжаем быть в сознании, даже погружаясь в собственные мысли, а также когда спим и видим сновидения. Сознание отсутствует только во время глубокого сна без сновидений, когда в соответствии с нашими собственными ощущениями все пропадает и мы ничего не ощущаем. Во время парадоксальной, или «быстрой», фазы сна нам снятся особенно яркие и причудливые сновидения. Иногда за мгновения сновидец переживает множество событий и впечатлений, что вызывает ощущение компрессии времени, и даже его инверсии [69—71]. Возможно ли, что некие нейрофизиологические характеристики фазы быстрого сна определяют особенное течение времени в этом состоянии сознания? Или это иллюзия? По-видимому, на этот вопрос трудно ответить, поскольку основная проблема области исследования сновидений — это временной разрыв между состоянием сна, в котором переживались сновидения, и состоянием бодрствования после пробуждения, в котором дается отчет о сновидении [70], соответственно неизвестно, в каком именно состоянии генерируется содержание сновидений. Возможно, как утверждал З. Фрейд, во сне отсутствует чувство времени [72], а упорядоченность во времени сновидение приобретает по мере того, как при пробуждении оно достигает сознания [73].

Впрочем, какие-то механизмы отсчета времени продолжают работать и во время сна. В частности, это подтверждается хорошо известной способностью многих людей к произвольному пробуждению без будильника в заранее установленный момент [74—76]. Помимо этого, спящий головной мозг продолжает реагировать на внешние сигналы [77]. Более того, хотя эти реакции ограничиваются де-

текцией простых, сенсорных изменений сигналов, но даже в самой глубокой, третьей, стадии сна мозг способен осуществлять прогностическое кодирование, реагируя на изменения физических характеристик стимулов появлением в вызванном ответе негативности рассогласования [78]. Поэтому можно заключить, что кодирование порядка следования во времени может иметь место и во сне, однако существует проблема консолидации следов памяти, поскольку если имплицитное обучение возможно во время сна [79, 80], то запоминание декларативной информации спящим мозгом, по-видимому, невозможно [81, 82]. К сожалению, до сих пор не проводились систематические исследования влияния уровня бодрствования на кодирование порядка следования событий во времени, в связи с чем эта проблема требует дальнейшего изучения.

Значительно больше известно о влиянии сна на оценку длительности временных интервалов. Неоднократно было показано, что субъективная длительность периода сна может существенно отличаться от реальной, причем ее искажения зависят от ряда факторов: давления сна, его продолжительности, архитектуры и даже циркадной фазы [8, 83–86]. Например, хорошо известно, что если период сна содержал только ортодоксальную фазу и не был глубоким, т.е. регистрировалась только вторая стадия сна, то проснувшись, люди не только недооценивают длительность сна, но часто отрицают и сам факт засыпания [84, 87]. Известно также, что субъективная длительность сна зависит от его качества: в частности, больные инсомнией, как правило, недооценивают длительность прошедшего сна и переоценивают периоды ночного бодрствования, когда заснуть не удавалось [9].

Также и две фазы сна (ортодоксальная и парадоксальная) оказывают разнонаправленное влияние на субъективную оценку длительности времени, проведенного во сне [8, 86]. В.П. Данилин и Л.П. Латаш [8, 88] исследовали связь между субъективной и реальной длительностью сна, а также влияние его архитектуры на оценку прошедшего периода сна. Добровольцев 5–7 раз будили на протяжении ночи и просили оценить длительность периода сна, предшествовавшего пробуждению. Пробуждения производились либо из быстрой фазы после длинных периодов сна, включавших в себя почти заверченный цикл сна, либо после коротких периодов, включавших только фрагменты циклов: с пробуждением из дельта-сна без включений быстрой фазы; и с пробуждением из быстрого сна без глубокого сна, эти периоды начинались после пробуждения из дельта-сна и повторного засыпания, после которого следовал парадоксальный сон.

Оказалось, что для периодов, содержащих части цикла с наличием быстрой фазы, средняя «оценка часа» была выше, чем для длинных периодов, включавших почти полные циклы сна. При этом средняя оценка часа для фрагментов цикла без быстрого сна была наименьшей, меньше и чем для длинных периодов, и чем для фрагментов с быстрой фазой.

Формирование субъективной оценки временной протяженности в бодрствовании обычно связывают с интенсивностью сенсорной и когнитивной деятельности человека [16]. С этой точки зрения быстрая фаза, как сопровождающаяся более яркими и насыщенными событиями сновидениями, и должна восприниматься как субъективно более длительная. Однако оказалось, что субъективная оценка длительности зависела также от времени ночи: ближе к утру

оценка длительности фрагментов с парадоксальным сном уменьшалась, а в утренних циклах с самыми продолжительными парадоксальными эпизодами и с наибольшей представленностью сновидений была низкой. Вследствие чего авторы сделали вывод, что высокая оценка часа не может определяться какими-то универсальными свойствами быстрой фазы, связанными с продукцией в этой фазе сна осознаваемой психической активности. Не удалось также выявить зависимости оценок длительности периодов сна от наличия или отсутствия отчетов о сновидениях.

Что же определяет различия в оценке длительности периодов сна с различной архитектурой? Значительное увеличение субъективной оценки часа в случаях заверченных циклов сна по сравнению с пробуждениями из дельта-сна может быть поставлено в связь с появлением некоторого чувства «выспанности» после завершения цикла сна. Однако данные об уменьшении оценок длительности цикла сна от вечера к утру, когда можно думать о нарастающем чувстве насыщения сном, говорят о более сложных отношениях. Эти результаты позволяют предположить неравномерный ход отсчета субъективного времени в цикле сна. Если в дельта-сне такой отсчет замедляется, то в последующем парадоксальном сне он резко ускоряется, как бы компенсируя пропущенное время. Это ускорение отсчета времени, по-видимому, не является внутренним свойством быстрой фазы, так как редуцировано в утренних циклах сна, где ее представленность выше. Авторы считают, что полученные ими результаты свидетельствуют о том, что в быстром сне происходит своего рода «доработка» неосознаваемой мозговой активности, имевшей место в дельта-сне, с переводом ее в форму, которая может явиться основой субъективного отсчета времени. Интересно, что если после пробуждения из дельта-сна последующее засыпание приводило к продолжению прерванного цикла сна, а не к возникновению нового, то именно в этих заключительных частях цикла сна переоценка временной протяженности была наибольшей. Таким образом, во время парадоксальной фазы первых трех циклов сна имеет место сжатое во времени завершение процессов, запущенных в предшествующем дельта-сне, своего рода «оформление» его результатов, приводящее к восстановлению адекватной оценки длительности всего цикла сна, иногда даже с переоценкой последней [8, 88, 89].

Интересно, что этот вывод был сформулирован в работах Л.П. Латаша и В.П. Данилина уже в 70-е годы прошлого века. Хотя только относительно недавно были изучены нейронные процессы, которые могут лежать в основе такого неравномерного течения субъективного времени во сне. В частности, это процессы, отвечающие за гомеостатическую регуляцию эффективности синапсов и консолидацию памяти [90–92], которые, по-видимому, имеют различную представленность в двух фазах сна [93]. Так, динамика активности нейронных сетей коры головного мозга и гиппокампа демонстрирует неравномерный характер во время ортодоксальной и парадоксальной фаз сна: в частности, частота разрядов нейронов гиппокампа постепенно нарастает во время эпизодов ортодоксального сна и резко снижается во время последующих периодов быстрого сна, в итоге приводя в конце ночи к общему снижению частоты по сравнению с предшествующим бодрствованием [93, 94]. На основе этих наблюдений было выдвинуто предположение, что гомеостатические изменения синапсов инициируются во время ортодоксального сна и реализуются во вре-

мя последующего парадоксального эпизода [93]. Также оно может косвенно подтверждаться наблюдениями о том, что количество переходов от ортодоксальной к парадоксальной фазе положительно коррелирует с результатами тестов на память [95]. По-видимому, без последующего парадоксального сна какие-то процессы, происходившие в дельта-сне и, предположительно, связанные с консолидацией памяти, не являются завершенными. Вероятно, этой незавершенностью могут также объясняться эффекты инерции сна, которые наиболее выражены, если человек был разбужен во время дельта-сна [96].

S. Arltake и соавт. [86] провели в 2004 г. исследование, аналогичное работе В.П. Данилина и Л.П. Латаша [8]. Отличие заключалось только в том, что в течение ночи испытуемых будили 6 раз ровно через каждые 90 мин независимо от текущей архитектуры сна. В результате отношение субъективного восприятия времени к фактическому интервалу значительно снизилось с 1-го по 6-е испытание, что хорошо согласуется с результатами работы наших соотечественников [8]. Исследователи также показали, что процент самого глубокого сна, или дельта-сна, в оцениваемом периоде положительно коррелировал с субъективной длительностью, а процент парадоксального сна — отрицательно. Авторы объясняют свои результаты влиянием уровня корковой активации на оценку времени: предшествующий длительный глубокий сон и связанная с ним деактивация коры приводят к переоценке прошедшего периода сна, а относительная активация коры в парадоксальном сне связана с его недооценкой [86].

Чтобы оценить влияние циркадных ритмов на переживание времени во сне эта же команда исследователей в 2009 г. провела работу сходного экспериментального дизайна, в которой сравнивали субъективную длительность 90-минутных периодов 9-часового ночного сна с 90-минутными периодами дневного сна произвольной длительности [97]. В результате авторы обнаружили, что в начале как ночного, так и дневного сна длительность оценивавшихся интервалов была завышена по сравнению с фактической, при этом она постепенно уменьшалась к концу сна. Положительная корреляция между количеством дельта-сна и субъективной длительностью наблюдалась в периоды как ночного, так и дневного сна, несмотря на то, что эти два периода сна были расположены в циркадной противофазе. В этом эксперименте во время как дневного, так и ночного сна испытуемые показали схожие оценки времени, что свидетельствует о том, что циркадная система не оказывает существенного влияния на восприятие времени во время сна.

Однако этот же коллектив авторов в работе 2010 г. [85], в которой циркадные влияния на оценку времени исследовались в коротких циклах (40-минутный сон/80-минутное бодрствование), 14 раз повторявшихся в течение 28 ч, получил противоположные результаты. Субъективная переоценка периода сна положительно коррелировала с количеством быстрого сна и отрицательно — глубокого сна. При этом наблюдались значительные суточные колебания как доли этих стадий сна, так и разности между субъективной и реальной длительностями: наименьшие переоценки либо недооценки имели место в начале ночи, около 23:00—24:00, когда и количество быстрого сна было наименьшим, а наибольшие переоценки длительности и максимальное количество быстрого сна наблюдались около 6:00 утра.

К сожалению, в этих трех работах авторы указали только общее содержание отдельных стадий сна в оце-

нивавшихся периодах, но не привели ни стадию пробуждения, ни описание их архитектуры (наличие переходов между ортодоксальной и парадоксальной фазами, а также когда эти переходы происходили — ближе к началу или концу периода). Однако можно предположить, что в исследованиях 2004 и 2009 гг. 90-минутные периоды включали полные или почти полные циклы сна. Поэтому выявленные закономерности вполне соответствовали данным В.П. Данилина и Л.П. Латаша [8], полученным для длинных периодов, в которые вошли и дельта-сон, и последующее начало парадоксального сна. Однако в экспериментах 2010 г. пробуждения производились через 40 мин после выключения света, поэтому периоды сна в среднем продолжались около 30 мин, были, по-видимому, гетерогенны по своей архитектуре и не всегда содержали заверченный период дельта-сна с переходом к быстрой фазе. Поэтому данные о переоценке периодов с большим процентом парадоксального сна можно поставить в соответствие с результатами В.П. Данилина и Л.П. Латаша [8] относительно периодов, в которых после периода дельта-сна следовали парадоксальный сон и характерное для этого состояния усиление процессов, связанных с завершением или фиксацией перестроек, происходивших в глубоком сне, вероятно, отражающих консолидацию памяти.

Изложенное выше позволяет заключить, что и в отмеривании, и в оценке временных интервалов, занятых сном, прослеживаются те же закономерности, которые были получены для периодов бодрствования. Ретроспективная оценка, вероятно, тоже связана с фиксацией следов памяти и зависит от интенсивности процессов, ее обеспечивающих. Несмотря на то что во сне обработка информации идет оффлайн и не осознается субъектом, мы так же, как и в бодрствовании [16], воспринимаем как более длительные те отрезки времени, в которые был переработан больший объем информации [8]. Отмеривание текущих временных интервалов, или проспективная оценка, вероятно, основывается на динамике активности нейронных сетей [98], которые могут выступать в роли таймера. По-видимому, эти или аналогичные процессы могут обеспечивать отмеривание времени и в спящем мозге, поскольку неоднократно было показано, что довольно точный отсчет времени возможен и во сне [75, 83, 99]. Эти процессы способны обеспечивать реализацию рефлекса на время [83] и довольно точный подъем в заранее заданный момент (в пределах 10 мин) [75, 99], причем такие пробуждения по «внутреннему будильнику» могут происходить во время любой стадии сна, в том числе в дельта-сне [75]. Сопоставление результатов исследований, в которых использовались проспективная [75, 99] и ретроспективная [8, 86] оценки периодов сна, наводит на мысль, что при определенной тренировке механизмы отмеривания времени во сне способны работать намного точнее, чем механизмы анализа прошедших интервалов.

Заключение

Анализ исследований, посвященных проблеме восприятия времени, позволяет заключить, что организация во времени — это универсальный аспект субъективного опыта человека. Умение выявлять временные связи между событиями необходимо для выживания в изменчивом мире, вероятно, поэтому временная асимметрия причины

и следствия закодирована в головном мозге на самом базовом уровне — уровне нейронов и синапсов. Поскольку чувство времени является важной эволюционной адаптацией, оно не исчезает даже во время глубокого сна. В отмеривании и оценке временных интервалов, занятых сном, в целом прослеживаются те же закономерности, которые были получены для периодов бодрствования. Ретроспективная оценка прошедших временных отрезков связана с фиксацией следов памяти и в разных фазах сна идет неравномерно, по-видимому, повторяя неравномерное течение процессов консолидации памяти. В основе отмеривания текущих периодов сна, вероятно, лежит динамика ак-

тивности нейронных сетей, которые могут выступать в роли таймера и обеспечивать подъем без будильника в заранее заданный момент.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (в рамках научного проекта РФФИ №19-313-90067 Аспиранты) и из средств государственного бюджета по госзаданию на 2019—2021 гг. (№г.р. АААА-А17-117092040004-0).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Block RA, Hancock PA, Zakay D. How cognitive load affects duration judgments: A meta-analytic review. *Acta Psychol (Amst)*. 2010;134(3):330-343. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.03.006>
- Zakay D, Block RA. Temporal Cognition. *Curr Dir Psychol Sci*. 1997;6(1):12-16. <https://doi.org/10.1111/1467-8721.ep11512604>
- Cai ZG, Wang R. Numerical Magnitude Affects Temporal Memories but Not Time Encoding. *PLoS One*. 2014;9(1):e83159. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083159>
- Chang AYC, Tzeng OJL, Hung DL, Wu DH. Big Time Is Not Always Long. *Psychol Sci*. 2011;22(12):1567-1573. <https://doi.org/10.1177/0956797611418837>
- Wearden JH, Edwards H, Fakhri M, Percival A. Why «sounds are judged longer than lights»: application of a model of the internal clock in humans. *Q J Exp Psychol B*. 1998;51(2):97-120. <https://doi.org/10.1080/713932672>
- Свидерская Н.Е. В поисках нейрофизиологических критериев измененных состояний сознания. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2002;52(5):517-530. Sviderskaya NE. In Search of Neurophysiological Criteria for Altered States of Consciousness. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2002;52(5):517-530. (In Russ.).
- Lake JI, LaBar KS, Meck WH. Emotional modulation of interval timing and time perception. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;64:403-420. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003>
- Данилин В.П., Латаш Л.П. Субъективная оценка длительности периодов сна: значение реального времени и представленности разных ЭЭГ-стадий. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 1979;29(3):502-509. Danilin VP, Latash LP. The Subjective Estimation of the Duration of Sleep Periods: the Value of Real Time and Representation of Different EEG-Stages. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1979;29(3):502-509. (In Russ.).
- Fichten CS, Creti L, Amsel R, Bailes S, Libman E. Time Estimation in Good and Poor Sleepers. *J Behav Med*. 2005;28(6):537-553. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-9021-8>
- Reddy P, Zehring WA, Wheeler DA, Pirrotta V, Hadfield C, Hall JC, Rosbash M. Molecular analysis of the period locus in *Drosophila melanogaster* and identification of a transcript involved in biological rhythms. *Cell*. 1984;38(3):701-710. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(84\)90265-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(84)90265-4)
- Colwell CS. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):553-569. <https://doi.org/10.1038/nrn3086>
- Lewis PA, Miall RC, Daan S, Kacelnik A. Interval timing in mice does not rely upon the circadian pacemaker. *Neurosci Lett*. 2003;348(3):131-134. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00521-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00521-4)
- Gibbon J, Church RM, Meck WH. Scalar Timing in Memory. *Ann NY Acad Sci*. 1984;423(1 Timing and Ti):52-77. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23417.x>
- Treisman M. Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the «internal clock». *Psychol Monogr Gen Appl*. 1963;77(13):1-31. <https://doi.org/10.1037/h0093864>
- Fraisse P. Perception and Estimation of Time. *Annu Rev Psychol*. 1984;35(1):1-36. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.35.1.1>
- van Wassenhove V. Minding time in an amodal representational space. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2009;364(1525):1815-1830. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0023>
- Buonomano DV, Maass W. State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(2):113-125. <https://doi.org/10.1038/nrn2558>
- Eagleman DM, Pariyadath V. Is subjective duration a signature of coding efficiency? *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2009;364(1525):1841-1851. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0026>
- Buckhout R, Fox P, Rabinowitz M. Estimating the duration of an earthquake: Some shaky field observations. *Bull Psychon Soc*. 1989;27(4):375-378. <https://doi.org/10.3758/BF03334633>
- Buckley R. Slow time perception can be learned. *Front Psychol*. 2014;5:209. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00209>
- Campbell LA, Bryant RA. How time flies: A study of novice skydivers. *Behav Res Ther*. 2007;45(6):1389-1392. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2006.05.011>
- Stetson C, Fiesta MP, Eagleman DM. Does Time Really Slow Down during a Frightening Event? *PLoS One*. 2007;2(12):e1295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001295>
- Arstila V. Time Slows Down during Accidents. *Front Psychol*. 2012;3:196. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00196>
- Cahill L, McGaugh JL. Modulation of memory storage. *Curr Opin Neurobiol*. 1996;6(2):237-242. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(96\)80078-X](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(96)80078-X)
- Schacter DL. Illusory memories: A cognitive neuroscience analysis. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(24):13527-13533. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13527>
- Matthews WJ, Meck WH. Temporal cognition: Connecting subjective time to perception, attention, and memory. *Psychol Bull*. 2016;142(8):865-907. <https://doi.org/10.1037/bul0000045>
- James W. *The Perception of Time*. In: *The Principles of Psychology*. New York: Henry Holt and Company; 1890.
- Hammond C. *Unlocking the Mysteries of Time Perception*. New York: HarperPerennial; 2013.
- O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Oxford University Press; 1978.
- MacDonald CJ, Lepage KQ, Eden UT, Eichenbaum H. Hippocampal «Time Cells» Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events. *Neuron*. 2011;71(4):737-749. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>
- Kraus BJ, Robinson RJ, White JA, Eichenbaum H, Hasselmo ME. Hippocampal «Time Cells»: Time versus Path Integration. *Neuron*. 2013;78(6):1090-1101. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.015>
- Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: a new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):732-744. <https://doi.org/10.1038/nrn3827>

33. Howard MW, Eichenbaum H. The hippocampus, time, and memory across scales. *J Exp Psychol Gen.* 2013;142(4):1211–1230. <https://doi.org/10.1037/a0033621>
34. Mehta MR, Quirk MC, Wilson MA. Experience-Dependent Asymmetric Shape of Hippocampal Receptive Fields. *Neuron.* 2000;25(3):707–715. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81072-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81072-7)
35. Cheng J, Ji D. Rigid firing sequences undermine spatial memory codes in a neurodegenerative mouse model. *Elife.* 2013;2:e00647. <https://doi.org/10.7554/eLife.00647>
36. Wallenstein GV, Hasselmo ME, Eichenbaum H. The hippocampus as an associator of discontiguous events. *Trends Neurosci.* 1998;21(8):317–323. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(97\)01220-4](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(97)01220-4)
37. Lloyd D. Neural correlates of temporality: Default mode variability and temporal awareness. *Conscious Cogn.* 2012;21(2):695–703. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.02.016>
38. Seth A. Explanatory Correlates of Consciousness: Theoretical and Computational Challenges. *Cognit Comput.* 2009;1(1):50–63. <https://doi.org/10.1007/s12559-009-9007-x>
39. Husserl E. *Zur Phänomenologie Des Inneren Zeitbewusstseins (1893–1917)*. Ed. Boehm R. Dordrecht: Springer Netherlands; 1969.
40. Friston K. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2005;360(1456):815–836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
41. Atienza M, Cantero JL, Dominguez-Marín E. Mismatch negativity (MMN): an objective measure of sensory memory and long-lasting memories during sleep. *Int J Psychophysiol.* 2002;46(3):215–225. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00113-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00113-7)
42. Abbott LF, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci.* 2000;3(S11):1178–1183. <https://doi.org/10.1038/81453>
43. Davies PCW. *About Time: Einstein's Unfinished Revolution*. New York: Simon & Schuster; 1996.
44. Weyl H. *Philosophy of Mathematics and Natural Science*. Princeton: Princeton University Press; 2009.
45. McKinnon N. Presentism and consciousness. *Australas J Philos.* 2003;81(3):305–323. <https://doi.org/10.1093/ajp/jag301>
46. Atal BS, Hanauer SL. Speech Analysis and Synthesis by Linear Prediction of the Speech Wave. *J Acoust Soc Am.* 1971;50(2B):637–655. <https://doi.org/10.1121/1.1912679>
47. Denham SL, Winkler I. Predictive coding in auditory perception: challenges and unresolved questions. *Eur J Neurosci.* 2017;December:1–10. <https://doi.org/10.1111/ejn.13802>
48. Brunswik E. *Perception and the Representative Design of Psychological Experiments*. 2nd ed. Berkeley: University of California Press; 1956.
49. Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S, Lin FH, May P, Melcher J, Stufflebeam S, Tiitinen H, Belliveau JW. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(17):6809–6814. <https://doi.org/10.1073/pnas.0303760101>
50. May P, Tiitinen H, Ilmoniemi RJ, Nyman G, Taylor JG, Näätänen R. Frequency change detection in human auditory cortex. *J Comput Neurosci.* 1999;6(2):99–120. <https://doi.org/10.1023/a:1008896417606>
51. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(10):2128–2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
52. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(12):2544–2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
53. Winkler I, Czigler I. Mismatch negativity. *Neuroreport.* 1998;9(17):3809–3813. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00008>
54. Ulanovsky N, Las L, Nelken I. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci.* 2003;6(4):391–398. <https://doi.org/10.1038/nn1032>
55. King JR, Faugeras F, Gramfort A, Schurger A, El Karoui I, Sitt JD, Rohaut B, Wacongne C, Labyt E, Bekinschtein T, Cohen L, Naccache L, Dehaene S. Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *Neuroimage.* 2013;83:726–738. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.013>
56. Morlet D, Fischer C. MMN and Novelty P3 in Coma and Other Altered States of Consciousness: A Review. *Brain Topogr.* 2014;27(4):467–479. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0335-5>
57. Johnson R, Pfefferbaum A, Kopell BS. P300 and Long-Term Memory: Latency Predicts Recognition Performance. *Psychophysiology.* 1985;22(5):497–507. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1985.tb01639.x>
58. Maurer K, Riederer P, Heinsen H, Beckmann H. Altered P300 topography due to functional and structural disturbances in the limbic system in dementia and psychoses and to pharmacological conditions. *Psychiatry Res.* 1989;29(3):391–393. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90099-1](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90099-1)
59. Ozen LJ, Itier RJ, Preston FF, Fernandes MA. Long-term working memory deficits after concussion: Electrophysiological evidence. *Brain Inj.* 2013;27(11):1244–1255. <https://doi.org/10.3109/02699052.2013.804207>
60. Voronkova YA, Lebedeva IS, Gubsky LV, Orlova VA, Voskresenskaya NI, Kuprianov DA, Anisimov NV, Solokhina TA. Subcortical and limbic structures and P300 in schizophrenia. *Hum Physiol.* 2005;31(2):137–141. <https://doi.org/10.1007/s10747-005-0022-3>
61. Del Cul A, Baillet S, Dehaene S. Brain Dynamics Underlying the Nonlinear Threshold for Access to Consciousness. *PLoS Biol.* 2007;5(10):e260. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050260>
62. Kranczioch C, Debener S, Maye A, Engel AK. Temporal dynamics of access to consciousness in the attentional blink. *Neuroimage.* 2007;37(3):947–955. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.044>
63. Ernst B, Reichard SM, Riepl RF, Steinhauser R, Zimmermann SF, Steinhauser M. The P3 and the subjective experience of time. *Neuropsychologia.* 2017;103:12–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.06.033>
64. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Alexinsky T. Locus coeruleus neurons in monkey are selectively activated by attended cues in a vigilance task. *J Neurosci.* 1994;14(7):4467–4480. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-07-04467.1994>
65. Puglisi-Allegra S, Ventura R. Prefrontal/accumbal catecholamine system processes high motivational salience. *Front Behav Neurosci.* 2012;6:3. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2012.00031>
66. Buonomano DV. Decoding Temporal Information: A Model Based on Short-Term Synaptic Plasticity. *J Neurosci.* 2000;20(3):1129–1141. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-03-01129.2000>
67. Zucker RS. Short-Term Synaptic Plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1989;12(1):13–31. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.12.030189.000305>
68. Zucker RS, Regehr WG. Short-Term Synaptic Plasticity. *Annu Rev Physiol.* 2002;64(1):355–405. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.092501.114547>
69. Antrobus J. REM and NREM Sleep Reports: Comparison of Word Frequencies by Cognitive Classes. *Psychophysiology.* 1983;20(5):562–568. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1983.tb03015.x>
70. Cipolli C, Ferrara M, De Gennaro L, Plazzi G. Beyond the neuropsychology of dreaming: Insights into the neural basis of dreaming with new techniques of sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;35:8–20. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.005>
71. Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci.* 2000;23(6):793–842. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00003976>
72. Freud S. *The Interpretation of Dreams*. Ed. Strachey J. New York: Basic Books A Member of the Perseus Books Group; 2010.
73. Nunberg H, Federn E. *Minutes of the Vienna Psychoanalytic, Vol. 3:1910–1911*. New York: International Universities Press, Inc.; 1974.
74. Ikeda H, Hayashi. Longitudinal study of self-awakening and sleep/wake habits in adolescents. *Nat Sci Sleep.* 2012;4:103. <https://doi.org/10.2147/NSS.S33861>
75. Lavie P. Ultradian rhythms in alertness — A pupillometric study. *Biol Psychol.* 1979;9(1):49–62. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(79\)90022-X](https://doi.org/10.1016/0301-0511(79)90022-X)
76. Zepelin H. Self-awakening and the sleep cycle. *Psychophysiology.* 1968;4(3):370.
77. Edeline J-M, Manunta Y, Hennevin E. Auditory Thalamus Neurons During Sleep: Changes in Frequency Selectivity, Threshold, and Receptive Field Size. *J Neurophysiol.* 2000;84(2):934–952. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.2.934>

78. Sabri M, Campbell KB. The effects of digital filtering on mismatch negativity in wakefulness and slow-wave sleep. *J Sleep Res.* 2002;11(2):123-127. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00292.x>
79. Andrillon T, Kouider S. Implicit memory for words heard during sleep. *Neurosci Conscious.* 2016;2016(1):niw014. <https://doi.org/10.1093/nc/niw014>
80. Arzi A, Shredlesky 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>
81. Simon CW, Emmons WH. Responses to material presented during various levels of sleep. *J Exp Psychol.* 1956;51(2):89-97. <https://doi.org/10.1037/h0043637>
82. Wood JM, Bootzin RR, Kihlstrom JF, Schacter DL. Implicit and Explicit Memory for Verbal Information Presented during Sleep. *Psychol Sci.* 1992;3(4):236-240. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00035.x>
83. Васильева В.М., Славущая М.В. Условный рефлекс на время в различные стадии ночного сна у человека. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 1974;24(1):6-15. Vasil'eva VM, Slavutskaia MV. Conditioned Reflex to Time in Various Stages of Night Sleep in Humans. *Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 1974;24(1):6-15. (In Russ.).
84. Borkovec TD, Lane TW, VanOot PH. Phenomenology of sleep among insomniacs and good sleepers: Wakefulness experience when cortically asleep. *J Abnorm Psychol.* 1981;90(6):607-609. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.90.6.607>
85. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K. Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res.* 2010;68(3):225-231. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2010.07.2040>
86. Aritake S, Uchiyama M, Tagaya H, Suzuki H, Kuriyama K, Ozaki A, Tan X, Shibui K, Kamei Y, Okubo Y, Takahashi K. Time estimation during nocturnal sleep in human subjects. *Neurosci Res.* 2004;49(4):387-393. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.04.006>
87. Hauri P, Olmstead E. What Is the Moment of Sleep Onset for Insomniacs? *Sleep.* 1983;6(1):10-15. <https://doi.org/10.1093/sleep/6.1.10>
88. Данилин В.П., Латаш Л.П. Субъективная оценка длительности и периодов собственного ночного сна при пробуждении в разных его стадиях, фазах, циклах. *Доклады АН СССР.* 1972;204(3):748-751. Danilin VP, Latash LP. Subjective Estimation of the Duration and Periods in Night Sleep during Awakening from Different Stages, Phases, and Cycles. *Doklady AN CCCP.* 1972;204(3):748-751. (In Russ.).
89. Latash LP, Danilin VP. Subjective Estimation of the Duration of Time Periods in Night Sleep. *Nat New Biol.* 1972;236(64):94-95. <https://doi.org/10.1038/newbio236094a0>
90. de Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, Cirelli C. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science.* 2017;355(6324):507-510. <https://doi.org/10.1126/science.aah5982>
91. Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, Worley PF, Pandey A, Huganir RL. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science.* 2017;355(6324):511-515. <https://doi.org/10.1126/science.aai8355>
92. 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>
93. Miyawaki H, Diba K. Regulation of Hippocampal Firing by Network Oscillations during Sleep. *Curr Biol.* 2016;26(7):893-902. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.024>
94. Grosmark AD, Mizuseki K, Pastalkova E, Diba K, Buzsáki G. REM Sleep Reorganizes Hippocampal Excitability. *Neuron.* 2012;75(6):1001-1007. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.015>
95. Langella M, Colarieti L, Ambrosini M, Giuditta A. The sequential hypothesis of sleep function. IV. A correlative analysis of sleep variables in learning and nonlearning rats. *Physiol Behav.* 1992;51(2):227-238. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90135-O](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90135-O)
96. Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness. *Sleep Med Rev.* 2017;35:76-84. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.08.005>
97. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K. Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res.* 2009;63(2):115-121. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.11.001>
98. Wittmann M. The inner sense of time: how the brain creates a representation of duration. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(3):217-223. <https://doi.org/10.1038/nrn3452>
99. Moorcroft WH, Kayser KH, Griggs AJ. Subjective and Objective Confirmation of the Ability to Self-Awaken at a Self-Predetermined Time Without Using External Means. *Sleep.* 1997;20(1):40-45. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.1.40>

Поступила 22.03.2020

Received 22.03.2020

Принята к печати 19.05.2020

Accepted 19.05.2020

D-лактат — новый сомногенный фактор?

© В.М. КОВАЛЬЗОН^{1,2}, Ю.В. ПАНЧИН^{2,3}

¹ФГБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН, Москва, Россия;

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить влияние изменения концентрации мозгового лактата на цикл бодрствование—сон.

Материал и методы. Исследование проведено на 20 взрослых самцах белых крыс с предварительно вживленными (под общим наркозом) электродами для записи ЭЭГ неокортекса, а также канюлями (по одной) в боковом желудочке головного мозга. Животным вводили через канюлю контрольный физиологический раствор (5 мкл), а затем с интервалом 2 сут 0,1 мг (200 mM) Na-соли L- или D-лактата («Sigma-Aldrich», США) в 5 мкл физиологического раствора, после чего осуществляли 6-часовую регистрацию.

Результаты и заключение. Установлено, что введение L-лактата не оказывает влияния на цикл бодрствование—сон подопытных животных, в то время как его оптический аналог D-лактат, в природе не встречающийся, вызывает достоверное (по сравнению с контролем) сокращение суммарной продолжительности бодрствования в записи (с 34,8 до 26,5%) и увеличение медленного сна (с 57,4 до 69,2%). Предполагается, что D-лактат в представленной экспериментальной модели может выступать в роли антагониста одного или нескольких рецепторов L-лактата.

Ключевые слова: бодрствование—сон, лактат.

Информация об авторах:

Ковальзон В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0941-2242>; e-mail: kovalzon@sevin.ru

Панчин Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-2839>

Автор, ответственный за переписку: Ковальзон Владимир Матвеевич — e-mail: kovalzon@sevin.ru

Как цитировать:

Ковальзон В.М., Панчин Ю.В. D-лактат — новый сомногенный фактор? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):22–25. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009222>

D-lactate as a novel somnogenic factor?

© V.M. KOVALZON^{1,2}, YU.V. PANCHIN^{2,3}

¹Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Kharkhevich Institute of Information Transmission of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

³Belozerskiy Institute of Physical-Chemical Biology of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To evaluate an influence of intracerebral L-lactate concentration on sleep-wake cycle.

Material and methods. Twenty adult male white rats preliminary implanted (under general anesthesia) with the electrodes for neocortical EEG and a single cannula to a lateral ventricle were used as subjects. A 5 µl bolus of either saline or a solution of sodium L- or D-lactate (0.1 mg, 0.2 M, *Sigma-Aldrich*) was injected through the cannula and followed by a 6-hr recording.

Results and Conclusion. Administration of L-lactate does not influence sleep-wake cycle of experimental animals. At the same time, its artificial optical analog D-lactate induces the significant (as compared to the control) decrease in wake (34.8% to 26.5%) and increase in slow wave sleep (57.4% to 69.2%). It has been suggested that D-lactate may be the antagonist of one or several L-lactate receptors.

Key words: sleep-wake, lactate.

Information about the authors:

Kovalzon V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0941-2242>; e-mail: kovalzon@sevin.ru

Panchin Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8006-2839>

Corresponding author: Kovalzon V.M. — e-mail: kovalzon@sevin.ru

To cite this article:

Kovalzon VM, Panchin YuV. D-lactate as a novel somnogenic factor? *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):22–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009222>

Исследования последних лет показали, что лактат наряду с глюкозой является основным источником энергии для нейронов не только в условиях гипоксии, но и в норме [1–3]. Согласно «лактат-челночной» (lactate-shuttle) гипотезе, превращение глюкозы в лактат происходит в глиальных клетках — астроцитах, которые и снабжают им нейроны [4, 5]. Кроме того, как и молекула АТФ, молекула лактата выполняет не только трофическую, но и сигнальную функцию, связываясь с несколькими рецепторами в ЦНС [3, 6–10]. При этом молекула искусственного оптического изомера *L*-лактата — *D*-лактата — может выступать в качестве антагониста некоторых из этих рецепторов [3, 10]. Сигнальный путь лактата может играть важную роль в ряде мозговых процессов [10–12]. Нарушение этого сигнального пути и/или оборота лактата в головном мозге может быть одной из причин целого ряда патологических явлений [1, 13]. Так, повышенный уровень лактата может участвовать в формировании некоторых видов инсомнии [14]. Уровень лактата в головном мозге находится в тесной связи с состоянием организма в цикле бодрствование—сон [1, 13, 15–17]. Показано, что концентрация лактата в межклеточной среде головного мозга мышей возрастает в бодрствовании и в фазу быстрого сна и снижается при медленном сне [15, 18–21].

Была поставлена цель — проверить, возможно ли обратное влияние изменения концентрации мозгового лактата на цикл бодрствование—сон. В соответствии с рабочей гипотезой кратковременное резкое повышение концентрации внутримозгового *L*-лактата должно приводить к подавлению медленного сна и увеличению представленности бодрствования и быстрого сна в последующие несколько часов. Введение *D*-лактата должно подавлять бодрствование и быстрый сон и увеличивать медленный сон.

Материал и методы

В процессе исследования 20 взрослых самцов белых крыс были прооперированы под общим наркозом (золетил, 35 мг/кг, внутримышечно). Животным вживляли эпидуральные электроды для регистрации лобно-теменных отведений электрокортикограммы (ЭКоГ). Поскольку лактат не проходит гематоэнцефалический барьер, животным вживляли также канюли (по одной) в боковой желудочек головного мозга. Электроды представляли собой миниатюрные винтики из нержавеющей стали. Каждому животному вживляли 5 электродов — по 2 в лобную и теменную кору и 1 референтный электрод в носовую кость. После операции животных помещали в индивидуальные звукоизолированные боксы при постоянном световом режиме 12/12 (09:00—21:00 — яркий (150 лк) белый свет, 21:00—09:00 — слабый (15 лк) красный) и температуре 22—24 °С. Вода и пища были доступны постоянно.

По истечении недельного периода восстановления каждому животному поочередно (с интервалом не менее 2 сут) вводили через канюлю (внутрижелудочково) физиологический раствор (5 мкл) (контроль), а затем 0,1 мг (200 мМ) Na-соли *L*- или *D*-лактата («Sigma-Aldrich», США) в 5 мкл физиологического раствора. Это примерно в 4 раза превышает естественную концентрацию *L*-лактата в пересчете на суммарный объем внеклеточной жидкости мозга крысы [10, 18]. Для введения животного извлекали из экспериментальной камеры, мягко фиксировали, канюлю открывали и подсоединяли к гибкой пластиковой трубке. Введение

осуществляли с помощью микрошприца. Каждое введение продолжалось не менее 3 мин. Затем животное вновь помещали в его камеру и подключали к отводящему кабелю. Каждому животному выполняли только 2 введения: одно контрольное и одно либо с *L*-, либо с *D*-лактатом.

Для проверки точности локализации кончика канюли в боковом желудочке каждому животному по окончании экспериментов был проведен ангиотензиновый тест [22]. Для этого животному вводили через канюли по 0,5 мкг пептида ангиотензин-2 в 5 мкл физиологического раствора. В случае проникновения вводимого раствора через монорезовое отверстие, соединяющее боковой желудочек с третьим, через несколько минут после введения наблюдается ярко выраженная питьевая реакция. Для окончательного анализа были отобраны 20 крыс, которые прошли этот тест.

Сразу после введения, в 15:00, начинали непрерывную 6-часовую регистрацию полисомнограммы (ПСГ), включающей 2 канала электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и запись механограммы (двигательной активности), а также видеорегистрацию поведения животных. Каждое животное было подсоединено посредством гибкого кабеля к входу 2-канального миниатюрного автономного цифрового телеметрического усилителя биопотенциалов размером 30×25×4 мм и массой 5 г, конструкции А.А. Трошенко¹, снабженного 3-мерным акселерометром. Плата усилителя была соединена эластичной связью с источником питания и вместе с ним подвешена к штанге над камерой посредством миниатюрного вращающегося карабина. Такая конструкция дает возможность регистрировать ПСГ, не ограничивая свободу перемещений животного, и позволяет плате усилителя биопотенциалов со встроенным акселерометром свободно колебаться в трех плоскостях и реагировать даже на небольшие движения крысы. ЭЭГ регистрировали с частотой дискретизации 250 Гц, а двигательную активность — с частотой 50 Гц. Сигналы усилителя передавались на регистрирующий компьютер по каналу blue tooth. Проводили визуальный анализ полученных ПСГ по 20-секундным эпохам с помощью специальной программы, созданной на базе браузера EDF с открытым кодом [23]. По общепринятым критериям для грызунов выделяли состояния бодрствования, медленного и быстрого сна.

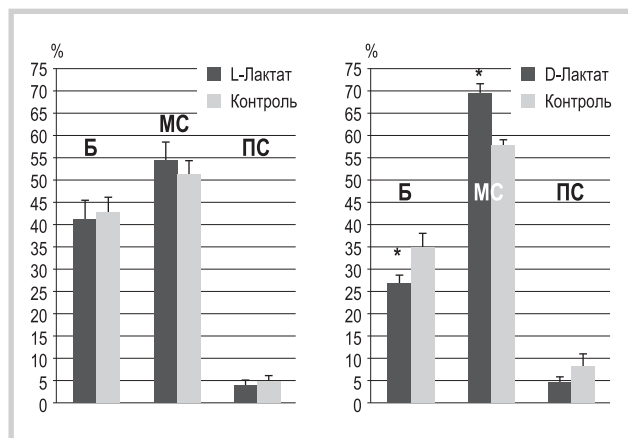
Протокол исследования был поддержан этической комиссией ИПЭЭ РАН.

Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (*T*-test).

Результаты

Однократное введение в боковой желудочек мозга 5 мкл 0,2-молярного раствора *L*-лактата 10 крысам не оказывало никакого эффекта на цикл бодрствование—сон в последующие 6 ч светлого периода суток по сравнению с контрольным ведением физиологического раствора тем же животным (см. рисунок). Аналогичное введение *D*-лактата другим 10 крысам вызывало достоверное снижение процентной представленности (суммарной длительности) бодрствования по сравнению с контролем (с 34,8 до 26,5%, или со 125 до 95 мин) за 6-часовой период записи ($p < 0,01$; *T*-test Вилкоксона). Соответственно происходило повышение процентной представленности мед-

¹<http://biorecorder.com/ru/br8v1.html>



Изменение структуры цикла бодрствование—сон у белых крыс в первые 6 ч после введения L- (слева, $n=10$) и D- (справа, $n=10$) лактата по сравнению с контрольными введениями 5 мкл физиологического раствора.

По оси абсцисс — состояния бодрствования (Б), медленного (МС) и быстрого (ПС) сна; по оси ординат — проценты от времени записи (100%=6 ч). * — $p<0,01$ по сравнению с контролем (T -критерий Вилкоксона).

Changes in the structure of the wake-sleep cycle in white rats during the first 6 hours after the administration of L- (left, $n=10$) and D-lactate (right, $n=10$) compared to control administration of 5 μ l saline. On the abscissa axis — wakefulness (Б), slow wave (МС) and REM (ПС) sleep; on the ordinate axis — percent of the recording time (100%=6 hours). * — $p<0.01$ compared to control (Wilcoxon test).

ленного сна (с 57,4 до 69,2%, или с 207 до 249 мин; $p<0,01$). Что касается быстрого сна, то его представленность также снижалась после введения D-лактата (с 7,7 до 4,2%, или с 28 до 15 мин), однако это снижение не достигало достоверных значений.

Обсуждение

Таким образом, оказалось, что искусственный оптический аналог D-лактат, в природе не встречающийся, способен при однократном введении непосредственно в желудочки головного мозга увеличивать процентную представленность медленного сна (по сравнению с контролем) в течение последующих нескольких часов. Если учесть, что введение проводили в дневное время, когда представленность сна у крыс и так высока, то выявлен-

ный эффект (увеличение суммарной продолжительности медленного сна за 6 ч примерно на 40 мин) можно признать значительным. У натурального L-лактата наблюдалось полное отсутствие эффекта. Причина этого остается неизвестной, но можно предположить, что его уровень в межклеточной жидкости головного мозга изначально настолько велик, что добавленная доза препарата не может его существенно изменить.

Увеличение сна после введения D-лактата можно объяснить блокированием рецепторов L-лактата. Таким образом, в сомнологических экспериментах подтвердилось, что D-лактат может играть роль антагониста одного или нескольких рецепторов его естественного оптического аналога. Вопрос, о каком именно рецепторе (рецепторах) может идти речь (HCA1, OR51E2, GPR4 или каком-то ином), требует проведения дополнительных исследований.

Выявление сомногенных свойств у D-лактата представляет определенный интерес и с фармакологической точки зрения, поскольку эта простая молекула могла бы послужить основой для создания нового снотворного препарата. Однако для этого нужно добиться, чтобы молекула D-лактата оказалась способной проникать через гематоэнцефалический барьер. Необходимо отметить, что современная фармакохимия знает разные способы решения этой проблемы (структурные модификации лекарственной молекулы с целью повышения ее липофильности без потери основной активности, помещение лекарственной молекулы в жировую нанокapsулу и пр.), так что она не представляется непреодолимой.

Заключение

Искусственный оптический аналог L-лактата — D-лактат — способен при однократном введении в боковую желудочек головного мозга крыс подавлять бодрствование и увеличивать медленный сон в последующие 6 ч светлого времени суток. Этот эффект, по-видимому, опосредуется одним (или несколькими) из рецепторов L-лактата, по отношению к которым D-лактат выступает в качестве антагониста.

Работа поддержана грантом РФФ (проект №17-15-01433).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Aalling NN, Nedergaard M, DiNuzzo M. Cerebral Metabolic Changes During Sleep. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2018;18:57. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0868-9>
- Lundgaard I, Lu ML, Yang E, Peng W, Mestre H, Hitomi E, Deane R, Nedergaard M. Glymphatic Clearance Controls State-Dependent Changes in Brain Lactate Concentration. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017;37:2112-2124. <https://doi.org/10.1177/0271678x16661202> <https://search.crossref.org/?q=Lactate+Receptor+Sites+Link+Neurotransmission%2C+Neurovascular+Coupling%2C+and+Brain+Energy+Metabolism>
- Tang F, Lane S, Korsak A, Paton J, Gourine A, Kasparov S, Teschemacher A. Lactate-Mediated Glia-Neuronal Signalling in the Mammalian Brain. *Nature Communications*. 2014;5(1):3284. <https://doi.org/10.1038/ncomms4284>
- Pellerin L, Pellegri G, Bittar PG, Charnay Y, Bouras C, Martin J-L, Stella N, Magistretti PJ. Evidence Supporting the Existence of an Activity-Dependent Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle. *Developmental Neuroscience*. 1998;20:291-299. <https://doi.org/10.1159/000017324>
- лактата Teschemacher AG, Kasparov S. *Dialogue Between Astrocytes and Noradrenergic Neurons Via L-Lactate. Noradrenergic Signaling and Astroglia*. Ed. By Vardjan N, Zorec R. Amsterdam: Elsevier; 2017. <https://search.crossref.org/?q=Evidence+Supporting+the+Existence+of+an+Activity-Dependent+Astrocyte-Neuron+Lactate+Shuttle> <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805088-0.00008-6>
- Bozzo L, Puyal J, Chatton J-Y. Lactate Modulates the Activity of Primary Cortical Neurons through a Receptor-Mediated Pathway. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e71721. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071721>

7. Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, Holm-Hansen S, Hagelin EM, Lauritzen F, Attramadal H, Storm-Mathisen J, Gjedde A, Bergersen LH. Lactate Receptor Sites Link Neurotransmission, Neurovascular Coupling, and Brain Energy Metabolism. *Cerebral Cortex*. 2014;24:2784-2795. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht136>
8. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the Brain: from Metabolic End-Product to Signalling Molecule. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018;19:235-249. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.19>
9. Morland C, Lauritzen KH, Puchades M, Holm-Hansen S, Andersson K, Gjedde A, Attramadal H, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. The Lactate Receptor, G-Protein-Coupled Receptor 81/Hydroxycarboxylic Acid Receptor 1: Expression and Action in Brain. *Journal of Neuroscience Research*. 2015;93:1045-1055. <https://doi.org/10.1002/jnr.23593>
10. Mosienko V, Rasooli-Nejad S, Kishi K, De Both M, Jane D, Huentelman M, Kasparov S, Teschemacher A. Putative Receptors Underpinning L-Lactate Signalling in Locus Coeruleus. *Neuroglia*. 2018;1(2):365-380. <https://doi.org/10.3390/neuroglia1020025>
11. Clegern WC, Moore ME, Schmidt MA, Wisor J. Simultaneous Electroencephalography, Real-time Measurement of Lactate Concentration and Optogenetic Manipulation of Neuronal Activity in the Rodent Cerebral Cortex. *Journal of Visualized Experiments*. 2012;70:e4328. <https://doi.org/10.3791/4328>
12. Grønli J, Rempe MJ, Clegern WC, Schmidt M, Wisor JP. Beta EEG Reflects Sensory Processing in Active Wakefulness and Homeostatic Sleep Drive in Quiet Wakefulness. *Journal of Sleep Research*. 2016;25:257-268. <https://doi.org/10.1111/jsr.12380>
13. DiNuzzo M, Nedergaard M. Brain Energetics During the Sleep-Wake Cycle. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017;47:65-72. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.010>
14. Wei Q, Ta G, He W, Wang W, Wu Q. Stilbene Glucoside, a Putative Sleep Promoting Constituent from Polygonum multiflorum Affects Sleep Homeostasis by Affecting the Activities of Lactate Dehydrogenase and Salivary Alpha Amylase. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2017;65(11):1011-1019. <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00275>
15. Dash MB, Tononi G, Cirelli C. Extracellular Levels of Lactate, but not Oxygen, Reflect Sleep Homeostasis in the Rat Cerebral Cortex. *Sleep*. 2012;35(7):909-919. <https://doi.org/10.5665/sleep.1950>
16. Haydon PG. Astrocytes and the modulation of sleep. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017;44:28-33. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.008>
17. Petit J-M, Magistretti PJ. Regulation of Neuron—Astrocyte Metabolic Coupling Across the Sleep-Wake Cycle. *Neuroscience*. 2016;323:135-156. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.007>
18. Naylor E, Aillon DV, Barrett BS, Wilson GS, Johnson DA, Johnson DA, Harmon HP, Gabbert S, Petillo PA. Lactate as a Biomarker for Sleep. *Sleep*. 2012;35(9):1209-1222. <https://doi.org/10.5665/sleep.2072>
19. Petit J-M, Gyger J, Burlet-Godinot S, Fiumelli H, Martin JL, Magistretti PJ. Genes Involved in the Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle (ANLS) are Specifically Regulated in Cortical Astrocytes Following Sleep Deprivation in Mice. *Sleep*. 2013;36(10):1445-1458. <https://doi.org/10.5665/sleep.3034>
20. Rempe MJ, Wisor JP. Cerebral Lactate Dynamics Across Sleep/Wake Cycles. *Frontiers in Computational Neuroscience*. 2014;8:174. <https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00174>
21. Shram N, Netchiporouk L, Cesputio R. Lactate in the Brain of the Freely Moving Rat: Voltammetric Monitoring of the Changes Related to the Sleep-wake States. *European Journal of Neuroscience*. 2002;16:461-466. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02081.x>
22. Obál F Jr, Kovalzon VM, Kalikhevich VN, Torok A, Alfoldi P, Sary G, Hajos M, Penke B. Structure-Activity Relationship in the Effects of Delta-Sleep-Inducing Peptide (DSIP) on Rat Sleep. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 1986;24(4):889-894. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90432-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90432-6) <https://search.crossref.org/?q=Lactate+in+the+Brain+of+the+Freely+Moving+Rat%3A+Voltammetric+Monitoring+of+the+Changes+Related+to+the+Sleepwake+States>
23. Manolov AI, Koval'zon VM, Ukraintseva YuV, Moiseenko LS, Dorokhov VB. Dependence of the Accuracy of Automatic Identification of Sleep and Waking States in Mice on the Spectral Characteristics of the Electroencephalogram. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2017;47(1):97-101. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0369-8>

Поступила 02.03.2020

Received 02.03.2020

Принята к печати 20.03.2020

Accepted 20.03.2020

Возрастные особенности нарушений сна в моделях доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс

© И.В. ЕКИМОВА, М.А. ГУЗЕЕВ, В.В. СИМОНОВА, Ю.Ф. ПАСТУХОВ

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. В моделях доклинической стадии болезни Паркинсона (БП) у крыс Вистар разного возраста определить изменения временных характеристик состояний сна и бодрствования, которые могут служить немоторными признаками начального этапа развития БП.

Материал и методы. Модели пролонгированной (до 21 сут) доклинической стадии БП у крыс среднего (6–7 мес) и пожилого (19–20 мес) возраста созданы на основе нарастающего угнетения протеасомной системы головного мозга с помощью интраназального введения специфического ингибитора протеасом лактацистина. Непрерывную (в течение 24 ч) компьютерную регистрацию полисомнограмм, включая температуру тела, проводили с помощью телеметрического оборудования Dataquest A.R.T. System («DSI», США) в условиях свободного поведения животных.

Результаты и заключение. Показано, что сонливость в активной (темной) фазе суток при старении возрастает в 2 раза, а представленность поверхностного сна в неактивной фазе — в 1,5 раза. К общим признакам нарушения сна в модели доклинической стадии БП у животных среднего возраста и пожилых относится гиперсомния в активной фазе суток, которую можно сопоставить с синдромом повышенной дневной сонливости у человека. У пожилых животных этот синдром более выражен, поскольку проявляется на фоне возрастного усиления сонливости. При моделировании доклинической стадии БП у крыс среднего и пожилого возраста найдено снижение дельта-волновой активности медленного сна как опасного синдрома, который при нарастающем угнетении протеасомной системы головного мозга может отражать уменьшение скорости синтеза белков и ослабление активности восстановительных процессов в нервных клетках. Нарушения сна, выявленные в модели доклинической стадии БП у крыс разного возраста, могут быть рекомендованы для апробации в клинических исследованиях как ранние незатратные маркеры начального этапа развития БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, доклиническая стадия, ингибирование активности протеасом, гиперсомния, поверхностный сон, возрастные особенности.

Информация об авторах:

Екимова И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4989-0086>; e-mail: irina-ekimova@mail.ru

Гузеев М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4402-8211>

Симонова В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9961-7320>

Пастухов Ю.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-8702-160X>

Автор, ответственный за переписку: Екимова Ирина Васильевна — e-mail: irina-ekimova@mail.ru

Как цитировать:

Екимова И.В., Гузеев М.А., Симонова В.В., Пастухов Ю.Ф. Возрастные особенности нарушений сна в моделях доклинической стадии болезни Паркинсона у крыс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):26–33.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009226>

Age-related differences in sleep disturbances in rat models of preclinical Parkinson's disease

© I.V. EKIMOVA, M.A. GUZEEV, V.V. SIMONOVA, YU.F. PASTUKHOV

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St-Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To describe the changes in temporal characteristics of sleep-wake cycle, which can serve as non-motor manifestations of an early stage of Parkinson's disease (PD), using the model of preclinical PD in rats of two age groups.

Material and methods. A prolonged (up to 21 days) model of preclinical PD in middle-aged (7–8 month) and aged (19–20 month) rats was created. The model was based on cumulative inhibition of proteasomal system of the brain caused by intranasal administration of lactacystin, a specific proteasome inhibitor. Polysomnographic data were recorded daily using telemetric Dataquest A.R.T. System (DSI, USA) in unrestrained animals.

Results and conclusion. Aging was accompanied with increased sleepiness during the active (dark) phase of the day (as was implied by a two-fold increase in the total time of drowsiness) and with 1.5-fold growth of light sleep during the inactive phase of the day. A common feature of sleep disturbances in the model of preclinical PD in both middle-aged and aged rats was hypersomnia during the active phase of the day. It was suggested to be similar to the excessive daytime sleepiness in humans. Hypersomnolence was more pronounced in aged rats because it added to sleepiness developing with aging. In both age groups, the model of pre-

clinical PD was also associated with a decrease in EEG delta power during slow-wave sleep. It is considered dangerous because it might represent the decrease in protein synthesis rate and the weakening of restorative processes in neurons, occurring with the prolonged inhibition of proteasomal system of the brain. Sleep disturbances, identified the model of preclinical PD in rats of different age, may be recommended for clinical validation as low-cost early signs indicating the initial stage of PD.

Keywords: *Parkinson's disease, preclinical stage, inhibition of proteasomal activity, hypersomnolence, light sleep, age-related features.*

Information about the authors:

Ekimova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4989-0086>; e-mail: irina-ekimova@mail.ru

Guzev M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4402-8211>

Simonova V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9961-7320>

Pastukhov Yu.F. — <https://orcid.org/0000-0002-8702-160X>

Corresponding author: Ekimova I.V. — e-mail: irina-ekimova@mail.ru

To cite this article:

Ekimova IV, Guzev MA, Simonova VV, Pastukhov YuF. Age-related differences in sleep disturbances in rat models of preclinical Parkinson's disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):26–33. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009226>

Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое нейродегенеративное, или конформационное, заболевание, развивающееся чаще всего в пожилом (после 65 лет) возрасте; симптомы болезни были известны с античных времен, но социально значимой она стала в последние 100–150 лет, когда продолжительность жизни в развитых странах возросла в 2 раза. БП в мире страдают более 16 млн человек [1]. Ожидается, что дальнейшее увеличение продолжительности жизни будет сопровождаться увеличением числа пациентов с БП [2].

Одна из главных причин неизлечимости БП — это постановка диагноза через 10–30 лет после начала заболевания, т.е. в более пожилом возрасте. К этому времени гибель дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции и снижение уровня дофамина в стриатуме достигают 50–80% и проявляются моторные дисфункции, без которых клиницисты опасаются ставить диагноз БП. Излечение при таких нарушениях уже невозможно. Для того чтобы начать терапию БП на ранней стадии, необходим надежный комплекс немоторных маркеров [3]. Почти все пациенты с БП имеют различные расстройства сна, однако остаются сомнения в том, какие из них предшествуют появлению моторных феноменов, означающему вступление в клинические стадии [4, 5]. Основные нарушения сна и бодрствования, происходящие при БП, включают парасомнию, инсомнию и гиперсомнию [6, 7]. Они оказывают существенное негативное влияние на качество жизни пациентов с БП.

В качестве раннего маркера БП чаще других рассматривается парасомния «rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD)», или парадоксальный сон без мышечной атонии. Наблюдения большого числа пациентов с RBD, проведенные в Канаде, показали, что риск развития БП с течением времени после диагностирования RBD возрастает, составляя около 18% через 5 лет, 40–41% через 10 лет и 52–53% через 12 лет [8]. Данные, поддерживающие гипотезу об RBD как раннем маркере БП, а также ограничивающие действие этой гипотезы, приведены в ряде обзоров [4, 9, 10]. Синдром инсомнии и другие ночные нарушения сна характерны для 60–98% пациентов с БП. Проявления инсомнии усиливаются на поздних стадиях БП, когда чаще возникают симптомы фрагментации сна и утренние пробуждения [7, 11]. Гиперсомния, или повышенная дневная сонливость (ПДС), — сложный феномен, который может проявляться в виде или длительного

и непрерывного состояния дремоты, или внезапных и опасных «сонных атак», напоминающих нарколепсию. Частота синдрома у пациентов с БП колеблется от 15,5 до 54% [12–14]. Ряд авторов полагают, что такие различия могут зависеть от стадии болезни, скорости ее развития, наличия когнитивных и иных отклонений [12, 13]. В других работах влияние подобных факторов отрицается [15, 16].

Наиболее важные вопросы: является ли синдром ПДС предвестником развития БП и зависит ли ПДС от возраста. На основании неврологической оценки большой когорты (3078 пациентов) на протяжении 7 лет у части больных с синдромом ПДС было выявлено развитие БП, позволившее высказать предположение, что синдром ПДС увеличивает риск появления БП в 2–3 раза [17]. К сожалению, в эту группу были включены только пожилые мужчины (старше 70 лет). Показано, что частота дневной сонливости у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания (возраст пациентов при этом также увеличивается) [18]. Найдено, что ПДС встречается в 1,5 раза чаще у пациентов с БП, чем у здоровых такого же возраста [19]. Сделан вывод, что дневная гиперсомния может служить ранним немоторным маркером БП, который проявляется до возникновения моторных дисфункций [20]. Однако имеется и противоположная точка зрения. Ряд авторов утверждают, что проявления гиперсомнии у пациентов с БП встречаются не чаще, чем у здоровых [5, 16]. Наконец, высказывается мнение, что гиперсомния является самостоятельным синдромом, не связанным с нарушением ночного сна или проводимой терапией против БП [21]. Таким образом, возможность использования дневной гиперсомнии в качестве немоторного маркера ранней диагностики БП сдерживается многими противоречивыми данными.

Ускорить поиск немоторных маркеров и уменьшить расходы на исследования можно путем разработки адекватных моделей БП у животных [3, 9]. Ранее в лаборатории были впервые созданы модели у крыс Вистар среднего и пожилого возраста на основе нарастающего угнетения активности убиквитин-протеасомной системы головного мозга, которая в нормальных условиях обеспечивает своевременную и избирательную деградацию аномальных белков, в том числе токсичных олигомеров белка α -синуклеина [9, 22]. Показано, что локальное подведение специфическо-

го ингибитора протеасом лактацистина к компактной части черной субстанции вызывает увеличение парадоксального сна [23], а интраназальное введение лактацистина — снижение представленности глубокого медленного сна и увеличение состояния дремоты [24, 25]. Типичные черты этих моделей — допороговый уровень нейродегенерации (гибель менее трети дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции и менее 60% их аксонов в стрiatуме) и отсутствие моторных дисфункций, что характерно для премоторной стадии у пациентов с БП. Возрастные особенности нарушений сна на начальных этапах развития БП у пациентов изучены мало, экспериментальные модели у животных при старении находятся на стадии апробации.

Цель настоящего исследования — выяснить различия в нарушениях характеристик суточного цикла сон—бодрствование как немоторных признаков начального этапа развития БП у взрослых и пожилых животных.

Материал и методы

Работа выполнена на 13 самцах крыс популяции Вистар в двух возрастных группах: 6 крысах среднего возраста (7—8 мес, масса тела 350—380 г) и 7 — пожилого возраста (19—20 мес, масса тела 400—450 г). Животных содержали в свето- и звукоизолированной экспериментальной камере при температуре окружающей среды 22 ± 1 °C, фотопериоде 12/12 ч (5:00—17:00 — свет) и свободном доступе к воде и пище. До начала эксперимента крыс адаптировали к условиям камер в течение 10—14 сут.

Для того чтобы охарактеризовать временные и спектральные характеристики состояний бодрствования и сна в контрольных условиях, животным интраназально вводили 10 мкл фосфатного буфера (растворитель лактацистина). Регистрацию полисомнограмм (контроль) осуществляли через 7 сут (1 нед) после введения фосфатного буфера в течение 3 сут (всего 18 суточных контрольных записей у 6 крыс среднего возраста, 21 суточная запись у 7 пожилых крыс). На 11-е сутки после введения контрольного раствора этим же животным интраназально вводили лактацистин с целью моделирования доклинической стадии БП. Для приближения к срокам развития БП у человека была выбрана пролонгированная до 21 сут модель доклинической стадии БП у крыс, основанная на интраназальном введении ингибитора протеасом лактацистина («Enzo Life Sciences», США) [24]. Лактацистин в дозе 125 мкг, растворенный в 10 мкл апиогенного фосфатного буфера (pH 7,4), вводили крысам в каждую ноздрю дважды с интервалом 7 сут. Суммарная доза лактацистина составила 500 мкг для каждого животного.

Экспериментальные записи выполняли через 21 сут (3 нед) после первого введения лактацистина в течение 2 сут (всего 12 суточных экспериментальных записей у 6 крыс среднего возраста, 14 суточных записей у 7 пожилых крыс).

Регистрация и анализ суточного цикла бодрствование—сон. Компьютерная регистрация полисомнограмм осуществлялась с помощью телеметрического оборудования Dataquest A.R.T. System («DSI», США) в условиях свободного поведения животных. Вживление телеметрического модуля 4ET-S1/S2 («DSI») и электродов для регистрации двух каналов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы глазных мышц, электромиограммы мышц шеи животного и температуры тела выполняли под общей анестезией золетилом: тилетамина гидрохлорид+золазепам гидрохлорид (Zoletil 100, «Virbac Sante Animale», Фран-

ция). Запись электрофизиологических показателей начинали не ранее чем через 10—14 сут после проведения операции; регистрацию выполняли непрерывно в течение 24 ч, начиная с темной фазы суток (17:00—05:00).

Идентификацию состояний цикла бодрствование—сон и количественный анализ данных осуществляли визуально с использованием программы Sleep_Pro («DSI»). При обработке данных полисомнографии анализировали временные характеристики (общее время, длительность и количество эпизодов) состояний бодрствования, дремоты, медленного и парадоксального сна. Амплитудно-частотные характеристики ЭЭГ вычисляли с помощью быстрого преобразования Фурье. Медленноволновую активность определяли в состоянии медленного сна как отношение спектральной плотности в полосе частот 0,7—4 Гц за каждый час регистрации к среднесуточной спектральной плотности диапазона 0,7—50 Гц. Эпоха анализа всех показателей составляла 10 с; для каждого из состояний рассчитывали среднее значение исследуемых показателей за 12 ч темной (активной) и светлой (неактивной) фаз суток и за 24 ч.

Манипуляции с животными осуществляли в соответствии с протоколом, утвержденным комитетом по охране животных ИЭФБ РАН, находящимся в соответствии с национальными и международными требованиями.

Статистическая обработка данных. С учетом характера распределения данных, возрастные изменения в характеристиках цикла сон—бодрствование оценивали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна—Уитни. Различия в показателях сна и бодрствования между контролем и доклинической стадией БП определяли с помощью парного критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Возрастные изменения сна. Анализ суточных полисомнограмм показал, что наибольшие различия между группами крыс пожилого и среднего возраста наблюдались в темной фазе суток, которая у крыс является активным периодом. В этой фазе общее время бодрствования уменьшалось у пожилых животных на 20% ($p < 0,05$) (рис. 1, а), представленность дремоты возрастала в 2 раза (на 101%, $p < 0,01$) (см. рис. 1, б) и отмечалась тенденция к возрастанию количества медленного и парадоксального сна (см. рис. 1, в, г). Эти изменения указывали на возрастное снижение активности животных в темное время суток.

В светлой (неактивной) фазе суток сохранялась повышенная представленность дремоты у пожилых крыс: общее время этого состояния превышало показатели крыс среднего возраста на 50% ($p < 0,05$). В результате в среднем за сутки отмечались возрастание дремоты на 69% ($p < 0,05$) и уменьшение бодрствования на 16% ($p < 0,05$). Увеличение общего времени дремоты было обусловлено возрастанием средней длительности эпизодов с $28 \pm 3,4$ с у крыс среднего возраста до $45 \pm 4,1$ с у пожилых крыс ($p < 0,05$). Представленность медленного сна и его дельта-волновая активность в неактивную фазу суток имели явную тенденцию к снижению у пожилых животных по сравнению со средним возрастом (рис. 2). Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствовали о том, что для пожилых крыс в отличие от особей среднего возраста была характерна ПДС в активную фазу суток, а в неактивную у них отмечалась тенденция к возрастанию представленности поверхностного сна.

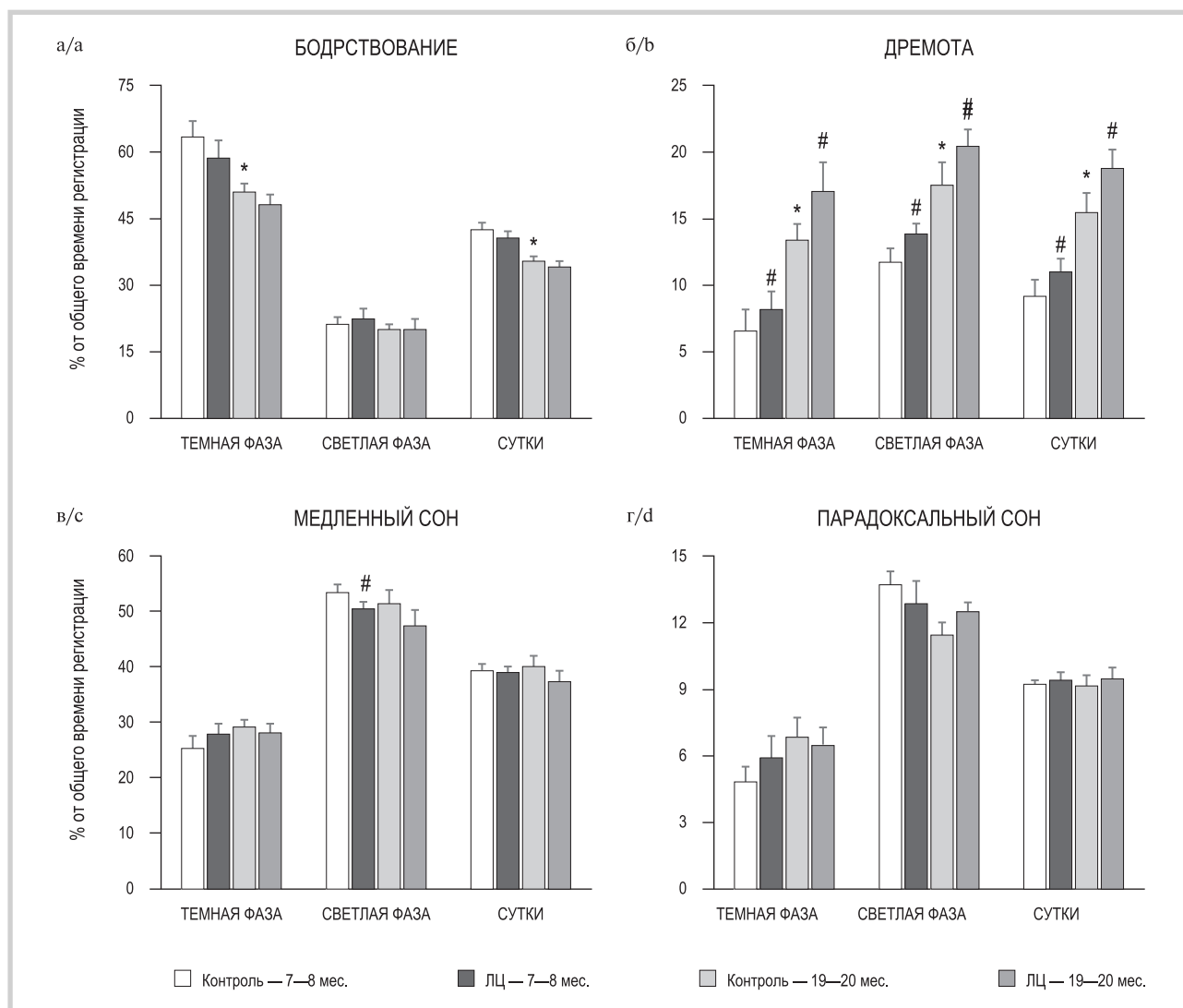


Рис. 1. Изменения общего времени состояний суточного цикла бодрствование—сон в модели доклинической стадии БП у крыс среднего (7—8 мес) и пожилого (19—20 мес) возраста.

Здесь и на рис. 2, 3: данные представлены как среднее арифметическое±ошибка среднего; * — достоверные различия между группами среднего и пожилого возраста в контрольных условиях при $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни); # — достоверные различия между контрольными данными и значениями после введения лактацистина (ЛЦ) согласно возрасту, при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для связанных выборок).

Fig. 1. Changes of the total time of vigilance states in the model of preclinical Parkinson's disease stage in middle-aged (7—8 month old) and aged (19—20 month old) rats.

Here and on the fig. 2, 3: data presented as mean+SEM; * — significant difference between aged and middle-aged rats under control conditions (administration of vehicle), $p < 0,05$, Mann—Whitney U test; # — significant difference between the effects of lactacystin (LC) and vehicle (control) administration of the same age, $p < 0,05$, Wilcoxon matched pairs test.

Изменения сна в модели доклинической стадии БП.

При моделировании доклинической стадии БП у крыс среднего возраста было выявлено увеличение общего времени дремоты на 25% в активную фазу суток ($p < 0,05$). При этом у пожилых животных отмечалось дополнительное к возрастному нарастание представленности этого состояния; общее время дремоты увеличивалось на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, а общая величина прироста времени дремоты составляла 106% ($p < 0,01$) по сравнению с животными среднего возраста, получившими лактацистин. Эти данные указывают на более выраженное проявление синдрома ПДС в активную фазу суток у крыс в пожилом возрасте по сравнению со средним в модели доклинической стадии БП.

Характерной особенностью изменения состояний сна и бодрствования в неактивную фазу суток у животных среднего возраста в модели доклинической стадии БП являлось возрастное увеличение времени дремоты на 19% ($p < 0,05$). В среднем за сутки представленность дремоты в доклинической стадии увеличивалась на 21% ($p < 0,05$) преимущественно за счет прироста продолжительности эпизодов этого состояния. При этом увеличение дремоты было сопряжено с уменьшением представленности медленного сна (см. рис. 1, в) и нарушением его микроструктуры, о чем свидетельствовали увеличение количества эпизодов медленного сна (рис. 3, а) и уменьшение их длительности с $165 \pm 7,6$ с в контрольных условиях до $141 \pm 9,1$ с ($p < 0,05$). Эти изменения указывали на фрагментацию сна в неактивную фазу суток. Анализ дельта-волновой

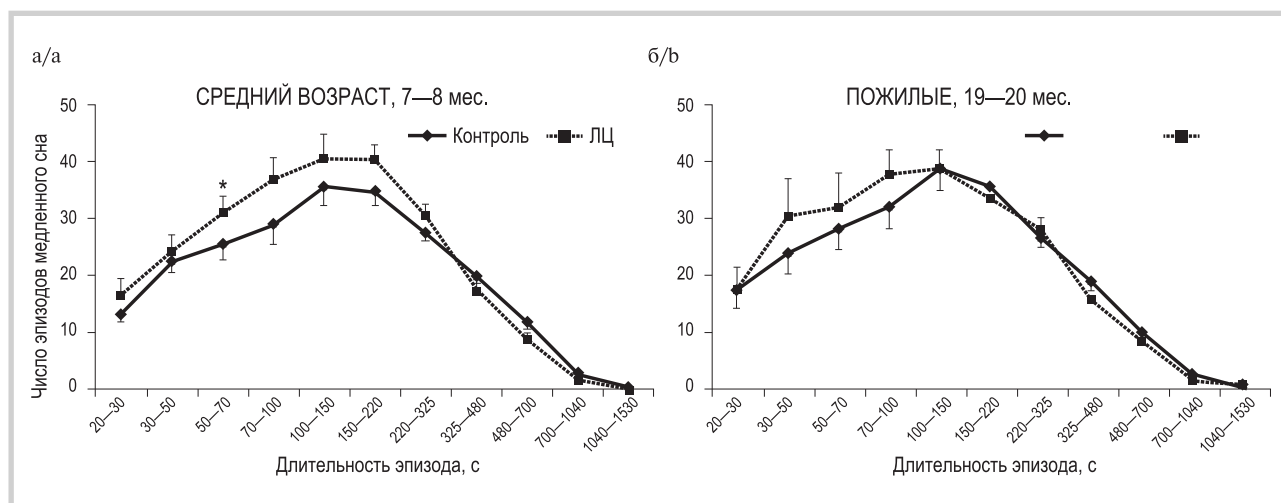


Рис. 2. Изменение распределения среднесуточного количества эпизодов медленного сна в зависимости от их длительности в модели доклинической стадии БП у крыс среднего и пожилого возраста.

Здесь и на рис. 3: * — достоверные различия между контрольными данными и значениями после введения лактацистина (ЛЦ) при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона для связанных выборок).

Fig. 2. Changes of the number/duration distribution of slow-wave sleep episodes in the model of preclinical Parkinson's disease stage in middle-aged (7—8 month old) and aged (19—20 month old) rats.

Here and in Fig. 3: * — significant difference between the effects of lactacystin (LC) and vehicle (control) administration of the same age, $p < 0.05$, Wilcoxon matched pairs test.

активности ЭЭГ во время медленного сна выявил ее снижение на 15% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Следовательно, проявление синдрома ПДС в активную фазу и доминирование поверхностного фрагментированного сна в неактивную фазу суток являются признаками нарушения сна у крыс среднего возраста в модели доклинической стадии БП.

У пожилых крыс в модели доклинической стадии БП, как и у крыс среднего возраста, в неактивную фазу суток отмечалось возрастание представленности дремоты на 16% ($p < 0,05$). В среднем за сутки общее время дремоты увеличивалось на 21% ($p < 0,05$) преимущественно из-за возрастания длительности эпизодов этого состояния до $54 \pm 4,9$ с против $45 \pm 4,1$ с ($p < 0,05$) в контроле. При этом у крыс пожилого возраста, как и у особей среднего возраста, было зарегистрировано снижение мощности спектра ЭЭГ в дельта-диапазоне на 17% ($p < 0,05$) (см. рис. 2) и наблюдалась явная тенденция к уменьшению представленности медленного сна (см. рис. 1, в). Однако у пожилых животных в отличие от группы среднего возраста, не наблюдалось возрастания количества коротких эпизодов медленного сна, указывающих на его фрагментацию при моделировании доклинической стадии БП (см. рис. 3, б). Следовательно, отличительным признаком нарушения сна у крыс пожилого возраста в модели доклинической стадии БП является отсутствие фрагментированного сна. К общим признакам нарушения сна у пожилых животных и крыс среднего возраста в модели доклинической стадии БП относится наличие синдрома ПДС в активную фазу суток, который более выражен в пожилом возрасте, и преобладание поверхностного сна в неактивную фазу суток.

Обсуждение

В настоящей работе для поиска признаков нарушений сна, характерных для ранней стадии БП, была использована валидная модель пролонгированной (до 21 сут) доклинической стадии БП у крыс среднего и пожилого возраста,

созданная путем ингибирования протеасом головного мозга. При создании этой модели ориентировались на использование интраназального способа доставки в мозг ингибитора протеасом лактацистина, который является экологически адекватным для жизни человека в связи с естественным путем его проникновения в головной мозг через обонятельный нейроэпителий. В основу созданной модели было положено современное представление, что ослабление активности убиквитин-протеасомной системы является одним из ключевых молекулярных механизмов патогенеза БП [9, 22]. Модель воспроизводила основные патоморфологические и нейрохимические признаки доклинической стадии БП: 1) нейродегенеративные изменения в экстра-нигральных структурах головного мозга (обонятельные луковицы, голубое пятно, вентральная тегментальная область); 2) пороговый уровень нейродегенерации и содержания дофамина в nigrostriatalной системе по сравнению с уровнем клинической стадии при отсутствии моторных феноменов; 3) наличие нейрональных телец Леви, содержащих агрегаты α -синуклеина, и 4) признаки нейровоспаления в nigrostriatalной и экстра-нигральных структурах головного мозга [24, 26—28]. Важно отметить, что новая модель ингибирования протеасом головного мозга, имитирующая доклиническую стадию БП, воспроизводит симптомы нарушений когнитивных функций и эмоционального поведения, предшествующие клинической стадии БП, и возрастные особенности в их проявлении [25, 29—31]. Перечисленные выше патоморфологические, нейрохимические изменения в nigrostriatalной и экстра-нигральных структурах головного мозга и премоторные симптомы соответствуют доклинической стадии БП, согласно концепции Н. Braak и соавт. [32].

Известно, что с увеличением возраста сон изменяется [33, 34]. Пожилой возраст — фактор риска заболеваемости БП. Анализ данных литературы показывает, что нет ни одного заболевания, при котором отмечалась бы такая

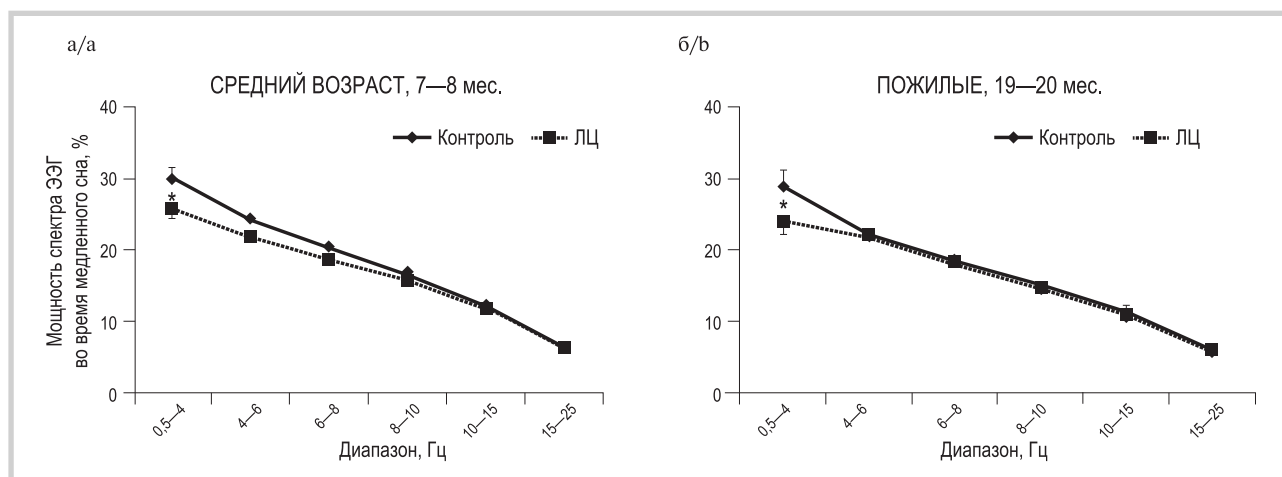


Рис. 3. Изменение мощности спектра ЭЭГ, зарегистрированной во время медленного сна, в модели доклинической стадии БП у крыс среднего и пожилого возраста.

Fig. 3. Changes of the relative EEG power spectrum during slow-wave sleep episodes in the model of preclinical Parkinson's disease stage in middle-aged (7—8 month old) and aged (19—20 month old) rats.

же сильная зависимость увеличения риска развития от процессов старения, какая наблюдается в случае с БП [35]. Однако возрастные особенности нарушений сна на начальных этапах развития БП у пациентов еще мало изучены из-за трудностей в определении доклинических симптомов, поэтому было проведено полисомнографическое исследование на модели доклинической стадии БП у животных среднего и пожилого возраста. Задача настоящего исследования состояла в том, чтобы выяснить общие закономерности и возрастные различия в нарушении характеристик сна и бодрствования на ранней стадии развития Паркинсон-подобной патологии с целью определения раннего полисомнографического маркера. Проведенное исследование показало, что у пожилых животных в отличие от особей среднего возраста в контрольных условиях отмечается ПДС в активную фазу суток (дневная сонливость для человека), о чем свидетельствовало увеличение времени переходного дремото-подобного состояния, а в неактивную (ночное время для человека) — явная тенденция к уменьшению общего времени медленного сна, глубокого сна, а также увеличение длительности эпизодов и представленности дремоты, что указывало на возрастание представленности поверхностного сна. Эти данные согласуются с метаанализом, включившим 65 исследований с участием около 3600 пациентов в возрасте от 5 до 100 лет. Авторы выявили, что у человека начиная с молодого возраста до 60 лет происходят увеличение длительности стадии поверхностного сна, уменьшение пропорции глубокого медленного сна и увеличение дремоты (в виде ПДС). Было подсчитано, что у человека до 60 лет в течение каждого десятилетия глубокий сон (дельта-сон) сокращается приблизительно на 2% [36].

В модели доклинической стадии БП у животных среднего и пожилого возраста изменяются в основном те же параметры сна и дремотоподобного состояния, что у здоровых (контрольных) пожилых крыс, но в более выраженной форме. При анализе данных полисомнографии как у пожилых животных, так и у особей среднего возраста в модели доклинической стадии БП были выявлены: а) ПДС в активную фазу суток, которая более выражена в пожилом возрасте, и б) преобладание поверхностного медленного сна в неактив-

ную фазу суток. К отличительным признакам нарушения сна у крыс пожилого возраста в модели доклинической стадии БП следует отнести отсутствие значимого снижения общего времени медленного сна и увеличения количества более коротких его эпизодов, что свидетельствовало бы об усилении фрагментации сна. Результаты настоящего исследования указывают на связь между ПДС и преобладанием поверхностного неглубокого сна в неактивную фазу суток в модели БП у крыс разных возрастных групп. При этом связи между ПДС и наличием одного из признаков инсомнии в виде частых пробуждений обнаружено не было, что может свидетельствовать о том, что ПДС является самостоятельным синдромом в модели БП. Сходное проявление синдрома ПДС и его корреляция с ночным сном отмечались и у пациентов с БП в клинической стадии БП [37]. Мы полагаем, что выявленный в настоящем исследовании синдром ПДС в модели доклинической стадии БП у крыс разных возрастных групп может рассматриваться как немоторный признак начавшейся нейродегенерации, который может соответствовать ПДС на ранней (доклинической) стадии БП. Это согласуется и с недавно полученными данными объективной оценки дремоты с помощью актиографии большой когорты (2920 пациентов) пожилых мужчин (средний возраст 76 лет), наблюдавшихся в течение 11 лет [38]. В этом исследовании было показано, что при появлении признаков поведенческого ПДС (без полисомнографии) у пожилых риск развития БП увеличивается в 3 раза и ПДС может проявляться на несколько лет раньше первых двигательных нарушений у пациентов с БП, т.е. быть одним из первых симптомов этого заболевания.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют сделать вывод, что ПДС и нарушения структуры и качества сна, формирующиеся в динамике пролонгированной доклинической стадии БП в модели у крыс, являются следствием патофизиологических изменений и могут выявляться уже на ранних стадиях развития паркинсон-подобной патологии. Судя по полученным данным, патоморфологической основой появления ранних симптомов ПДС и других признаков нарушения сна в модели доклинической стадии БП у животных может являться до-

фамин- и норадреналиновая недостаточность, постепенно развивающаяся в ходе нейродегенеративного процесса в структурах, которые обеспечивают регуляцию бодрствования и сна (голубое пятно, вентральная тегментальная область); это приводит к снижению общего уровня восходящей активирующей системы бодрствования [24, 26, 30]. Причем воспалительно-деструктивные изменения и развитие α -синуклеиновой патологии в голубом пятне и вентральной тегментальной области головного мозга наиболее значительные в пожилом возрасте по сравнению со средним в модели доклинической стадии БП у животных, что может быть причиной большей выраженности ПДС при старении [26, 27]. Кроме того, выявленное в настоящем исследовании снижение дельта-волновой активности медленного сна в модели доклинической стадии БП у животных само по себе может провоцировать развитие основных патогенетических механизмов БП, в частности способствовать снижению активности восстановительных процессов в нервных клетках и ослаблению молекулярных механизмов противодействия нейродегенерации [25]. С глубоким медленным сном связывается реализация ключевой био-

логической функции — повышения скорости синтеза белков и усиления работы глимфатической системы, очищающей мозг от метаболитов и токсичных aberrantных белков [39, 40]. Наряду с этим выявленные нами ранее признаки когнитивного дефицита, тревожноподобного поведения и депрессии в этих моделях доклинической стадии БП у животных разных возрастных групп [25, 29–31] могут являться также следствием дефицита глубокого сна и ПДС.

Резюмируя представленные экспериментальные данные, можно отметить, что обнаруженные признаки ПДС и нарушения сна в модели доклинической стадии БП в среднем и пожилом возрасте у животных могут быть рекомендованы для апробации в клинических исследованиях при поиске потенциальных биомаркеров ранней стадии БП.

Работа выполнена в рамках государственного задания при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525–535. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70471-9)
- Dorsey E, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kiebertz K, Marshall FJ, Ravina BM, Schifitto G, Siderowf A, Tanner CM. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2007;68(5):384–386. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03>
- Угрюмов М.В. Трансляционная, персонализированная и профилактическая медицина как основа для борьбы с нейродегенеративными заболеваниями. В мон. Нейродегенеративные заболевания — от генома до целостного организма. Т. 1. Под ред. Угрюмова М.В. М.: Издательство Научный мир; 2014. Ugrumov MV. *Translational, personalized and preventive medicine as the basis for the fight against neurodegenerative diseases*. In mon. Neurodegenerative diseases: from genome to the whole organism. Vol. 1. Ed. By Ugrumov M.V. M.: Scientific World; 2014. (In Russ.).
- Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик парадоксального сна — ранний признак БП. *Журнал ВВД*. 2013;63(1):75–85. Pastukhov YuF. Changes in the characteristics of paradoxical sleep are an early feature of Parkinson's disease. *Zhurnal VND*. 2013;63(1):75–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s0044467713010103>
- Амосова Н.А., Смоленцева И.Г., Гусейнова П.М., Маслюк О.А., Гаврилов Э.Л. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(6):77–81. Amosova NA, Smolentseva IG, Guseinova PM, Maslyuk OA, Gavrilov EL. Sleep disorders at an early stage of Parkinson's disease in patients who do not take antiparkinsonic drugs. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(6):77–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161166277-81>
- Gomez-Esteban J, Tijero B, Somme J, Ciordia R, Berganzo K, Rouco I, Bustos J, Valle M, Lezcano E, Zarranz J. Impact of psychiatric symptoms and sleep disorders on the quality of life of patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 2010;258(3):494–499. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5786-y>
- Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал*. 2014;19(4):19–27. Nodel MR, Yakhno NN, Ukraintseva UV, Dorokhov VB. Insomnia in parkinson's disease and its impact on quality of life. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2014;19(4):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-4-19-27>
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009;72(15):1296–1300. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000340980.19702.6e>
- Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В., Чеснокова А.В. Молекулярные механизмы патогенеза болезни Паркинсона и перспективы превентивной терапии. В мон. Нейродегенеративные заболевания — от генома до целостного организма. Т. 1. Под ред. Угрюмова М.В. М.: Издательство Научный мир; 2014. Pastukhov YuF, Ekimova IV, Chesnokova AV. *Molecular mechanisms of the pathogenesis of Parkinson's disease and the prospects for preventive therapy*. In mon. Neurodegenerative diseases: from genome to the whole organism. Vol. 1. Ed. By Ugrumov M.V. M.: Scientific World; 2014. (In Russ.).
- Boeve BF. REM Sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the RBD neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1184:15–54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x>
- Hansen IH, Marcussen M, Christensen JA, Jennum P, Sorensen HB. Detection of a sleep disorder predicting Parkinson's disease. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013;5793–5796. <https://doi.org/10.1109/embsc.2013.6610868>
- Tandberg E, Larsen J, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Movement Disorders*. 1999;14(6):922–927. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199911\)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7)
- Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1392–1396. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.8.1392>
- Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;35:33–50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.08.001>
- Shpirer I, Miniovitz A, Klein C, Goldstein R, Prokhorov T, Theitler J, Polak L, Hogl B, Postuma R, Videnovic A, Amara A, Marek K. Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Movement Disorders*. 2015;30(10):1371–1381. <https://doi.org/10.1002/mds.26248>

17. Abbott RD, Ross G, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, Curb JD, Petrovitch H. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65(9):1442-1446. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d>
18. Gjerstad M, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(10):1544-1546. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.10.1544>
19. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Oanow CW. Sleepiness in parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord*. 2003;18(6):668-672. <https://doi.org/10.1002/mds.10429>
20. Нодель МР, Русакова ИМ, Яхно НН. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2010;2:19-25.
Nodel' MR, Rusakova IM, Yakhno NN. Clinical assessment of sleep and wake disorders in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2010;2:19-25. (In Russ.).
21. Нодель М.Р. Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции. *Нервные болезни*. 2015;1:23-26.
Nodel' MR. Fatigue and insomnia in Parkinson's disease: general mechanisms and ways of correction. *Nervnye Bolezni*. 2015;1:23-26. (In Russ.).
22. Ciechanover A, Kwon YT. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med*. 2015;47(3):e147. <https://doi.org/10.1038/emmm.2014.117>
23. Пастухов Ю.Ф., Чеснокова А.Ю., Якимчук А.А., Екимова И.В., Романова И.В., Худик К.А. Изменения сна при дегенерации черной субстанции, вызванной ингибитором протеасомы лактастистин. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010;96(12):1190-1202.
Pastukhov Yu.F., Chesnokova A.Yu., Yakimchuk A.A., Ekimova I.V., Romanova I.V., Khudik K.A. Sleep changes with degeneration of the substantia nigra reaction caused by the proteasome inhibitor lactacystin. *Russian physiological journal. THEM. Sechenov*. 2010; 96 (12): 1190-1202. <https://doi.org/10.1007/s11055-012-9578-y>
24. Екимова И.В., Симонова В.В., Гузев М.А., Лапшина К.В., Чернышев М.В., Пастухов Ю.Ф. Изменения характеристик сна в модели доклинической стадии БП у крыс, созданной на основе ослабления активности убиквитин-протеасомной системы головного мозга. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2016;52(6):413-422.
Ekimova IV, Simonova VV, Guzev MA, Lapshina KV, Chernyshev MV, Pastukhov YuF. Changes in sleep characteristics of rat preclinical model of Parkinson's disease based on attenuation of the ubiquitin-proteasome system activity in the brain. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016;52(6):413-422 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/s1234567816060057>
25. Pastukhov YuF, Simonova VV, Chernyshev MV, Guzev MA, Shemyakova TS, Ekimova IV. Signs of sleep and behavior disorders indicating the initial stage of neurodegeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2017;53(5):431-434. <https://doi.org/10.1134/s0022093017050106>
26. Plaksina DV, Chernyshev MV, Karpenko MN, Gazizova AR, Pazi MB, Ekimova IV. Experimental modeling of a preclinical Parkinson's disease stage in rats by intranasal lactacystin administration. *Neurodegener Dis*. 2017;17(suppl 1):1655. <https://doi.org/10.1159/000464378>
27. Plaksina DV, Ekimova IV. Age-Related Features of α -Synuclein Pathology in the Brain on Modeling the Preclinical Stage of Parkinson's Disease in Rats. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2020;50(1):109-114. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00875-0>
28. Karpenko MN, Muruzheva ZM, Pestereva NS, Ekimova IV. An infection hypothesis of Parkinson's disease. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;49(5):555-561. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00769-1>
29. Абдурасулова И.Н., Екимова И.В., Чернышев М.В., Мацулевич А.В., Пастухов Ю.Ф. Нарушение когнитивных функций у крыс Вистар в модели доклинической стадии болезни Паркинсона. *Журнал ВНД*. 2019;69(3):364-381.
Abdurasulova IN, Ekimova IV, Chernyshev MV, Matsulevich AV, Pastukhov YuF. Impairments of cognitive functions in the model of the preclinical stage of parkinson's disease in Wistar rats. *Zhurnal VND*. 2019;69(3):364-381. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0044467719030031>
30. Екимова И.В., Газизова А.Р., Карпенко М.Н., Плаксина Д.В. Признаки ангедонии и деструктивные изменения в вентральной области покрышки среднего мозга в модели доклинической стадии болезни Паркинсона в эксперименте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):61-67.
Ekimova IV, Gazizova AR, Karpenko MN, Plaksina DV. Signs of anhedonia and destructive changes in the ventral tegmental area of the midbrain in the model of the preclinical Parkinson's disease stage in experiment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(9):61-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809161>
31. Чернышев М.В., Екимова И.В., Газизова А.Р., Сапач О.А., Пастухов Ю.Ф. Особенности эмоционального поведения у старых крыс в модели доклинической стадии болезни Паркинсона. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2018;54(6):444-446.
Chernyshev MV, Ekimova IV, Gazizova AR, Sapach OA, Pastukhov YuF. Peculiarities of emotional behavior of aged rats in preclinical parkinson's disease model. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2018;54(6):444-446. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S004445291806013X>
32. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Braatz H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318(1):121-134. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0956-9>
33. Li J, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in Normal Aging. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>
34. Chesnokova AY, Ekimova IV, Pastukhov YF. Parkinson's disease and aging. *Advances in Gerontology. Springer*. 2019;9(2):164-173. <https://doi.org/10.1134/S2079057019020085>
35. Rodriguez M, Rodriguez-Sabate C, Morales I, Sanchez A, Sabate M. Parkinson's disease as a result of aging. *Aging Cell*. 2015;14(3):293-308. <https://doi.org/10.1111/acel.12312>
36. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
37. Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В., Яхно Н.Н. Нарушения ночного сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):23-29.
Nodel' MR, Shevtsova KV, Kovrov GV, Yakhno NN. Nighttime sleep disorders in patients with daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):23-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-23-29>
38. Leng Y, Goldman SM, Cawthon PM, Stone KL, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Excessive daytime sleepiness, objective napping and 11-year risk of Parkinson's disease in older men. *Int J Epidemiol*. 2018;47(5):1679-1686. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy098>
39. Nakanishi H, Sun Y, Nakamura RK, Mori K, Ito M, Suda S, Namba H, Storch FI, Dang TP, Mendelson W, Mishkin M. Positive correlations between cerebral protein synthesis rates and deep sleep in Macaca mulatta. *European Journal of Neuroscience*. 1997;9(2):271-279. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01397.x>
40. 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>

Поступила 06.03.2020

Received 0603.2020

Принята к печати 20.03.2020

Accepted 20.03.2020

Поведенческие факторы риска жалоб на нарушения сна и субъективное неблагополучие в норме

© Е.И. РАССКАЗОВА^{1,2}, С.В. ЛЕОНОВ¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Валидизация шкалы поведенческих факторов нарушения сна в норме, а также исследование прямых и косвенных связей поведения в отношении сна с субъективным качеством сна и благополучием в норме.

Материал и методы. В 1-ю выборку включили 66 человек 19–55 лет без диагностированных нарушений сна, заполнивших шкалу поведенческих факторов нарушений сна (субшкалы приема лекарственных и нелекарственных средств, алкоголя, тонизирующих напитков и использования гаджетов вечером, сдвига времени укладывания, шадящего поведения, ритуала сна, соблюдения режима, откладывания утреннего подъема), индекс тяжести инсомнии, госпитальную шкалу тревоги и депрессии. Во 2-ю выборку включили 174 человека 17–57 лет без диагностированных нарушений сна, заполнявших те же методики и шкалы тревоги и депрессии Бека. Из них 44 человека заполнили шкалу поведенческих факторов повторно через 2 нед.

Результаты и заключение. Продемонстрированы достаточные надежность—согласованность ($\alpha=0,62–0,93$), ретестовая надежность субшкал ($r=0,33–0,79$, $p<0,01$), а также связь нарушения гигиены сна, особенно вечером, и шадящего поведения с жалобами на нарушения сна в норме, тревожностью и в меньшей степени жалобами на депрессивные симптомы ($r=0,15–0,58$, $p<0,05$). Все стратегии поведения, кроме ритуала сна, характеризуются косвенным эффектом в отношении жалоб на тревожные, депрессивные симптомы, субъективного неблагополучия ($| \beta | = 0,03–0,24$): чем чаще человек прибегает к ним, тем больше вероятность у него жалоб на нарушения сна, что в свою очередь является фактором риска неблагополучия. Шадящее поведение и откладывание времени утреннего подъема сопряжены с более низким уровнем благополучия даже при отсутствии жалоб на нарушения сна ($\beta=0,23–0,34$, $p<0,01$). Полученные результаты позволяют использовать шкалу в исследовательских целях и свидетельствуют в пользу того, что дисфункциональная роль поведения в отношении сна преимущественно является косвенной (через хронификацию жалоб), но может быть и прямой (независимо от жалоб на нарушения сна).

Ключевые слова: психология сна, поведенческие факторы жалоб на нарушения сна, субъективное благополучие, тревога, депрессия.

Информация об авторах:

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

Леонов С.И. — <https://orcid.org/0000-0001-8139-0458>

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

Как цитировать:

Рассказова Е.И., Леонов С.В. Поведенческие факторы риска жалоб на нарушения сна и субъективное неблагополучие в норме.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9 вып. 2):34–39. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009234>

Behavioral factors of sleep-related complaints and subjective poor well-being in general population

© Е.И. RASSKAZOVA^{1,2}, S.V. LEONOV¹

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To validate the Scale of Behavioral Factors of Sleep Disturbances in people without diagnosed sleep disorders, as well as to reveal direct and indirect effects of sleep behavior on subjective sleep quality and well-being.

Material and methods. Sample 1 included 66 people, aged 19–55 years, without diagnosed sleep disturbances who completed the Scale of Behavioral Factors of Sleep Disturbances (subscales for Taking Medications and Non-Medications, Alcohol, Tonic Drinks and Using Gadgets in the evening, Delaying Bedtime, Self-Limitations, Sleep Ritual, Adherence to the Regimen, Postponement of the Morning Rise), Insomnia Severity Index, Hospital Scale of Anxiety and Depression. Sample 2 included 174 people, aged 17–57 years, without diagnosed sleep disorders, who completed Beck's Anxiety and Depression Inventories in addition to the scales administered to sample 1. Forty-four people completed the Scale of Behavioral Factors again after two weeks.

Results. The moderate reliability-consistency ($\alpha=0.62–0.93$) and retest reliability of the subscales ($r=0.33–0.79$, $p<0.01$) as well as the relationship between poor sleep, especially in the evening, self-limiting behavior and sleep-related complaints of sleep, anxiety and, to a lesser extent, complaints of depressive symptoms ($r=0.15–0.58$, $p<0.05$) were revealed. All behavioral strategies,

except for the sleep ritual, are characterized by an indirect effect on anxiety, depressiveness, poor well-being ($|β|=0.03—0.24$): the more often a person uses them, the more likely he/she has sleep-related complaints, which, in turn, is a risk factor for poorer well-being. Self-limiting behavior and delaying the morning rise are associated with a lower level of well-being, even in the absence of sleep-related complaints ($β=0.23—0.34$, $p<0.01$).

Conclusions. The Scale of Behavioral Factors of Sleep Disturbances can be used for research purposes. The results of the study suggest that the dysfunctional role of behavior on well-being is predominantly indirect (through the perpetuation of complaints), but it can also be direct (regardless of complaints of sleep disorders).

Keywords: sleep psychology, behavioral factors of sleep-related complaints, subjective well-being, anxiety, depression.

Information about authors:

Rasskazova E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9648-5238>; e-mail: e.i.rasskazova@gmail.com

Leonov S.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8139-0458>

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

To cite this article:

Rasskazova EI, Leonov SV. Behavioral factors of sleep-related complaints and subjective poor well-being in general population. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):34—39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009234>

Начиная с поведенческих моделей регуляции сна [1], бихевиоральным факторам нарушения сна отводится одно из ключевых мест в исследованиях и лечении инсомнии [2, 3]. Полностью доказанным считается роль нарушения гигиены сна и контроля стимулов, по меньшей мере в хронификации инсомнии, а по некоторым данным, и в ее этиологии, тогда как ограничение сна и контроль стимулов способствуют восстановлению сна [4]. В норме ограничения и нерегулярный сон сказываются на здоровье [5], параметрах потребления и высвобождения энергии, физической активности, при этом энергетический баланс зависит от того, в чем заключается «сдвиг» сна и бодрствования [6], а при видах деятельности, требующих значительной физической и когнитивной нагрузки, таких как профессиональный спорт, режим сна и бодрствования, по всей видимости, является условием успешности [7].

При этом ответ на вопрос о соотношении бихевиоральных факторов нарушений сна с когнитивными, эмоциональными и другими факторами менее однозначен. В модели Э. Харвей тревога по поводу нарушений сна приводит к чрезмерному вниманию ко сну и самоограничительному поведению, которое в свою очередь сопряжено с ухудшением симптоматики и хронификацией заболевания. Близкое соотношение бихевиоральных факторов предлагается в модели внимания—намерения—усилия С. Espie и соавт. [8], а также в подходе психологии телесности [9], согласно которым намерение изменить свой сон приводит к гипертрофированным усилиям по регуляции сна, в первую очередь стратегиям поведения, провоцирующим еще большее внимание ко сну и его дальнейшее ухудшение. В модели Ch. Morin [10] поведение рассматривается как результат действия дисфункциональных представлений: например, нарушение гигиены сна характерно для людей с представлением о том, что им необходимо отоспаться после «плохой» ночи, иначе они не смогут функционировать днем. Иными словами, согласно этим моделям поведенческие факторы обычно рассматриваются как проявления других — когнитивных, эмоциональных процессов, процессов осмысления болезни. Однако в эмпирических исследованиях они нередко слабо связаны между собой и по-разному связаны с объективными и субъективными факторами [11], предполагают разные стратегии интервенции в рамках когнитивно-

бихевиоральной терапии инсомнии [4], поэтому, видимо, должны рассматриваться как относительно «независимые» от других психологических факторов.

Одна из ключевых трудностей таких исследований состоит в том, что на настоящий момент, насколько нам известно, стандартизованных методик диагностики разных вариантов дисфункционального поведения в отношении сна немного, все они сводятся к диагностике гигиены сна [12], поэтому оценка поведения основана почти исключительно на основе беседы, реже на основе дневниковых оценок.

Цель данного исследования — валидизация шкалы поведенческих факторов нарушения сна в норме, а также исследование прямых и косвенных связей поведения в отношении сна с субъективным качеством сна и благополучием в норме.

Выдвигались следующие гипотезы:

1. Доработанные в первой версии [13] субшкалы приема лекарственных и нелекарственных средств, нарушения гигиены сна в вечернее время (алкоголь, тонизирующие напитки, использование гаджетов, запоздалое укладывание), щадящего и охранительного (ритуал сна) поведения, соблюдения режима, откладывания утреннего подъема характеризуются достаточной надежностью—согласованностью и ретестовой надежностью.

2. Поведенческие факторы нарушения сна в норме связаны с худшим субъективным качеством сна (жалобами на нарушения сна), а также жалобами на тревогу и депрессию.

3. Не оказывая прямого влияния на субъективное благополучие, поведение человека в отношении сна связано с благополучием косвенно — через риск развития нарушений сна. В частности, дисфункциональные стратегии поведения связаны с худшим субъективным качеством сна, а оно в свою очередь сопряжено с выраженностью жалоб на тревогу и депрессию.

Материал и методы

Исследование состояло из двух частей. В 1-ю выборку вошли 66 человек (27 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 19 до 55 лет (средний возраст $m \pm d = 26,40 \pm 8,69$ года), отрицавшие диагноз каких-либо нарушений сна и историю психических заболеваний и согласившиеся принять участие в онлайн-исследовании психологических факторов

сна и благополучия. Из них у 2 человек было среднее обр-зование, у 32 — неоконченное высшее, у 32 — высшее.

Во 2-ю выборку включили 174 человека (90 мужчин и 84 женщины) в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $m \pm s = 25,02 \pm 9,14$ года), проходивших исследование очно. Все респонденты отрицали диагноз каких-либо нарушений сна и историю психических заболеваний.

Методики исследования:

1. *Шкала поведенческих факторов нарушения сна* [12] была доработана по результатам пилотажной апробации и включала 35 пунктов, подобранных по критерию экспертной (содержательной) валидности для 10 субшкал: приема лекарственных и нелекарственных средств, нарушения гигиены сна в вечернее время (алкоголь, тонизирующие напитки, использование гаджетов, запоздалое укладывание), щадящего и охранительного (ритуал сна) поведения, соблюдения режима, откладывания утреннего подъема¹.

2. *Индекс тяжести инсомнии* — скрининговая методика оценки субъективного качества сна и жалоб на его нарушения в норме и при инсомнии [9, 10].

3. Для оценки *субъективного неблагоприятия* использована госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [14, 15], а во 2-й выборке — также шкалы тревоги и депрессии Бека [16—18].

Через 2 нед 44 человека из 2-й выборки заполнили методику повторно.

Обработку данных проводили в программе SPSS Statistics 23.0, включая проверку надежности—согласованности и ретестовой надежности, корреляционный анализ и анализ медиации. В данном исследовании не применяли проверку факторной валидности в связи с тем, что любые стратегии нарушения поведения, связанного с регуляцией цикла «сон—бодрствование», очевидно, тесно связаны между собой как в норме, так и при инсомнии. Например, человек, не соблюдающий гигиену сна, почти автоматически будет чаще отсыпаться днем, использовать гаджеты ночью и пр. Иными словами, эти пункты слабо различимы в эксплораторном факторном анализе. Тем не менее отдельное рассмотрение каждой из субшкал имеет клиническую значимость: все они выделены как *различные* факторы нарушений сна в психологических исследованиях.

Результаты

Надежность—согласованность и ретестовая надежность шкалы

Данные свидетельствуют в пользу достаточной согласованности большинства субшкал методики (**табл. 1**). Низкая согласованность отмечается по субшкале употребления тонизирующих напитков вечером во 2-й выборке, но не в 1-й, тогда как согласованность по субшкале охранительного поведения (ритуал сна) была приемлемой во 2-й выборке, но не в 1-й. Результаты могут объясняться случайными колебаниями в ответах, так как обе субшкалы включают всего 2—3 пункта, а ответы по ним в норме часто характеризуют неустойчивые стратегии поведения и, следовательно, существенно могут изменяться в разные дни. В связи с этим надежность обеих субшкал требует проверки в дальнейших исследованиях.

По всем субшкалам отмечается значимая корреляция между первым и вторым замерами, варьирующая от средней (для двух субшкал — прием нелекарственных средств и прием алкоголя вечером) до высокой. С нашей точки зрения, этот результат согласуется с тем, что прием нелекарственных средств при первом замере может быть случайным, тогда как человек, принимающий снотворные препараты, склонен использовать и другие препараты для контроля своего сна в будущем. Единственное значимое различие по субшкалам между первым и вторым замером выявлено по субшкале поздних и чрезмерных дел, слишком позднего укладывания вечером. Этот показатель снизился ко второму замеру, возможно, из-за того, что тесты первого замера позволили обратить внимание респондентов на то, насколько часто это случается в их жизни. Наши данные показывают, что в норме фокус внимания на сне и бодрствовании нередко оказывается достаточной интервенцией для спонтанного улучшения сна и бодрости днем [19].

Гендерные и возрастные особенности поведения в отношении сна

В 1-й выборке не выявлено различий между ответами мужчин и женщин ни по одной субшкале методики, тогда как во 2-й выборке принятого ($p < 0,05$) уровня значимости достигают различия по двум субшкалам: мужчины чаще, чем женщины, употребляют алкоголь после 19:00 ($t = 2,78$, $p < 0,05$, $d = 0,42$), а женщины чаще не могут встать утром вовремя, переводят будильник и «разрешают» себе поспать/полежать в постели подольше ($t = -2,32$, $p < 0,05$, $d = 0,35$).

В обеих выборках чем старше респонденты, тем реже они нарушают правила гигиены сна в вечернее время (что объясняется их более редким использованием гаджетов и откладыванием укладывания из-за других обязанностей, $r = -0,39$ — $-0,36$, $p < 0,01$ в 1-й выборке и $r = -0,31$ — $-0,29$, $p < 0,01$ во 2-й выборке), тем чаще соблюдают режим ($r = 0,46$, $p < 0,01$ и $r = 0,21$, $p < 0,05$) и тем реже проявляют признаки щадящего поведения ($r = -0,27$, $p < 0,05$ и $r = -0,24$, $p < 0,05$). Кроме того, во 2-й выборке отмечен один дополнительный эффект: респонденты более старшего возраста реже стараются утром отлежаться или отоспаться ($r = -0,31$, $p < 0,01$).

Связь поведения в отношении сна с субъективными жалобами на нарушения сна, тревогу и депрессию

В соответствии со второй гипотезой в обеих выборках чаще жаловались на нарушения сна люди с нарушением гигиены сна вечером ($r = 0,25$ — $0,30$, $p < 0,01$), в первую очередь склонные сдвигать время укладывания из-за поздних дел и допоздна засиживаться за гаджетами ($r = 0,21$ — $0,26$, $p < 0,05$), а также несоблюдающие регулярный режим сна и бодрствования ($r = -0,30$ — $-0,28$, $p < 0,05$). Особенно тесно с худшим субъективным качеством сна связано щадящее поведение ($r = 0,50$ — $0,58$, $p < 0,01$). Во 2-й выборке, но не в 1-й, худшее качество сна связано также с приемом лекарственных и нелекарственных средств, алкоголя вечером и откладыванием времени подъема утром ($r = 0,27$ — $0,30$, $p < 0,01$). Хотя эти данные также полностью согласуются с гипотезой, они требуют проверки в дальнейших исследованиях, так как не были воспроизведены на выборке меньшего размера.

Прием лекарственных и нелекарственных средств, алкоголя вечером, сдвиг времени укладывания, использование гаджетов, щадящее поведение и откладывание времени подъема с утра связаны с самыми жалобами на тревогу ($r = 0,15$ — $0,42$, $p < 0,05$), а прием лекарственных средств, ща-

¹ По вопросам получения полного текста методики и ключей к ней для научных целей просьба писать автору: e.i.rasskazova@gmail.com

Таблица 1. Надежность—согласованность и ретестовая надежность субшкал шкалы поведенческих факторов нарушений сна

Table 1. Reliability-consistency and test-retest reliability of subscales of the Scale of Behavioral Factors of Sleep Disturbances

№	Субшкала	Количество пунктов	Надежность—согласованность (альфа Кронбаха)		Тест-ретестовая надежность (n=44)	
			n=66	n=174	корреляция Пирсона	t-критерий Стьюдента для связанных выборок
1	Прием лекарственных средств	2	0,93	0,84	0,60**	0,83
2	Прием нелекарственных средств	3	0,81	0,85	0,33*	0,33
	Общий прием медицинских и успокоительных препаратов	5	0,70	0,87	0,49**	0,57
3	Алкоголь вечером	2	0,92	0,89	0,34*	–0,25
4	Тонизирующие напитки вечером	2	0,60	0,53	0,65**	0,77
5	Поздние, чрезмерные дела и сдвиг укладывания вечером	6	0,85	0,81	0,61**	2,85**
6	Использование гаджетов	3	0,63	0,66	0,79**	–1,51
	Общее нарушение гигиены сна вечером	13	0,83	0,79	0,67**	0,20
7	Щадящее поведение	8	0,69	0,73	0,65**	0,67
8	Охранительное поведение (ритуал сна)	3	0,34	0,62	0,66**	1,39
9	Соблюдение режима	3	0,76	0,73	0,55**	–0,34
10	Откладывание утреннего подъема	3	0,80	0,81	0,52**	–0,70

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

Note. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

дующее поведение и откладывание времени подъема с утра — с жалобами на депрессию ($r=0,22-0,42$, $p < 0,01$).

Жалобы на нарушения сна как медиатор связи поведенческих факторов с тревогой и депрессией

Для проверки гипотезы о том, что поведение в отношении сна косвенно сказывается на благополучии, проведена серия анализов медиации во 2-й выборке для каждой из следующих зависимых переменных: жалобы на тревогу и депрессию по шкалам HADS и Бека. Медиатором выступал балл по индексу тяжести инсомнии, независимыми переменными — стратегии поведения в отношении сна. Выявление значимого прямого эффекта, 95% доверительный интервал (ДИ) которого не включает 0, означает, что при одном и том же уровне жалоб на качество сна люди с данной стратегией поведения чаще жалуются на тревогу, депрессию и худшее благополучие (т.е. связь не сводится к жалобам на качество сна).

Выявление косвенного эффекта (медиации), 95% ДИ которого не включает 0, означает, что определенная стратегия поведения сопряжена с жалобами на нарушения сна, что в свою очередь предсказывает большую вероятность жалоб на тревогу и депрессию.

Согласно полученным результатам, независимо от субъективного качества сна (т.е. при одной и той же выраженности жалоб на нарушения самого сна) склонность к щадящему поведению и откладыванию времени подъема утром связана с более высоким уровнем тревоги как по HADS ($\beta=0,27$, $SE=0,10$, $t=2,76$, $p < 0,01$, ДИ [0,08—0,47] и $\beta=0,13$, $SE=0,05$, $t=2,63$, $p < 0,01$, ДИ [0,03—0,24] соответственно), так и по шкале Бека ($\beta=0,34$, $SE=0,07$, $t=4,87$, $p < 0,01$, ДИ [0,20—0,48] и $\beta=0,11$, $SE=0,04$, $t=2,92$, $p < 0,01$, ДИ [0,04—0,18] соответственно), а также с более высоким уровнем депрессии по шкале Бека ($\beta=0,23$, $SE=0,08$, $t=2,80$, $p < 0,01$, ДИ [0,07—0,39] и $\beta=0,12$, $SE=0,04$, $t=2,76$, $p < 0,01$, ДИ [0,04—0,12] соответственно). Откладывание времени утреннего подъема дополнительно связано с негативными эмоциями ($\beta=0,15$, $SE=0,07$, $t=2,31$, $p < 0,01$, ДИ [0,02—0,28]). Выявле-

ны также прямые эффекты приема медицинских и успокоительных препаратов и нарушения гигиены сна в отношении тревоги, измеренной по шкале Бека ($\beta=0,17$, $SE=0,06$, $t=2,66$, $p < 0,01$, ДИ [0,04—0,30] и $\beta=0,18$, $SE=0,06$, $t=2,93$, $p < 0,01$, ДИ [0,06—0,30] соответственно).

В отношении всех стратегий поведения, кроме соблюдения ритуала сна, выявлена их косвенная связь с жалобами на тревогу и депрессию (табл. 2). Иными словами, хотя прием медицинских и успокоительных средств, нарушение гигиены сна вечером, несоблюдение режима сна, щадящее поведение и откладывание времени подъема утром не связаны с более низким уровнем благополучия напрямую, эта связь косвенная. Чем чаще люди прибегают к этим стратегиям поведения, тем больше вероятность у них жалоб на развитие нарушений сна, что в свою очередь связано с повышенным риском жалоб на тревогу, депрессию, неудовлетворенность жизнью.

Обсуждение

Данное исследование было направлено на разработку стандартизованного инструмента диагностики различных поведенческих стратегий регуляции своего сна, сопряженных с риском развития или усиления жалоб на нарушения сна, а также уточнение роли поведенческих факторов в ухудшении субъективного благополучия в норме.

Психометрические характеристики шкалы поведенческих факторов нарушения сна

Сопоставление результатов двух эмпирических исследований позволяет сделать вывод о достаточной надежности—согласованности в норме субшкал приема лекарственных и нелекарственных средств, алкоголя, использования гаджетов в вечернее время, сдвига времени укладывания, щадящего поведения, соблюдения режима сна и откладывания утреннего подъема. Субшкалы приема тонизирующих напитков вечером и ритуала сна характеризуются достаточной согласованностью в одной из выборок,

Таблица 2. Косвенные (через жалобы на нарушения сна) эффекты поведения в отношении сна, тревоги и депрессии (результаты анализа медиации, ДИ получен методом бутстрэпа, 10 000 итераций)

Table 2. Indirect (mediated by sleep-related complaints) effects of sleep-related behavior on anxiety and depression: results of mediation analysis (confidence intervals are revealed using 10 000-iterations bootstrap)

Независимая переменная в анализе медиации (медиатор — Индекс тяжести инсомнии)	Зависимая переменная: тревога (по шкале HADS/по шкале Бека)		Зависимая переменная: депрессия (по шкале HADS/по шкале Бека)	
	эффект±стандартная ошибка (β±se)	доверительный интервал CI 95%	эффект±стандартная ошибка (β±se)	доверительный интервал CI 95%
Прием медицинских и успокоительных препаратов	0,17±0,05/0,12±0,04	[0,08—0,29]/[0,06—0,21]	0,12±0,04/0,14±0,04	[0,05—0,21]/[0,07—0,24]
Нарушение гигиены сна вечером	0,16±0,04/0,11±0,03	[0,09—0,25]/[0,06—0,18]	0,12±0,04/0,13±0,04	[0,06—0,21]/[0,06—0,22]
Щадящее поведение	0,24±0,06/0,14±0,05	[0,13—0,37]/[0,04—0,23]	0,18±0,06/0,19±0,05	[0,09—0,31]/[0,09—0,31]
Охранительное поведение (ритуал сна)	0,03±0,03/0,02±0,02	[−0,02—0,10]/[−0,02—0,07]	0,02±0,02/0,03±0,03	[−0,01—0,08]/[−0,02—0,09]
Соблюдение режима	−0,13±0,03/−0,09±0,03	[−0,19—−0,07]/[−0,15—−0,05]	−0,08±0,03/−0,10±0,03	[−0,15—−0,04]/[−0,16—−0,05]
Откладывание утреннего подъема	0,09±0,02/0,07±0,02	[0,05—0,14]/[0,04—0,11]	0,06±0,02/0,07±0,02	[0,03—0,11]/[0,04—0,12]

но не в другой, что требует уточнения их психометрических характеристик в дальнейшем. Можно предполагать, что у респондентов без клинических нарушений сна ритуал сна характеризует разные способы подготовки ко сну, а не собственно устоявшийся ритуал, с чем и связаны вариации в согласованности. Субшкала приема тонизирующих напитков включает всего 2 пункта, что требует ее рассмотрения вместе с другими формами нарушения гигиены сна вечером. Во всех случаях проверка ретестовой надежности указывает, что речь идет о стабильных стратегиях поведения (несколько менее стабильны прием алкоголя вечером и нелекарственных средств), однако показатели позднего укладывания вечером снижаются ко второму опросу по сравнению с первым у всех респондентов. Мы предполагаем, что это неспецифический результат привлечения внимания участников исследования к тому, как они сами произвольно сдвигают свое время укладывания, что в норме может быть достаточной интервенцией для улучшения гигиены сна [19]. Конвергентная валидность шкалы подтверждается связью нарушений гигиены сна и регулярного режима, а также щадящего поведения с жалобами на нарушения сна в норме. В наших выборках респонденты старшего возраста в целом чаще соблюдают гигиену сна и реже проявляют признаки щадящего поведения, что может быть связано с более внимательным отношением ко сну в целом и необходимостью соблюдения гигиены сна для функционирования в рабочие дни и выполнения повседневных обязанностей. Различия между женщинами и мужчинами в отношении стратегий регуляции сна минимальны и проявляются в более частом употреблении алкоголя вечером мужчинами и более частой отсрочке утреннего подъема у женщин, что вполне интуитивно понятно и не требует уточнений.

Поведенческие факторы нарушений сна и субъективное неблагополучие: прямые и косвенные эффекты

В целом чаще жалуются на тревожную симптоматику люди, принимающие лекарственные и нелекарственные средства для контроля сна, алкоголь и использующие гаджеты вечером, склонные к сдвигу времени укладывания и откладыванию времени подъема утром, а также к щадящему

поведению в целом. Жалобы на депрессивные симптомы выше у тех, кто склонен к щадящему поведению, откладыванию времени утреннего подъема, приему лекарственных средств. Однако основной вопрос касается не наличия связи, а ее природы: как предполагалось выше, дисфункциональное поведение по регуляции своего сна связано с худшим благополучием не напрямую, а косвенно — через большую вероятность жалоб на нарушения сна, которые в свою очередь способствуют нарастанию тревожной и депрессивной симптоматики и ухудшению эмоционального состояния и удовлетворенности жизнью. Гипотеза о косвенном эффекте получила поддержку в отношении всех зависимых переменных — выраженности тревоги и депрессии (измеренной двумя шкалами) — по всем стратегиям поведения, кроме ритуала сна. Иными словами, можно предполагать дисфункциональную роль всех перечисленных стратегий поведения в отношении благополучия человека, так как они сопряжены с риском жалоб на нарушения сна.

Особый интерес в этом контексте представляют данные о прямом эффекте поведенческих стратегий в отношении субъективного неблагополучия: так, независимо от жалоб на нарушения сна, щадящее поведение связано с большей выраженностью тревоги, депрессии по шкале Бека. Прием медицинских и успокоительных препаратов и нарушение гигиены сна также сопряжены с более высоким уровнем тревоги по шкале Бека. Результаты свидетельствуют в пользу предположения, что некоторые стратегии поведения — в первую очередь щадящее поведение — могут быть фактором ухудшения эмоционального состояния у людей даже при отсутствии у них жалоб на нарушения сна, т.е. выступать по меньшей мере факторами хронификации (а возможно, и провокации) более низкого уровня субъективного благополучия.

Ограничением исследования выступает использование только данных хорошо спящих респондентов, что позволяет рассчитать критические значения для каждого из показателей, дифференцирующие пациентов с хронической инсомнией от нормы и других пациентов. Задачей последующих исследований является проверка критериальной валидности методики при сравнении ответов пациентов с различными нарушениями сна.

Таким образом, продемонстрированы достаточные надежность—согласованность субшкал шкалы поведенческих факторов нарушений сна (кроме субшкал приема тонизирующих напитков вечером и ритуала сна, по которым согласованность была получена для одной из двух выборок), ее ретестовая надежность, а также связь нарушения гигиены сна, особенно вечером, и шадящего поведения с жалобами на нарушения сна в норме, тревожностью и в меньшей степени жалобами на депрессивные симптомы. Все стратегии поведения, кроме ритуала сна, характеризуются косвенным эффектом в отношении жалоб на тревожные, депрессивные симптомы: чем чаще человек прибегает к ним, тем больше вероятность у него жалоб на нарушения сна, что в свою очередь является фактором риска неблагоприятия. Более того, результаты свидетельствуют в пользу того, что шадящее поведение и откладывание времени утреннего подъема сопряжены с более низким уровнем благополучия даже при от-

сутствии жалоб на нарушения сна. Полученные результаты позволяют использовать шкалу в исследовательских целях и свидетельствуют в пользу того, что дисфункциональная роль поведения в отношении сна преимущественно является косвенной (через хронификацию жалоб), но может быть и прямой (независимо от жалоб на нарушения сна). С практической точки зрения, это означает высокую актуальность коррекции в первую очередь шадящего поведения в отношении сна и откладывания времени подъема.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект 19-78-10134 «Формирование профессионального мастерства у спортсменов разного уровня квалификации с использованием технологий виртуальной реальности».

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Spielman A, Caruso L, Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinic of North America*. 1987;10:541-553. [https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(18\)30532-x](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30532-x)
2. 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 mekhanizмах razvitiya i metodakh lecheniya khronicheskoi insomnii. *Rossiiskii Meditsinskii Zhurnal*. 2016;7:448-452. (In Russ.).
3. 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* (pp. 850—865). Elsevier Saunders: Philadelphia, PA; 2011.
4. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annual Internal Medicine*. 2015;163(3):191-204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>
5. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep Medicine Reviews*. 2015;22:23-36. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.10.001>
6. McNeil J, Doucet É, Brunet JF, Hintze LJ, Chaumont I, Langlois É, Maitland R, Riopel A, Forest G. The effects of sleep restriction and altered sleep timing on energy intake and energy expenditure. *Physiology and Behavior*. 2016;1(164):157-163. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.05.051>
7. Fullagar HH, Skorski S, Duffield R, Hammes D, Coutts AJ, Meyer T. Sleep and athletic performance: the effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. *Sports Medicine*. 2015;45(2):161-186. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0260-0>
8. Espie CA, Broomfield NM, MacMahon KMA, Macphee LM, Taylor LM. The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep Medicine Review*. 2006;10:215-245. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2006.03.002>
9. 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.).
10. Morin CM. *Insomnia: psychological assessment and management*. N.Y.: Guilford Press; 1993.
11. Рассказова Е.И. Психологические факторы хронификации инсомнии: подход психологии телесности. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2017;10(4):94-102. E. I. Rasskazova Psychological factors in the chronicity of insomnia: approach of the psychology of corporeality. *Bulletin of SUSU. Series «Psychology»*. 2017; 10 (4): 94-102 <https://doi.org/10.14529/psy170409>
12. Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index. *Journal of Behavioral Medicine*. 2006;29(3):223-227. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9047-6>
13. Рассказова Е.И. Использование электронных гаджетов вечером и ночью как поведенческий фактор жалоб на нарушения сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Расстройства сна*. Выпуск 2. 2019;119(4):36-43. Rasskazova EI. Use of electronic devices during evenings and nights as a behavioral factor of complaints on sleep disturbances. *Journal of Neurology and Psychiatry. Sleep disorders*. Issue 2. 2019;119(4):36-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904236>
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67:361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
15. 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. *Rannaya diagnostika i lechenie depressii v obshchei meditsinskoi praktike*. Kiev: Gelarium-test; 2003. (In Russ.).
16. Beck AT, Steer RA. *Beck Anxiety Inventory manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
17. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
18. Тарабрина НВ. *Практикум по психологии посттравматического стресса*. СПб.: Питер; 2001. Tarabrina NV. *Practicum on posttraumatic stress*. Spb.: Piter; 2001. (In Russ.).
19. Rasskazova E, Leonov S. The role of attention in changes of «sleep-wake cycles»: comparing day and night effects of attempts to improve wakefulness, sleep and sleep hygiene. *European Psychiatry*. 2019;56:405.

Поступила 14.02.2020

Received 14.02.2020

Принята к печати 15.03.2020

Accepted 15.03.2020

Влияние восприятия собственной сексуальности и автономности на выраженность инсомнии у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня

© А.В. ВАСИЛЬЕВА^{1,2}, Т.А. КАРАВАЕВА^{1,3}, С.М. АБДУЛЛАЕВА⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁴Психотерапевтическая клиника «Кадуцей», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка влияния восприятия собственной сексуальности и автономности пациентами с тревожными расстройствами невротического уровня на выраженность инсомнии.

Материал и методы. Выборку составили 123 пациента (93 женщины и 30 мужчин) с тревожными расстройствами невротического уровня (F40, F41, F43, F45 по МКБ-10) с нарушениями сна в возрасте от 25 до 50 лет. В клинической картине в качестве ведущих психопатологических нарушений определялся тревожный синдром. Для получения данных о субъективной оценке пациентами качества сна использовался Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI) с последующим выделением подгрупп с различной выраженностью инсомнии на основе показателей индекса тяжести инсомнии, выраженность тревожного синдрома оценивалась при помощи шкалы тревоги Гамильтона. Исследование личностных характеристик, сексуальности и суверенного психологического пространства проводилось с помощью Я-структурного теста Г. Аммона и опросника Суверенности психологического пространства личности (СППЛ). С применением множественного регрессионного анализа (МРА) проводилось изучение связи психологических характеристик со степенью выраженности инсомнии. В качестве зависимой переменной был взят показатель индекса тяжести инсомнии.

Результаты и заключение. При анализе представленной модели можно отметить повышение индекса инсомнии при одновременном повышении оценок по шкалам «суверенность физического тела», «суверенность вещей», «деструктивная агрессия», «дефицитарная агрессия», «нарциссизм конструктивный» и снижении по шкалам «суверенность территории», «нарциссизм дефицитарный» и «конструктивная сексуальность». Исследование демонстрирует необходимость включения аспектов сексуального функционирования и уровня автономии и зрелости идентичности в качестве мишеней для психотерапии пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня. Предъявление тревоги и инсомнии в качестве жалоб может быть связано с их определенной социальной приемлемостью и требует от специалиста более тщательного обследования для успешной психотерапевтической работы.

Ключевые слова: инсомния, тревожные расстройства невротического уровня, сексуальное функционирование, психотерапия, идентичность, автономность.

Информация об авторах:

Васильева А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>; e-mail: annavdoc@yahoo.com

Караваева Т.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Абдуллаева С.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9194-4987>

Автор, ответственный за переписку: Васильева Анна Владимировна — e-mail: annavdoc@yahoo.com

Как цитировать:

Васильева А.В., Караваева Т.А., Абдуллаева С.М. Влияние восприятия собственной сексуальности и автономности на выраженность инсомнии у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):40–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009240>

The impact of the ones sexuality and autonomy awareness on the insomnia severity in patients with anxiety neurotic disorders

© A.V. VASILEVA^{1,2}, T.A. KARAVAEVA^{1,3}, S.M. ABDULLAEVA⁴

¹Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western Medical State University, St. Petersburg, Russia;

³Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia;

⁴Psychotherapeutic Clinic «Caduceus», St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate an impact of perception of ones sexuality and autonomy on the level of insomnia in patients with neurotic/anxiety disorders.

Material and methods. A sample included 123 (93 women and 30 men) patients with neurotic/anxiety disorders (F40, F41, F43, F45) in the age from 25 to 50 years old, anxiety was the main syndrome in the clinical structure of the disorder. Test battery included Pittsburgh Sleep Quality index for the subjective sleep quality evaluation, Insomnia Severity index for stratification of patients into groups with different insomnia level. Anxiety was evaluated with the Hamilton Anxiety Rating Scale. Personality traits, sexuality and sovereignty of psychological space were assessed with the G. Ammon Ego-structure test and the Sovereignty of the individual psychological space questionnaire. Multiple regression analysis was used to study the interrelationship between insomnia severity and psychological characteristics. Insomnia severity index was chosen as the dependent variable.

Results and conclusion. An analysis of the regression model has shown the increase in insomnia index with the simultaneous augmentation of the following scales «Physical body sovereignty», «Sovereignty of objects», «Destructive aggression», «Deficient aggression», «Constructive narcissism», and decrease of the scales «Territory sovereignty», «Deficient narcissism», «Constructive sexuality». The study results imply the importance of the use of the level of sexual functioning and autonomy as the marker of identity maturity for psychotherapeutic targets in the treatment of neurotic/anxiety disorders. The use of anxiety and insomnia as the main complaints can be explained by its societal approval and need further active evaluation by the specialist for the successful psychotherapeutic treatment.

Keywords: insomnia, anxiety neurotic disorders, sexual functioning, psychotherapy, identity, autonomy.

Information about the authors:

Vasileva A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>; e-mail: annavdoc@yahoo.com

Karavaeva T.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8798-3702>

Abdullaeva S.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9194-4987>

Corresponding author: Vasileva A.V. — e-mail: annavdoc@yahoo.com

To cite this article:

Vasileva AV, Karavaeva TA, Abdullaeva SM. The impact of the ones sexuality and autonomy awareness on the insomnia severity in patients with anxiety neurotic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):40–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009240>

Нарушения сна разной степени выраженности являются одним из наиболее частых проявлений невротических тревожных расстройств, оценка качества сна включена во все основные психометрические инструменты, рекомендованные для их диагностики [1, 2].

На заре изучения патогенеза невротических состояний особое внимание уделялось особенностям сексуального анамнеза. З. Фрейд в основе их патогенеза видел конфликт между давлением сексуального влечения и запретом на его реализацию, что также проявляется символически в сновидениях, а нарушения сна являются следствием существующих жестких внутренних запретов и тревоги, обусловленных несовершенством работы психологических защит [3].

В дальнейшем более популярным стало когнитивно-поведенческое направление психотерапии, и основные работы специалистов сосредоточились на тревожных руминациях и особенностях когнитивного процессинга у пациентов с тревожными расстройствами и инсомнией, с особым акцентом на агипнофобических переживаниях и предписанием поведенческих ограничений посторонней деятельности в постели [4–10]. Однако даже в этом в направлении нельзя не признать существования устойчивой условно-рефлекторной связи между местом сна и местом реализации сексуальных потребностей, что определяет актуальность исследования связи инсомнии и сексуальности.

Современные нейрофизиологические и этологические исследования стали новой вехой в понимании связи нарушений сна и особенностей сексуального функционирования. Ряд зарубежных работ указывает на реципрокные взаимоотношения между полноценным сном и здоровой сексуальностью. Эксперименты, выполненные на животных, наглядно демонстрируют, что сексуальный интерес

за счет процессов возбуждения значительно снижает влечение ко сну даже в случае предшествующего его дефицита, влияя на гомеостатическую составляющую регуляции цикла сон—бодрствование [11–13].

Длительное существование сексуальной дисгармонии негативно воздействует на эмоциональное состояние человека, может быть причиной поддержания состояния внутреннего напряжения, способствует вегетативной дисрегуляции и усиливает нарушения нейромедиаторных процессов, лежащих в основе развития тревожных нарушений и их соматовегетативных проявлений. Выраженная дистония вегетативной нервной системы может препятствовать засыпанию и провоцировать частые ночные пробуждения [14–16].

Учитывая особую значимость сексуальности в формировании самоотношения в современном мире, страх сексуальной неудачи может в значительной степени влиять на развитие тревожных экспектаций и избегающего поведения, связанного с отходом ко сну, и хронобиологические ритмы [17, 18].

Умение гибко регулировать границы собственной идентичности является важным психопротективным фактором, уязвимостью в переживании собственной автономности может стать причиной возникновения тревоги при изменении физиологических состояний в цикле сон—бодрствование, в межличностных ситуациях, особенно при сексуальных контактах вплоть до полного отказа от них, а также препятствовать достижению здоровой оргастической разрядки. Устойчивое представление о собственной идентичности позволяет сохранять необходимую автономность при контактах с другими людьми без излишней зависимости или дистанцированности от них. Комплексное исследование личностного профиля с использованием Я-структурного теста Г. Аммона, оценивающего как сексуальное функционирование, так

и специфику внутреннего и внешнего Я-отграничения, имеющего много общего с представлениями о границах суверенности в определении С.К. Нартовой-Бочавер, дает возможность провести детализированное исследование и получить более полное представление о связи автономности и сексуальности с выраженностью инсомнии у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня [19–24].

Материал и методы

На базе отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии Национального медицинского исследовательского центра им. В.М. Бехтерева было проведено обследование пациентов с диагнозом, соответствующим диагностическим критериям рубрики F4 МКБ-10 (F40, F41, F43, F45), с преобладанием в клинко-психопатологической картине тревожных нарушений, с инсомническими нарушениями средней или выраженной степени, которые определяли с помощью индекса тяжести инсомнии [25, 26]. Пациенты с легкими диссомническими нарушениями в настоящее исследование не включались в связи с их практическим отсутствием в исследуемой выборке. Для отбора участников проводился сплошной скрининг пациентов с невротическими тревожными расстройствами, поступающих в отделение пограничных психических расстройств и психотерапии.

Критерии не включения пациентов: возраст моложе 25 и старше 50 лет; умеренные и выраженные когнитивные расстройства; сопутствующая (другая) значимая психическая и соматическая патология (другие тяжелые соматические заболевания); синдром обструктивного апноэ сна (индекс апноэ/гипопноэ >5); синдром беспокойных ног либо периодических движений конечностей; пароксизмальные состояния и эпилепсия; объективная регистрация хорошего сна, которая наблюдается при псевдоинсомнии; отсутствие информированного согласия.

Всего были скринированы 152 пациента, из них у 131 (86,1%) отмечались устойчивые те или иные нарушения сна, связанные с эмоциональным состоянием, которые входили в клиническую картину основного заболевания (невротического расстройства). Эти данные, отражающие высокую корреляцию тревожных и инсомнических нарушений у пациентов с этой нозологией, соответствовали результатам ранее проведенных исследований [27–29].

В основное исследование были включены 123 пациента (93 женщины и 30 мужчин) — 8 пациентов не приняли участие в исследовании по личным и организационным причинам. В клинической картине в качестве ведущих психопатологических нарушений определялся тревожный синдром. Средний возраст обследованных составил $36 \pm 2,56$ года. Состоял в браке или имел постоянного партнера 101 (82,1%) пациент. Все пациенты обращались первично, медикаментозной терапии на момент обследования не получали.

Всем пациентам были выполнены клинко-психопатологическое и анамнестическое обследования с помощью полуструктурированного интервью на основании специально разработанной клинической карты.

Экспериментально-психологический метод включал обследование пациентов по следующим методикам: 1) шкале тревоги Гамильтона; 2) индексу тяжести инсомнии; 3) Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна (PSQI); 4) Я-структурному тесту Г. Аммона [30]; 5) опроснику Суверенность психологического пространства личности (СППЛ) [20].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 24.0 и Excel 2007. Проверку на нормальность распределения осуществляли на основании использования критериев Колмогорова—Смирнова и Лилиефорса; проверку на гомогенность дисперсий — с помощью теста Левена. Сравнение средних, не имеющих нормального распределения, выполняли с помощью непараметрического статистического метода — *U*-теста Манна—Уитни. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием точного двустороннего критерия Фишера, корреляционный анализ — с помощью линейной корреляции Пирсона. Для исследования влияния независимых переменных на зависимую, а также для оценки степени значимости для предсказания зависимой переменной был использован множественный регрессионный анализ. Уровень значимости для применяемых статистических критериев полагался равным 0,05. Для всех критериев значения *p* приведены с точностью до третьей значащей цифры после запятой.

Результаты

По данным анализа клинических характеристик тревожных расстройств и нарушений сна у пациентов, средняя длительность заболевания составляла $3,46 \pm 1,21$ года, длительность нарушений сна — $3,37 \pm 1,08$, что свидетельствовало о практически одновременном формировании нарушений сна и возникновении тревожной симптоматики, их стойкости и отражало связь между эмоциональным состоянием пациентов и характеристиками ночного сна. Ранее возникающие периоды инсомнии в течение жизни отмечали 56 (45,5%) пациентов. Большинство указывали, что тревога, беспокойство, тревожные мысли различного содержания являлись основной причиной затрудненного засыпания. Пациенты отмечали, что при усилении тревоги и эмоционального напряжения нарушения сна становились более выраженными, а качество сна значительно ухудшалось. Подобный параллелизм в развитии тревожной симптоматики и нарушений сна описан и в ряде других работ. Одновременно имелись указания на наблюдающиеся при этом десинхронизацию ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), вегетативную дистонию, вовлечение гиппокампа, структуры, отвечающей за имплицитную память, что косвенно указывало на дисгармонию в сексуальной сфере, однако в изученных работах она никогда не становилась самостоятельным предметом исследования [31–38].

Частично это может быть объяснено тем, что как и в настоящем исследовании, никто из пациентов не предъявлял спонтанно жалобы на проблемы в сексуальной сфере, однако в ходе клинического полуструктурированного интервью было выявлено, что у большинства (73,98%) пациентов имели место различные функциональные сексуальные дисфункции или их комбинации (снижение полового влечения, фригидность, аноргазмия, эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция, партнерские дисгармонии), также усиливающиеся при увеличении тревоги.

Среди нарушений сна встречались следующие: затрудненное засыпание из-за тревожных мыслей, усиление страхов, связанных с возможным ухудшением состояния в ночное время, повышенная чувствительность к незначительным раздражителям, воспроизведение актуальных личностных переживаний, ипохондрической фиксации на соматических ощущениях (92,6%), поверхностный сон

Модель регрессионной зависимости личностных характеристик и уровня тяжести инсомнии

Regression analysis model between personality traits and insomnia severity index

Модель	B	Стандартная ошибка	β (beta)	t	p
Константа	-2,905	5,756		-0,505	0,617
Суверенность физического тела	0,172	0,073	0,320	2,343	0,026
Суверенность территории	-0,380	0,083	-0,936	-4,574	0,000
Суверенность вещей	0,219	0,076	0,488	2,875	0,007
Агрессия деструктивная	0,213	0,066	0,425	3,218	0,003
Агрессия дефицитарная	0,215	0,050	0,545	4,310	0,000
Нарциссизм конструктивный	0,181	0,047	0,557	3,833	0,001
Нарциссизм дефицитарный	-0,127	0,044	-0,455	-2,908	0,007
Сексуальность конструктивная	-0,113	0,047	-0,315	-2,396	0,023

(78,8%), ночные пробуждения с тревогой или паникой (76,4%), тревожные и кошмарные сновидения (58,5%), ранние пробуждения с наплывами тревожных переживаний (45,5%), отсутствие чувства отдыха утром (86,1%). Часто (38,2%) формировался страх отхода ко сну из-за страха не уснуть. У большинства пациентов присутствовали несколько видов нарушений сна. У $1/3$ (32,5%) пациентов нарушения сна развились остро, у остальных (67,5%) — постепенно. Нарушения сна носили непрерывный (64,2%) или волнообразный (35,8%) характер.

Показатели среднего уровня тревоги по шкале Гамильтона в выборке составляли $29,00 \pm 2,87$ балла. Среднее значение индекса тяжести инсомнии было равным $18,37 \pm 3,58$ балла, что расценивается как умеренные нарушения сна.

Общий балл по Питтсбургскому опроснику в группе исследования составил $16,5 \pm 0,78$ [13,0; 19,0], что свидетельствовало о выраженных расстройствах сна, со следующим распределением по отдельным субшкалам: субъективная оценка качества сна — $2,64 \pm 0,28$ балла, время засыпания (латентность сна) — $2,71 \pm 0,24$ балла, длительность сна — $2,73 \pm 0,29$ балла, субъективная оценка достаточной длительности сна — $2,36 \pm 0,19$ балла, нарушения качества сна — $2,41 \pm 0,18$ балла, использование медикаментов (в том числе самолечение) в качестве снотворных — $1,69 \pm 0,14$ балла, нарушения дневного функционирования — $2,36 \pm 0,16$ балла. Результаты оценок по шкале Гамильтона, величина индекса тяжести инсомнии и оценки по Питтсбургскому опроснику позволили объективизировать тревожные и инсомнические проявления пациентов с невротическими расстройствами и продемонстрировали устойчивую связь между ними.

Имелись достоверные корреляции между выраженностью тревожных нарушений, тяжестью инсомнии ($r=0,411$, $p<0,01$) и качеством сна ($r=0,483$, $p<0,01$), что являлось отражением достоверной связи между нарушением в эмоциональной сфере (преобладание тревожного аффекта) и выраженностью инсомнических проявлений.

На основании результатов, полученных при оценке по шкале тревоги Гамильтона, выборка была разделена на две группы: со средним уровнем (16—25 баллов) тревоги — 57 пациентов, с высоким (>26 баллов) уровнем — 66. Согласно значениям индекса тяжести инсомнии, были также выделены 2 группы пациентов: со средним уровнем (от 5 до 12 баллов) инсомнии — 54 пациента, с выраженной (>12 баллов) инсомнией — 69.

С помощью множественного регрессионного анализа проводилось изучение связи психологических характеристик со степенью выраженности инсомнии. В качестве за-

висимой переменной был использован показатель индекса тяжести инсомнии. В качестве независимых переменных были выбраны значения, полученные по шкалам психодиагностических методик: опроснику СППЛ, Я-структурному тесту Г. Аммона.

Из нескольких моделей взаимосвязи исследуемых явлений для дальнейшего анализа была выбрана модель, включающая 8 переменных, оказывающих наибольшее влияние ($R^2=0,68$). Указанное значение квадрата детерминации говорит о том, что модель может объяснить 68% дисперсии зависимой переменной, т.е. группы, к которой в итоге можно отнести пациента. Также данная модель характеризуется высоким значением F-критерия Фишера ($F=8,41$) и высоким уровнем значимости ($p<0,001$). В таблице представлены коэффициенты для анализируемой модели.

По итогам анализа представленной модели можно отметить повышение индекса инсомнии при одновременном повышении оценок по шкалам «суверенность физического тела», «суверенность вещей», «деструктивная агрессия», «дефицитарная агрессия», «нарциссизм конструктивный» и понижении по шкалам «суверенность территории», «нарциссизм дефицитарный» и «конструктивная сексуальность».

Обсуждение

Опираясь на полученные результаты, можно полагать, что пациенты с невротическими расстройствами со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями сна в большей степени имеют проблемы, связанные со стабильным ощущением границ собственной идентичности. В патогенезе невротических расстройств и сексуальных дисфункций ведущее значение имеют психологические факторы, базисом которых является нарушение самооценки, собственной идентичности, внутриличностные противоречия [1, 3, 6, 10, 18, 24]. Авторы ряда работ указывают, что сексуальные дисгармонии тесно связаны с проблемами регуляции границ и дистанции в межличностных отношениях [39—41]. Инфантилизм как облигатная черта невротической личности проявляется в отсутствии способности к гибкой регуляции границ, влияя на физическое и психосоциальное благополучие пациентов. Необходимость постоянно контролировать суверенность собственного тела и личных вещей способствует формированию гипервигилантности и внутреннего напряжения, снижению переживания суверенности территории как безопасности физического пространства и требует от пациента дополнительных усилий по ее контролю. Следствием этого может быть затрудненное засыпание в присутствии в постели партнера, усиленный контроль собственной ав-

тономии путем сосредоточения на собственных физиологических функциях с отказом от сексуальных отношений под предлогом того, что они могут ухудшить засыпание. Повышение оценки по субшкале «суверенность физического тела» указывает на склонность интерпретировать сексуальные отношения как нечто угрожающее собственной соматической целостности. Особое внимание к личным вещам выполняет компенсаторную функцию по укреплению собственной автономии и создает условия для повышения межличностной конфликтности и супружеского дистресса. Результаты настоящего исследования имеют высокую новизну, поскольку трудов, отражающих связь восприятия собственной сексуальности, автономности и формирования инсомнических нарушений у пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня практически нет. Анализ различных баз научных публикаций доказательных исследований (РИНЦ, Кохрейновская библиотека, базы данных EMBASE и MEDLINE) при глубине поиска в 10 лет не выявил похожих дизайнов исследований и результатов.

Преобладание деструктивной и дефицитарной агрессии определяет дефицит асертивных навыков, трудности в проявлении инициативы, неумение невротических пациентов конструктивно отстаивать свою автономность без ущерба для межличностных отношений. Следствием этого становится использование симптомов для управления своим окружением или отказ от контактов с сосредоточени-

ем на имеющихся жалобах. Схожий личностный профиль с преобладанием дефицитарных дименсий тревоги и сексуальности и определенной инструментализацией сексуальных отношений был получен ранее в нашей клинике при обследовании пациентов с истерическим невротическим расстройством [42].

Логичными в таком личностном профиле становятся снижение конструктивной сексуальности, что нарушает подлинный контакт и настоящую связь с партнером, восприятие различных эмоций и чувств через другого, при снижении показателей данной шкалы, наблюдаются сложности в получении удовольствия от сексуального контакта, установлении близких отношений на духовном, психическом и сексуальном уровнях.

Проведенное исследование демонстрирует необходимость включения аспектов сексуального функционирования и уровня автономии и зрелости идентичности в качестве мишеней для психотерапии пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня. Предъявление тревоги и инсомнии в качестве жалоб может быть связано с их определенной социальной приемлемостью и требует от специалиста более тщательного обследования для успешной психотерапевтической работы.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Чехлатый Е.И., Лукошкина Е.П. Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015;3:124-130.
2. Karavaeva TA, Vasileva AV, Poltorak SV, Chekhlaty EI, Lukoshkina EP. Kriterii i algoritm diagnostiki generalizovannogo trevognogo rasstroistva. *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoj Psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2015;3:124-130. (In Russ.).
3. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiat Res* 2003;37:9-15.
4. *Психотерапия*. Учебник для вузов. 4-е изд. Под ред. Карвасарского Б.Д. СПб.: Питер; 2012.
5. *Psikhoterapiya*. Uchebnik dlya vuzov. 4-e izd. Ed. by Karvasarskogo B.D. St. Petersburg: Piter; 2012. (In Russ.).
6. Мизина Е.Б., Караваева Т.А., Полторак С.В., Белан Р.М. Иррациональные когнитивные установки больных с тревожно-фобическими невротическими расстройствами как мишени психотерапии. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2017;1:53-58.
7. Mizina EB, Karavaeva TA, Poltorak SV, Belan RM. Irratsional'nye kognitivnye ustanovki bol'nykh s trevozhno-fobicheskimi nevroticheskimi rasstroistvami kak misheni psikhoterapii. *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoj Psikhologiiim. V.M. Bekhtereva*. 2017;1:53-58. (In Russ.).
8. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений*. М.: Смысл; 2012.
9. Rasskazova EI, Tkhostov ASH. *Klinicheskaya psikhologiya sna i ego narusheni*. Moskva: Smysl; 2012. (In Russ.).
10. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В., Поляков А.Ю., Разина М.В., Сафонова Н.Ю. Разработка комплексной персонализированной программы коррекции диссомнических нарушений в структуре невротических расстройств. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2017;XLIX(2):31-36.
11. Karavaeva TA, Mikhailov VA, Vasil'eva AV, Poltorak SV, Polyakov AYU, Razina MV, Safonova NYU. Razrabotka kompleksnoi personalizirovannoi programmy korrektsii dissonnicheskikh narushenii v strukture nevroticheskikh rasstroistv. *Nevrologicheskii Vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva*. 2017;XLIX(2):31-36. (In Russ.).
12. Морозова Л.Г., Посохов С.И., Ковров Г.В. Особенности субъективной оценки при нарушении качества сна и бодрствования у больных с психофизиологической инсомнией. *Неврологический журнал*. 2011;16(5):30-34.
13. Morozova LG, Posokhov SI, Kovrov GV. Osobennosti sub'ektivnoi otsenki pri narushenii kachestva sna i bodrstvovaniya u bol'nykh s psikhofiziologicheskoi insomniie. *Nevrologicheskii Zhurnal*. 2011;16(5):30-34. (In Russ.).
14. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016.
15. *Somnologia i meditsina sna*. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veina i Ya.I. Levina. Ed. by Poluektov M.G. M.: Med-forum; 2016. (In Russ.).
16. Полуэктов М.Г. Клинический алгоритм диагностического и лечебного выбора при инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;12:22-28.
17. Poluektov MG. Klinicheskii algoritm diagnosticheskogo i lechebnogo vybora pri insomni. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2013;12:22-28. (In Russ.).
18. Караваева Т.А., Васильева А.В., Полторак С.В. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств). *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2016;4:42-52.
19. Karavaeva TA, Vasil'eva AV, Poltorak SV. Printsipy i algoritmy psikhoterapii trevozhnykh rasstroistv nevroticheskogo urovnya (trevozhno-fobicheskikh, panicheskogo i generalizovannogo trevozhnogo rasstroistv). *Obzrenie Psikhiiatrii i Meditsinskoj Psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2016;4:42-52. (In Russ.).
20. Chen D, Sitaraman D, Chen N, Jin X, Han C, Chen J, Sun M, Baker BS, Nitabach MN, Pan Y. Genetic and neuronal mechanisms governing the sex-specific interaction between sleep and sexual behaviors in Drosophila. *Nature Communications*. 2017;8:154-172. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00087-5>
21. Borb AA, Achermann P. Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. *J Biol Rhythms*. 1999;14:559-570.
22. Beckwith FA, Zimmerman JE, Raizen DM, Maycock MH, Maislin G, Pack AI. A Video Method to Study Drosophila Sleep. *Sleep*. 2008;31:1587-1598.

14. Немчин Т.А. Состояния нервно-психического напряжения. Под общей ред. Незнанова Н.Г. *Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание*. СПб.: Альфа-Пресс; 2019.
Nemchin TA. Sostoyaniya nervno-psichicheskogo napryagienia. In: Neznanov NG. *Bolezn i Zdorovie, Psichoterapiya i Sopereivanie*. St. Petersburg: Alfa-Press; 2019. (In Russ.).
15. Левин О.С. От вегетативных кризов к паническим атакам... и обратно? *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2018;2:4-12.
Levin OS. Ot vegetativnih krizov k panicheskim atakam... i obratno? *Sovremennaya Terapiya v Psichiatrii i Nevrologii*. 2018;2:4-12. (In Russ.).
16. Вейн А.М., Колобов С.В., Ковров Г.В., Посохов С.И. Нарушения ночного сна, вегетативные и депрессивные расстройства у стационарных больных. *Врач*. 2004;6:40-41.
Vein AM, Kolobov SV, Kovrov GV, Posohov SI. Narusheniya nochnogo sna, vegetativnie i depressivnie rasstroistva u stacionarnih bolnih. *Vrach*. 2004;6:40-41. (In Russ.).
17. Соснина В.Г., Сарайкин Д.М., Липатова Л.В. Особенности сексуальности как «Я-функции» больных эпилепсией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;3:65-70.
Sosnina VG, Saraikin DM, Lipatova LV. Osobennosti seksualnosti kak «Ya-funkcii» u bonih epilepsiei. *Obzrenie Psichiatrii i Meditsinskoj Psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2018;3:65-70. (In Russ.).
18. Федорова А.И. Нейроэндокринология и психология женского полового влечения. Под общей ред. Незнанова Н.Г. *Женское психическое здоровье — от истерии к гендерно-сенситивному подходу*. СПб.: Альфа-Пресс; 2018.
Fedorova AI. Neuroendocrinologia i psychologia genskogo polovogo vlechenia. In: Neznanov N.G. *Genskoe Psichicheskoe Zdorovie — Oisterii k Gendero-Sensitivnomu Podhodu*. St. Peterbutg: Alfa-Press; 2018. (In Russ.).
19. Нартова-Бочавер С.К. Опросник «Суверенность психологического пространства» — новый метод диагностики личности. *Психологический журнал*. 2004;25(5):77-89.
Nartova-Bochaver SK. Oprosnik «Suverennost psychologicheskogo prostranstva» — novii metod diagnostiki lichnosti. *Psychologicheskii Gurnal*. 2004;25(5):77-89. (In Russ.).
20. Нартова-Бочавер С.К. Новая версия опросника «Суверенность психологического пространства». *Психологический журнал*. 2014;35(3):105-119.
Nartova-Bochaver SK. Novaya versiya oprosnika «Suverennost psychologicheskogo prostranstva» — novii metod diagnostic ilichnosti. *Psychologicheskii Gurnal*. 2014;35(3):105-119. (In Russ.).
21. Курбаткина Ю.В. Исследования психологической дистанции в браке. *Журнал прикладной психологии*. 2006;6:40-48.
Kurbatkina YV. Issledovania psychologicheskoi distancii v brake. *Gurnal Prikladnoi Psychologii*. 2006;6:40-48. (In Russ.).
22. Курбаткина Ю.В. Опыт создания опросника «Психологическая дистанция в браке». *Психологическая диагностика*. 2006;3:47-67.
Kurbatkina YV. Orit sozdaniya oprosnika «Psychologicheskaya distanciya v brake». *Psychologicheskaya Diagnostika*. 2006;3:47-67. (In Russ.).
23. *Динамическая психиатрия в ракурсах времени. К столетию со дня рождения Гунтера Аммона*. Под ред. Незнанова Н.Г., Васильевой А.В. М.: Городец; 2019.
Dinamicheskaya psichiatriya v rakursah vermeni. K stoletiu so dnya rojdeniya Guntera Ammona. Ed by Neznanova N.G., Vasilevoi A.V. M.: Gorodets; 2019. (In Russ.).
24. Никитин Е.П., Харламенкова Н.Е. *Феномен человеческого самутверждения*. СПб.: Алетейя; 2000.
Nikitin EP, Harlamenkova NE. *Fenomen chelovecheskogo samoutvergdeniya*. StP.: Aleteiya; 2000. (In Russ.).
25. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*. 2001;2(4):297-307.
[https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
26. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, LeBlanc M, Savard J. Self-help treatment for insomnia: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2005;28(10):1319-1327.
<https://doi.org/10.1093/sleep/28.10.1319>
27. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии. *РМЖ*. 2016;7:448-452.
Poluektov MG, Pchelina PV. Modern understanding of the development mechanisms and chronic insomnia treatment methods. *RMG*. 2016;7:448-452. (In Russ.).
28. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012;98(10):1188-1199.
Poluektov MG. Modern understanding of the insomnia nature and its treatment methods. *Rossiiskii Phisiologicheskii Gurnal im. I.M. Sechenova*. 2012;98(10):1188-1199. (In Russ.).
29. Ma Y, Dong G, Mita C, Sun S, Peng C-K, Yang AC. Publication analysis on insomnia: how much has been done in the past two decades? *Sleep Medicine*. 2015;16:820-826.
30. Тупицын Ю.Я., Бочаров В.В., Алхазова Т.В. *Я-структурный тест Г. Аммона: опросник для оценки центральных личностных функций на структурном уровне*. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева; 1998.
Tupitsyn YY, Bocharov VV, Alkhazova TV. *Ya-strukturnii test G. Ammona — oprosnik centralnih lichnostnih funktsii na strukturnom urovne*. SPb.: NIPNI im. V.M. Bekhtereva; 1998. (In Russ.).
31. Perlis ML, Kehr EL, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Giles DE. Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. *Journal of Sleep Research*. 2001;10(2):9-13.
32. LeBlanc M, Merette C, Savard J, Ivers H, Baillargeon L, Morin CM. Incidence and Risk Factors of Insomnia in a Population-Based Sample. *Sleep*. 2009;32(8):1027-1037.
33. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, Velabueno A, Chrousos GP. Chronic insomnia and stress systems: a preliminary study. *Journal of Psychosomatic Research*. 1998;45(1):21-31.
34. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Эффективность методов поведенческой и лекарственной терапии хронической инсомнии: обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2016;1(1):6-12.
Pchelina PV, Poluektov MG. Efficacy of the behavioral and pharmacological methods of the chronic insomnia treatment: literature review. *Meditsinskii Alfavit*. 2016;1(1):6-12. (In Russ.).
35. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):125-133.
36. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161:2126-2128.
37. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. 2008;13:829-832.
38. Gross JJ. Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*. 2002;39:281-291.
39. Ефанова М.Г., Бердников Д.В., Ткаченко П.В. Феноменология женских сексуальных переживаний. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;2:62-69.
Efanova MG, Berdnikov DV, Tkachenko PV. Phenomenology of female sexual feelings. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;2:62-69. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-2-62-69>
40. Айзман Н.И. Структурно-функциональный анализ сексуальности. *Сибирский педагогический журнал*. 2009;9:275-285.
Aizman NI. Structural functional sexuality analysis. *Sibirskii Pedagogicheskii Gurnal*. 2009;9:275-285. (In Russ.).
41. Кашенко Е.А., Агарков С.Т. *Сексуальность в цивилизации: социогенез сексуальности*. М.: Издательские решения; 2015.
Kaschenko EA, Agarkov ST. *Sexualnost v civilizatsii: sociogenez seksualnosti*. M.: Izdatelskie reshenia; 2015. (In Russ.).
42. Бабуринов И.Н., Караваева Т.А., Карвасарский Б.Д., Колотильщикова Е.А., Лысенко И.С. Сравнительное исследование структуры личности у больных с невротическими и невротоподобными расстройствами с позиций психодинамической концепции личности Г. Аммона. *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. 2011;13(18(235)):104-110.
Baburin IN, Karavaeva TA, Karvassarsky BD, Kolotilshchikova EA, Lysenko IS. Personality structure comparative research in neurotic and neurosis like disorders patients with the use of the G. Ammon psychodynamic approach. *Vestnik UUGU. Seria «Psychologia»*. 2011;13(18(235)):104-110. (In Russ.).

Поступила 08.04.2020

Received 08.04.2020

Принята к печати 01.06.2020

Accepted 01.06.2020

Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна

© О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, Р.И. ИСАЕВ³, Ю.В. КОТОВСКАЯ³, О.Н. ТКАЧЕВА³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³Обособленное структурное подразделение Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Расстройство дыхания во сне является одним из самых распространенных расстройств, связанных со сном. При этом имеется тенденция к росту их распространенности с увеличением возраста. Одной из частых форм нарушения дыхания во сне является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), который характеризуется повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей. Лекарственные средства (ЛС) по-разному влияют на СОАС. Имеются ЛС, ухудшающие СОАС, ЛС, не влияющие на СОАС, и ЛС, которые улучшают СОАС. Среди классов ЛС, которые отрицательно влияют на СОАС, рассматривают бензодиазепины, опиоидные средства, миорелаксанты, а также мужские гормоны. Также клинический интерес представляют лекарственные препараты, которые не влияют на СОАС и даже потенциально могут улучшать дыхательную функцию во время сна. К ним относят противовоспалительные средства, диуретики, бронходилататоры, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, противопаркинсонические, противоотечные препараты, препараты для интраназального применения, местные лубриканты для мягких тканей, женские половые гормоны. Наконец, влияние ряда ЛС на СОАС окончательно не установлено и требует дальнейшего изучения (снотворные средства из класса агонистов бензодиазепиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты опиатных рецепторов, антидепрессанты, ингибиторы протонной помпы, антагонисты фактора некроза опухоли-α, антагонисты глутаматных рецепторов, препараты для лечения акромегалии, препараты для лечения нарколепсии). Повышение информированности врачей разных специальностей о влиянии различных ЛС на СОАС может не только предотвратить ухудшение расстройства дыхания во сне, но и при рациональном индивидуальном подходе дает возможность даже улучшить показатели качества сна и сатурации крови, тем самым способствуя более благоприятному течению СОАС и основного заболевания.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, сопутствующие препараты, эффекты лекарственных средств.

Информация об авторах:

Остроумова О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Исаев Р.И. — <https://orcid.org/0000-0002-5702-0630>

Котовская Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Ткачева О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Автор, ответственный за переписку: Остроумова Ольга Дмитриевна — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Как цитировать:

Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9):46–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009146>

Drugs affecting obstructive sleep apnea syndrome

© О.Д. OSTROUMOVA^{1,2}, R.I. ISAEV³, YU.V. KOTOVSKAYA³, O.N. TKACHEVA³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russia;

³Russian gerontological research and clinical center, Moscow, Russia

Abstract

Sleep-disordered breathing is one of the most common sleep-associated disorders. At the same time, their prevalence tends to increase with age. One of the most common forms of respiratory failure during sleep is obstructive sleep apnea syndrome (OSA), which is characterized by repeated episodes of cessation of breathing or a significant decrease in respiratory flow while maintaining respiratory effort as a result of obstruction of the upper respiratory tract. Drugs have different effects on OSA. There are drugs that worsen OSA, drugs that do not affect OSA, and drugs that improve OSA. Benzodiazepines, opioids, muscle relaxants, and male hormones adversely affect OSA. Also of clinical interest are drugs that do not affect OSA and can even potentially improve respiratory function during sleep. These include anti-inflammatory drugs, diuretics, bronchodilators, acetylcholinesterase inhibitors, antiparkinsonian, decongestant drugs, drugs for intranasal use, topical soft tissue lubricant, female sex hormones. Finally, the ef-

fect of a number of drugs on OSA is not definitively established and requires further study (benzodiazepine receptor agonist hypnotics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, opiate receptor antagonists, antidepressants, proton-pump inhibitors, TNF- α antagonists, glutamate receptor antagonists, drugs for the treatment of acromegaly, drugs for the treatment of narcolepsy). Raising awareness of doctors of different specialties about the impact of various drugs on OSA can not only prevent the deterioration of respiratory distress during sleep, but also, with a rational individual approach, makes it possible to even improve the quality of sleep and blood saturation, thereby contributing to a more favorable course of OSA and the underlying disease.

Keywords: obstructive sleep apnea, concomitant medications, drug effects.

Information about authors:

Ostroumova O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Isaev R.I. — <https://orcid.org/0000-0002-5702-0630>

Kotovskaya Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1628-5093>

Tkacheva O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

Corresponding author: Ostroumova O.D. — e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

To cite this article:

Ostroumova OD, Isaev RI, Kotovskaya YuV, Tkacheva ON. Drugs affecting obstructive sleep apnea syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9):46–54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009146>

Одной из частых форм нарушения дыхания во сне является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [1]. Так, по данным Российского общества сомнологов, он является одним из самых распространенных расстройств, связанных со сном [1]. При этом СОАС часто сопутствует сердечно-сосудистым заболеваниям, являясь одним из признанных факторов риска развития таких заболеваний, как артериальная гипертония, нарушения ритма сердца, инсульт [2]. Наличие СОАС ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, более тяжелым течением сердечно-сосудистых заболеваний, увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. В свою очередь общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания широко распространены как в Российской Федерации, так и в других странах, а их наличие ассоциировано с высокой смертностью и большими экономическими затратами [3].

СОАС — нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей, что обычно вызывает снижение насыщения крови кислородом и фрагментацию сна, сопровождается храпом и избыточной дневной сонливостью [1]. Согласно утвержденным в 2017 г. Российским обществом сомнологов клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СОАС у взрослых, обструктивное апноэ — это дыхательная пауза во время сна, характеризующаяся отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью 10 с и более на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [1]. Обструктивное апноэ завершается реакцией активации — микропробуждением головного мозга. Смешанное апноэ, начинающееся, как центральное, с исчезновения как носоротового воздушного потока, так и дыхательных усилий, но в дальнейшем характеризующееся возобновлением дыхательных усилий, исходя из существующих на сегодняшний день представлений о физиологии нарушений дыхания во время сна следует приравнивать по клиническому значению к обструктивному [1]. Также в клинических рекомендациях подчеркивается, что часть эпизодов апноэ, которые не сопровождаются визу-

ально различимыми при записи полисомнографии или респираторной полиграфии дыхательными движениями грудной клетки и брюшной стенки и поэтому классифицируемые как центральные, в некоторых случаях также могут носить обструктивный характер [1].

При подозрении на СОАС рекомендуется проведение полисомнографии или использование таких портативных систем, как респираторная полиграфия [1, 4]. Диагностика СОАС проводится по следующим критериям [1]:

А. Присутствует хотя бы один симптом из перечисленных: 1) неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница; 2) пробуждения с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья; 3) постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна, со слов окружающих.

При полисомнографии или респираторной полиграфии выявляются:

Б. Пять любых обструктивных респираторных событий и более за 1 ч сна (при полисомнографии) или за 1 ч исследования (при респираторной полиграфии) в сочетании с критериями пункта А или

В. Пятнадцать любых обструктивных респираторных событий и более за 1 ч сна (при полисомнографии) или за 1 ч исследования (при респираторной полиграфии) независимо от наличия критериев пункта А.

Степень тяжести нарушения дыхания принято рассчитывать по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ). ИАГ — это среднее суммарное количество апноэ и гипопноэ за 1 ч сна при полисомнографии или за 1 ч исследования при респираторной полиграфии [1]. В зависимости от количества эпизодов апноэ и гипопноэ выделяют 3 степени тяжести нарушения дыхания во сне [1]: легкая степень (ИАГ 5–14), умеренная степень (ИАГ 15–30), тяжелая степень (ИАГ 30 и более).

Среди отечественных работ, посвященных изучению вопроса распространенности СОАС, показательное исследование, проведенное Р.В. Бузуновым и соавт. [5], которые обследовали 5224 первичных пациентов, находившихся на санаторном лечении: число выявленных больных, страдающих СОАС, составило 7,9%, большая часть с умеренной и тяжелой формой СОАС. С увеличением возраста отмечена тенденция к росту распространенности СОАС: хотя СОАС

Таблица 1. ЛС, негативно влияющие на СОАС [11—28]

Table 1. Drugs, that have negative impact on the OSA [11—28]

Класс ЛС	Препарат(-ы)	Предполагаемый механизм	Последствия	Уровень доказательности
Бензодиазепины	Флуразепам	Центральное апноэ, угнетение ЦНС	Увеличение ИАГ, но незначительное. Уменьшение минимального SaO ₂	A
	Нитразепам		Нет изменений в индексе апноэ или минимальном SaO ₂	A
	Темазепам		Нет изменений RDI	B
	Триазолам		Нет изменений в ИАГ или показателя минимального SaO ₂ Незначительное увеличение ИАГ/уменьшение показателя минимального SaO ₂	A
Миорелаксанты	Баклофен	Смешанное апноэ	Нет изменений RDI Тяжелое центральное апноэ сна с ИАГ 81,6/ч после введения баклофена, исчезновение центрального апноэ после отмены и повторное возникновение после возобновления приема препарата	B C
	Фентанил Морфин	Смешанное апноэ	3 случая внезапных остановок дыхания 6 случаев кардиореспираторных осложнений (3 смертельных случая, 1 случай остановки сердечной деятельности и 2 эпизода тяжелого угнетения дыхания) Более высокий порог прироста углекислого газа и улучшение во время сна при SaO ₂ <90%	C B B
Андрогены	Метадон		Увеличенная дозировка метадона связана с более тяжелым апноэ сна	B
	Ремифентанил		Увеличение количества центральных апноэ. Уменьшение показателя минимального SaO ₂	A
	Тестостерон	Обструктивное апноэ, увеличение степени спадания тканей верхних дыхательных путей	Увеличение ИАГ на >50% и увеличение продолжительности гипоксемии Увеличение ИАГ Увеличение времени сна с SaO ₂ <90% к 6—7-й неделе приема	A B A
	Флутамид		Нет изменений RDI или способности к ответу организма на гипоксию и гиперкапнию (ответ хеморецепторов дыхания)	B

Примечание. SaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом, RDI (Respiratory disturbance index) — индекс дыхательных расстройств.
 Note. SaO₂ — arterial blood oxygen saturation, RDI (Respiratory disturbance index) — index of respiratory disorders.

может возникать в любом возрасте, частота его встречаемости выше у людей старше 60 лет [5—7]. Так, рост частоты встречаемости СОАС с увеличением возраста был отчетливо прослежен среди мужчин в одном из крупных исследований, в котором приняли участие 1520 человек в возрасте от 30 до 70 лет [8]. Было показано, что в возрастной категории от 30 до 49 лет СОАС был выявлен в 10% случаев у мужчин и в 3% случаев у женщин, тогда как у людей в возрасте от 50 до 70 лет частота СОАС у мужчин и женщин составляла 17 и 9% соответственно [8].

Для больных пожилого и старческого возраста характерна полиморбидность и, как следствие, полифармация [9]. Так, по данным американских исследователей, 37,1% мужчин и 36% женщин в возрасте от 75 до 85 лет принимают одновременно не менее 5 рецептурных препаратов. Кроме того, среди пациентов этой возрастной группы, принимавших, по крайней мере, одно лекарственное средство (ЛС) по рецепту, 47,3% использовали также безрецептурное(-ые) лекарственное(-ые) средство(-а), а 54,2% применяли биологически активные добавки [9, 10]. В связи с этим возникает вопрос о влиянии различных ЛС на СОАС, которое в данный момент изучено недостаточно. Кроме того, известно, что эффективным методом лечения СОАС является неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия),

которая признана первой линией лечения [1, 7]. Используемые для лечения сопутствующих заболеваний препараты теоретически могут снижать эффективность лечения СОАС. Все это определило необходимость рассмотрения влияния различных ЛС на СОАС. Согласно полученным данным литературы, мы разделили ЛС на несколько групп: ЛС, негативно влияющие на СОАС, ЛС, не влияющие на СОАС, ЛС, положительно влияющие на СОАС.

Классы ЛС, негативно влияющих на СОАС

Классы ЛС, которые негативно влияют на СОАС, перечислены в табл. 1. К ним относятся бензодиазепины, опиоидные ЛС, миорелаксанты, а также андрогены, однако данные исследований в отношении некоторых из них противоречивы.

Определение уровней доказательности [29]: уровень А — данные одного или нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований; уровень В — доказательства, полученные по результатам других исследований, в том числе проспективных наблюдательных, когортных, ретроспективных, исследований типа «случай—контроль», мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С — один или несколько опубликованных отчетов о клинических случаях или серии клинических случаев.

Одной из самых значимых работ, посвященных данному вопросу, является Кокрейновский обзор 2017 г. [30], где рассматривается влияние различных седативных и снотворных ЛС на дыхание во время сна. В обзор были включены 5 исследований с 70 участниками, получавшими бензодиазепины, при этом имелась группа плацебо. Среди бензодиазепинов исследовались эффекты на СОАС следующих ЛС: флуразепам, бротизолам, темазепам, нитразепам и триазолам. Данные препараты не оказывали статистически значимого влияния на СОАС, при этом получены данные о значительном снижении сатурации кислорода при приеме флуразепама и триазолама [30]. В другом исследовании с участием 12 пациентов с СОАС тяжелой степени, в котором изучалось влияние на дыхание во время сна триазолама в дозировке 0,25 мг по сравнению с плацебо, было отмечено незначительное увеличение ИАГ [16]. В исследовании, в котором участвовали 12 пациентов с умеренной степенью тяжести СОАС, прием флуразепама в дозировке 30 мг также приводил к увеличению ИАГ [12]. Негативное влияние препаратов бензодиазепинового ряда на симптомы СОАС связывают с миорелаксирующим эффектом, что может приводить к снижению мышечного тонуса и повышению резистентности верхних дыхательных путей [30, 31].

Известно, что опиаты также негативно влияют на дыхание. Опиоидные ЛС способны вызывать смешанное апноэ во сне [11]. При этом имеется тенденция к увеличению эпизодов центрального апноэ и уменьшению эпизодов СОАС при долговременном лечении данными ЛС [32]. Опиоиды способствуют релаксации языка и мышц верхних дыхательных путей, что может вызывать обструкцию и усугублять СОАС [11]. Также опиоиды способствуют снижению частоты дыхания и уменьшению ответа хеморецепторов дыхания на гипоксию, что приводит к нарушению восстановления нормального парциального давления газов артериальной крови при возникновении апноэ во сне [33–35]. По данным литературы [11], 75–85% пациентов, которые получают лечение опиоидными ЛС, страдают апноэ сна, по крайней мере, умеренной степени тяжести и в зависимости от дозировки препарата имеют тенденцию к ухудшению дыхания во сне в 36–41% случаев. В Кокрейновском обзоре [30] проводился анализ исследования с применением ремифентанила, который не влиял на ИАГ, но увеличивал количество эпизодов центрального апноэ. Также в данном исследовании отмечалось статистически значимое снижение минимальной сатурации кислорода в крови [24, 30]. Имеются данные, что пациенты, страдающие ХОБЛ и получающие в качестве лечения хронического болевого синдрома морфин или фентанил, имеют риск угнетения дыхания во сне [11, 36]. В систематическом обзоре, который включал 5 исследований с участием 121 пациента, применявшего морфин, были зафиксированы 6 кардиореспираторных осложнений, среди которых 3 случая смерти, 2 эпизода тяжелого угнетения дыхания и 1 случай остановки сердечной деятельности [11, 21].

Патогенез формирования нарушений дыхания во сне при приеме миорелаксантов связан с их центральным механизмом действия, т.е. посредством снижения тонуса скелетной мускулатуры. Имеются данные о склонности к возникновению смешанного апноэ при использовании баклофена [11, 17]. Описан случай развития тяжелого апноэ сна центрального генеза с ИАГ 81,6/ч после введения баклофена с редукцией нарушений дыхания во сне после отмены препарата, а также его повторного возникновения после возобновления приема [11, 18].

Среди препаратов, которые могут ухудшать СОАС, также выделяют тестостерон. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на фоне лечения тестостероном было зафиксировано увеличение ИАГ на более чем 50% и увеличение продолжительности гипоксемии [25]. В другом РКИ выявлено увеличение времени сна с $\text{SaO}_2 < 90\%$ на фоне терапии тестостероном [27].

Классы ЛС, которые не влияют на СОАС

Согласно данным литературы [11], имеются ЛС, которые были изучены в соответствующих исследованиях, и было обнаружено, что они не влияют на дыхание во сне, поэтому именно их предпочтительнее использовать врачу для лечения соответствующих заболеваний при наличии или подозрении на СОАС. Среди них ряд антигипертензивных препаратов (лозартан, валсартан, атенолол, метопролол, клонидин, мибефрадил), анестетики (пропофол, десфлуран, ремифентанил, пропофол+изофлуран), агонист никотиновых рецепторов никотин, аналептик алмитрин, агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон, противорвотный препарат ондасетрон [11].

Классы ЛС с возможным положительным эффектом на СОАС

Особый интерес представляют ЛС, которые не только не ухудшают симптомы СОАС, но и потенциально могут улучшать состояние пациентов с нарушением дыхания во сне (табл. 2).

Учитывая, что СОАС является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает качество ночного сна, можно ожидать, что выбор препарата с подобным эффектом, помимо основного действия, будет положительно отражаться на общем состоянии и дополнительно приводить к улучшению симптомов заболевания, по поводу которого он назначался. Подобную пользу можно получить при использовании, например, противовоспалительных препаратов. Так, имеются данные литературы, что антилейкотриеновые препараты и назальные кортикостероиды обладают положительным эффектом на ИАГ по сравнению с преднизолоном и антагонистами фактора некроза опухолей (ФНО)- α [11]. При этом назальные кортикостероиды могут оказывать больший эффект при назначении при рините, храпе и СОАС [11]. Учитывая важную роль лейкотриенов в развитии заболеваний дыхательной системы у детей, было показано улучшение ИАГ при применении монтелукаста [37], будезонида [40], флутиказона [38, 39], мометазона [43] в детском возрасте [37–40, 43]. Также прием флутиказона приводил к улучшению ИАГ у взрослых [39].

Имеются данные, что такие диуретики, как фуросемид [45], спиронолактон [46], ацетазоламид [47, 48], также способствуют улучшению дыхания во сне. При этом на фоне приема спиронолактона, который применяли у пациентов с умеренной и тяжелой степенью СОАС, отмечено уменьшение показателей ИАГ почти на 50% [46]. Механизм подобного действия диуретиков связывают с уменьшением отека глотки, который нарастает в силу физиологических причин в положении лежа за счет перераспределения жидкости из нижних конечностей в область шеи при переходе из вертикального положения в горизонтальное и приводит к сужению просвета верхних дыхательных путей [74].

Среди бронходилататоров в большинстве исследований лучший эффект на дыхание во сне оказывал теофил-

Таблица 2. Классы ЛС с возможным положительным эффектом на СОАС [11, 37—73]

Table 2 Drug classes with possible positive effect on OSA [11, 37—73]

Класс ЛС	Препарат(-ы)	Предполагаемый механизм	Последствия	Уровень доказательности		
Противовоспалительные	Монтелукаст	Противовоспалительный эффект	Снижение ИАГ	A		
	Флутиказон		Положительное влияние на все исследуемые параметры (ИАГ, Эпвортская шкала сонливости, SaO ₂ , индекс десатурации кислорода)	A		
	Будезонид					
	Мометазон		Увеличение ИАГ	B		
Диуретики	Фуросемид+	Уменьшение избытка жидкости, собирающейся в нижних конечностях и перераспределяющейся ретрогрально к шее во время нахождения в положении лежа в течение ночи, что может увеличивать резистентность верхних дыхательных путей	Снижение ИАГ	B		
	спиронолактон		Снижение ИАГ на 50%	B		
	Спиронолактон		Снижение ИАГ в фазу медленного сна	B		
	Ацетазоламид		Снижение ИАГ и тенденция к снижению индекса десатурации кислорода	B		
			У 8 из 9 пациентов отмечалось снижение ИАГ и общей продолжительности апноэ	C		
			Ацетазоламид уменьшал гипервентиляцию, следующую за пробуждением	B		
			Агонисты β-адренорецепторов и другие бронходилататоры	Теofilлин	Бронходилатация	Снижение ИАГ или отсутствие изменения ИАГ
					Снижение ИАГ, эпизодов центральных апноэ и продолжительности снижения насыщения артериальной крови оксигемоглобином	A
Аминофиллин		Нет изменений в ИАГ			A	
Салметерол		Нет изменений в ИАГ			A	
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Физостигмин	Механизм неизвестен	Снижение ИАГ и увеличение SaO ₂	A		
	Донепезил		Снижение ИАГ и увеличение SaO ₂	A		
			Нет влияния на ИАГ	A		
Противопаркинсонические ЛС	Различные дофаминергические ЛС (леводопа)	Механизм неизвестен	Снижение ИАГ	B		
	Бенсеразид/леводопа и каберголин		Снижение ИАГ	C		
Противоотечные препараты для интраназального применения		Снижение отека тканей верхних дыхательных путей	Нет изменений в ИАГ/снижение ИАГ	B/A		
Местные лубриканты для мягких тканей		Уменьшение натяжения поверхности верхних дыхательных путей	Снижение ИАГ	A		
Женские половые гормоны	Эстрадиол	Механизм неизвестен	Снижение ИАГ при монотерапии эстрадиолом	B		
	Медрокси-прогестерон	Механизм неизвестен	Снижение риска возникновения и частоты апноэ сна	A		
			Без изменений показателей дыхания во время сна	A		
			Максимальная продолжительность апноэ была меньше во вторую ночь	A		
			Снижение количества обструктивных апноэ сна у 4 пациентов, при этом прекращение терапии у этих пациентов приводило к увеличению эпизодов обструктивных апноэ	C		

лин, при этом салметерол и аминофиллин существенно не влияли на ИАГ [11, 51–58].

Имеются данные об улучшении показателей ночного дыхания при применении препаратов из группы ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Так, на фоне терапии донепезилом у 23 пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера с легкой или умеренной степенью тяжести деменции и СОАС, обнаружено снижение ИАГ и повышение показателей сатурации кислорода в крови [60]. Физостигмин также снижал ИАГ и повышал показатели сатурации кислорода в крови [59].

Также известно, что расстройства дыхания во сне распространены среди пациентов с болезнью Паркинсона, что может быть связано с увеличением резистентности верхних дыхательных путей из-за ригидности, формирующейся при данном заболевании, поэтому противопаркинсонические препараты, относящиеся к фармакологической группе дофаминомиметиков, нормализуя мышечный тонус, соответственно могут снижать ИАГ, о чем свидетельствуют результаты специально проведенного проспективного исследования [63]. Описан клинический случай снижения ИАГ при лечении бенсеразидом-леводопой и каберголином [64].

Имеются данные, что женские половые гормоны уменьшают распространенность нарушения дыхания во сне у женщин по сравнению с мужчинами, но после менопаузального периода частота расстройств дыхания во сне растет [75]. Заместительная терапия медрогидроксипрогестероном приводила к некоторому улучшению показателей ИАГ у женщин с СОАС в постменопаузальном периоде [70, 73].

ЛС, влияние которых на СОАС требует дальнейшего изучения

Также в литературе представлены группы ЛС, влияние которых на СОАС неоднозначно и требует дальнейших исследований. К таким классам препаратов следует отнести снотворные средства из класса агонистов бензодиазепиновых рецепторов (эзопиклон, золпидем), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (цилазаприл, эналаприл), антагонисты опиатных рецепторов (налтрексон, налоксон), антидепрессанты (пароксетин, флуоксетин, протриптилин, миртазаин, тразадон), ингибиторы протонной помпы (эзомепразол, лансопразол, омепразол), антагонисты ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), антагонисты глутаматных рецепторов (сабелузол), препараты для лечения акромегалии (аналог соматостатина, октреотид, бромкриптин), препараты для лечения нарколепсии (натрия оксибутират) [11].

Примером противоречивых данных по влиянию на СОАС могут служить различные снотворные средства из так называемой Z-группы. Так, было показано, что применение эзопиклона приводит к уменьшению ИАГ и увеличивает порог пробуждения [76], а золпидем не влиял на ИАГ и снижал показатель минимального SaO_2 [12]. Результаты исследований о влиянии налоксона на СОАС противоречивы [77–79]. Приводятся данные об отсутствии какого-либо влияния на ИАГ, продолжительность апноэ и гипопноэ, насыщение кислородом крови [77], о его положительном влиянии на СОАС в виде снижения индекса десатурации [78], и, наконец, об отрицательном влиянии на общее время сна, непрерывность сна и I стадию фазы медленного сна [79]. Часто использующийся в клинической практике ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл показал отрицательное влия-

ние в виде увеличения ИАГ [80], в то время как применение цилазаприла давало обратный эффект в виде снижения ИАГ и индекса десатурации кислорода во время фазы медленного сна [81]. Различные результаты также отмечались в исследованиях с антидепрессантами. Примером может служить неоднозначное действие на дыхание во сне пароксетина, при приеме которого отмечался положительный эффект в виде снижения ИАГ во время фазы медленного сна и отсутствие такового в фазу сна с быстрыми движениями глаз [82, 83]. Среди препаратов из группы антагонистов ФНО- α этанерцепт оказывал положительное влияние на ИАГ [84], а инфликсимаб, наоборот, ухудшал данный показатель ИАГ [85].

По данным мета-анализа [86], включившего 6 исследований (в общей сложности 91 пациент с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью), в которых исследовалось влияние ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, эзомепразол, рабепразол) на СОАС, не было выявлено какого-либо значимого влияния данного класса ЛС на показатели апноэ и гипопноэ. Поэтому авторами данной работы рекомендуется использование этих препаратов для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с сопутствующим СОАС [86]. При этом имеются данные других исследований, в которых обнаружено отрицательное влияние на ИАГ омепразола [87, 88], эзомепразола [89] и лансопразола [90].

Заключение

СОАС является важным распространенным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, который ухудшает качество жизни пациента и увеличивает смертность. Учитывая, что имеется тесная связь между приемом различных ЛС и СОАС, а также тот факт, что с возрастом увеличивается актуальность проблемы полиморбидности и связанной с ней полифармации, для практикующего врача представляет интерес информация о влиянии различных ЛС на дыхательную функцию во сне. При выборе схемы медикаментозной терапии в случае наличия СОАС или подозрении на его наличие необходимо избегать приема ЛС, негативно влияющих на СОАС, к которым относятся препараты из группы бензодиазепинов, опиоидные средства, миорелаксанты, а также андрогены. По возможности следует использовать ЛС, которые не влияют на СОАС: некоторые антигипертензивные ЛС, агонисты никотиновых рецепторов, аналептики, анестетики, агонисты мелатониновых рецепторов, противорвотные ЛС. Нужно помнить о важности такого фактора развития и усиления СОАС, как ожирение, и стараться использовать препараты, которые снижают вес, избегая тех, которые имеют обратный эффект. Естественно, что лечащий врач подбирает лекарственный препарат по основному заболеванию, оценивая его пользу и риск, но при этом было бы большой пользой, принимая во внимание сопутствующий СОАС, включать в схему лечения ЛС, которые потенциально могут улучшить дыхательную функцию во сне. В таком случае можно не только предотвратить ухудшение состояния пациента с СОАС, но и ожидать улучшения показателей качества сна и сатурации крови, тем самым также способствуя более благоприятному течению основного заболевания. Учитывая большое количество ЛС, которые имеются в клинической практике, влияние многих из них на СОАС неизвестно или имеет противо-

речивый характер, что требует дальнейших исследований. При этом необходимо помнить, что при подозрении на наличие СОАС необходима консультация сомнолога с целью уточнения плана обследования (респираторная полиграфия, полисомнография) и последующего решения

вопроса о применении СИПАП-терапии, эффективного и доказанного подхода для лечения СОАС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). 2018. *Diagnostika i lechenie sindroma obstruktivnogo apnoe sna vzroslykh. Rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva somnologov (ROS)* 2018. (In Russ.). Ссылка активна на 14.09.2019. <http://rosssleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/diagnostika-i-lechenie-sindroma-obstruktivnogo-apnoe-sna-u-vzroslykh-proekt/>
2. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.24>
3. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Девя А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*. 2012;5:6-11. Shalnova SA, Konradi AO, Karpov YuA, Kontsevaya AV, Deev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Shlyakhto EV, Boitsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia". *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2012;5:6-11. (In Russ.).
4. Qaseem A, Dallas P, Owens D.K, Starkey M, Holty J.E.C, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2014;161(3):210-220. <https://doi.org/10.7326/p14-9025>
5. Бузунов Р.В., Легайда И.В., Альбеева З.Р., Мельников А.Ю. Итоги внедрения программы скрининговой диагностики синдрома обструктивного апноэ сна с применением компьютерных пульсоксиметров в медицинских учреждениях Управления делами Президента Российской Федерации. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2015;1:11-14. Buzunov RV, Legejda IV, Albeeva ZR, Melnikov AY. Results of the implementation of the program of screening diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome with the use of computer pulse oximeters in medical institutions of the Presidential administration of the Russian Federation. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2015;1:11-14. (In Russ.).
6. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic: obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):ITC1-ITC15. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-161-9-201411040-01005>
7. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 2016;94(5):355-360.
8. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
9. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>
10. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008;300(24):2867-2878. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.892>
11. Jullian-Desayes I, Revol B, Chareyre E, Camus P, Viller C, Borel JC, Pépin JL, Joyeux-Faure M. Impact of concomitant medications on obstructive sleep apnoea. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(4):688-708. <https://doi.org/10.1111/bcp.13153>
12. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;29:807-809. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(88\)90212-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90212-2)
13. Höijer U, Hedner J, Ejnell H, Grunstein R, Odelberg E, Elam M. Nitrazepam in patients with sleep apnoea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J*. 1994;7:2011-2015.
14. Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep*. 1995;18:644-645. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.8.644>
15. Wang D, Marshall NS, Duffin J, Yee BJ, Wong KK, Noori N, Ng SS, Grunstein RR. Phenotyping interindividual variability in obstructive sleep apnoea response to temazepam using ventilator chemoreflexes during wakefulness. *J Sleep Res*. 2011;20:526-532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00931.x>
16. Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prossie G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:450-454. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.2.7842205>
17. Finnimore AJ, Roebuck M, Sajkov D, McEvoy RD. The effects of the GABA agonist, baclofen, on sleep and breathing. *Eur Respir J*. 1995;8:230-234. <https://doi.org/10.1183/09031936.95.08020230>
18. Pergamvros L, Pépin JL, Thorens G, Mégevan P, Claudel E, Espa F, Beson M, Cervena K, Janssens JP, Ladoet F. Baclofen-associated onset of central sleep apnea in alcohol use disorder: a case report. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2015;90:507-511. <https://doi.org/10.1159/000439542>
19. Ayas NT, Epstein LJ, Lieberman SL, Tun CG, Larkin EK, Brown R, Garshick E. Predictors of loud snoring in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2001;24:30-34. <https://doi.org/10.1080/10790268.2001.11753552>
20. Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, Klock PA, Klafta JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg*. 1997;85:452-60. <https://doi.org/10.1213/00000539-199708000-00037>
21. Orlov D, Ankichetty S, Chung F, Brull R. Cardiorespiratory complications of neuraxial opioids in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. *J Clin Anesth*. 2013;25:591-599. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2013.02.015>
22. Wang D, Somogyi AA, Yee BJ, Wong KK, Kaur J, Wrigley PJ, Grunstein RR. The effects of a single mild dose of morphine on chemoreflexes and breathing in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185:526-532. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.11.014>
23. Webster LR, Choi Y, Desai H, Webster L, Grant BJ. Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. *Pain Med*. 2008;9:425-432. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00343.x>
24. Bernards CM, Knowlton SL, Schmidt DF, DePaso WJ, Lee MK, McDonald SB, Bains OS. Respiratory and sleep effects of remifentanyl in volunteers with moderate obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2009;110:41-49. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e318190b501>
25. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3605-3613. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030236>
26. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV, McDermott MT, Santen RJ. Influence of testosterone on breathing during sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md*. 1986;61:618-623. <https://doi.org/10.1152/jappl.1986.61.2.618>
27. Killick R, Wang D, Hoyos CM, Yee BJ, Grunstein RR, Liu PY. The effects of testosterone on ventilatory responses in men with obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled trial. *J Sleep Res*. 2013;22:331-336. <https://doi.org/10.1111/jsr.12027>
28. Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1389-1393. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/146.6.1389>

29. Tisdale JE, Miller DA (ed.). *Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018;1399.
30. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;7:CD011090. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011090.pub2>
31. Leiter JC, Knuth SL, Krol RC, Bartlett D Jr. The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;132:216-219.
32. Farney RJ, Walker JM, Cloward TV, Rhondeau S. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest*. 2003;123:632-639. <https://doi.org/10.1378/chest.123.2.632>
33. Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2008;164:160-167. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.02.004>
34. Robinson RW, Zwillich CW, Bixler EO, Cadieux RJ, Kales A, White DP. Effects of oral narcotics on sleep-disordered breathing in healthy adults. *Chest*. 1987;91:197-203. <https://doi.org/10.1378/chest.91.2.197>
35. Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *New England Journal of Medicine*. 1975;292:1103-1106. <https://doi.org/10.1056/nejm19750522922106>
36. Vozoris NT, Wang X, Fischer HD, Bell CM, O'Donnell DE, Austin PC, Stephenson AL, Gill SS, Rochon PA. Incident opioid drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J*. 2016;48:683-693. <https://doi.org/10.1183/13993003.01967-2015>
37. Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012;130:e575-e580. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0310>
38. Kiely JL, Nolan P, McNicholas WT. Intranasal corticosteroid therapy for obstructive sleep apnoea in patients with co-existing rhinitis. *Thorax*. 2004;59:50-55.
39. Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, Morielli A. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001;138:838-844. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.114474>
40. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2008;122:e149-e155. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3398>
41. Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, Flores-Neder J. Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:240-244. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)61554-2](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)61554-2)
42. Acar M, Cingi C, Sakalliglu O, San T, Fatih Yimenicioglu M, Bal C. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e113-e116. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3921>
43. Chan CCK, Au CT, Lam HS, Lee DLY, Wing YK, Li AM. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea-a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2015;16:358-363. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.015>
44. Berger G, Hardak E, Shaham B, Avitan E, Yigla M. Preliminary prospective explanatory observation on the impact of 3-month steroid therapy on the objective measures of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2012;16:549-553. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0541-x>
45. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest*. 2007;132:440-446. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0311>
46. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24:532-537. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.96>
47. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, White DP, Butler JP, Owens RL, Malhotra A, Wellman A. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol*. 2012;590:1199-1211. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.223925>
48. Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, Shapiro CM, Douglas NJ. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 1988;11:463-472. <https://doi.org/10.1093/sleep/11.5.463>
49. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1988;43:113-119. <https://doi.org/10.1136/thx.43.2.113>
50. Edwards BA, Connolly JG, Campana LM, Sands SA, Trinder JA, White DP, Wellman A, Malhotra A. Acetazolamide attenuates the ventilatory response to arousal in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2013;36:281-285. <https://doi.org/10.5665/sleep.2390>
51. Mulloy E, McNicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnea. A double-blind evaluation. *Chest*. 1992;101:753-757. <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.753>
52. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996;335:562-567. <https://doi.org/10.1056/nejm199608223350805>
53. Saletu B, Oberdorfer S, Anderer P, Gruber G, Divos H, Lachner A, Mandl M, Parapatics S, Popp W, Saletu M, Saletu-Zyhlarz G, Sertl K, Strobl R, Tschida U, Winkler A. Efficiency of continuous positive airway pressure versus theophylline therapy in sleep apnea: comparative sleep laboratory studies on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology*. 1999;39:151-159. <https://doi.org/10.1159/000026575>
54. Hein H, Behnke G, Jörres RA, Magnussen H. The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: results of repeated measurements with portable recording devices at home. *Eur J Med Res*. 2000;5:391-399.
55. Hu K, Li Q, Yang J, Hu S, Chen X. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:1711-1716.
56. Orth MM, Grootenck S, Duchna H-W, de Zeeuw J, Walther JW, Bauer TT, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respir Med*. 2005;99:471-476. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.09.010>
57. Espinoza H, Antic R, Thornton AT, McEvoy RD. The effects of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:80-84. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.1.80>
58. Rasche K, Duchna HW, Orth M, Bauer TT, Lauer J, Podbregar D, Schultze-Werninghaus G. Effect of salmeterol in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumol Stuttg Ger*. 1998;52:11-13.
59. Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, Murphy P. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1246-1251. <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1344oc>
60. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, Guilleminault C, Tufik S. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Chest*. 2008;133:677-683. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1446>
61. Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, Tufik S, Poyares D. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Sleep Med*. 2012;13:290-296. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.014>
62. Li Y, Owens RL, Sands S, Orr J, Moraes W, DeYoung P, Smales E, Jen R, Malhotra A. The effect of donepezil on arousal threshold and apnea hypopnea index: a randomized, double-blind cross-over study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:2012-2018. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201605-384OC>
63. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12:199-207. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00971.x>
64. Yoshida T, Kono I, Yoshikawa K, Hashimoto H, Harada H, Nakagawa M. Improvement of sleep hypopnea by antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2003;42:1135-1138. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.42.1135>
65. Braver HM, Block AJ. Effect of nasal spray, positional therapy, and the combination thereof in the asymptomatic snorer. *Sleep*. 1994;17:516-521. <https://doi.org/10.1093/sleep/17.6.516>
66. Clarenbach CF, Kohler M, Senn O, Thurnheer R, Bloch KE. Does nasal decongestion improve obstructive sleep apnea? *J Sleep Res*. 2008;17:444-449. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00667.x>

67. Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1522-1525. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9708070>
68. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn BR, Meyer KC, Skatrud JB, Badr MS. Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;20:451-457. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00273702>
69. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep*. 2003;26:163-168. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.163>
70. Polo-Kantola P, Rauhala E, Helenius H, Erkkola R, Irjala K, Polo O. Breathing during sleep in menopause: a randomized, controlled, crossover trial with estrogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2003;102:68-75. <https://doi.org/10.1097/00006250-200307000-00015>
71. Cook WR, Benich JJ, Wooten SA. Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest*. 1989;96:262-266. <https://doi.org/10.1378/chest.96.2.262>
72. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, Lindsey S, Martin C, Cantor B. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med*. 1981;70:506-510. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90572-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90572-6)
73. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH. Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA*. 1981;245:1230-1232. <https://doi.org/10.1001/jama.1981.03310370022015>
74. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens*. 2015;29:342-350. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.94>
75. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383:736-747. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60734-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60734-5)
76. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP, Malhotra A. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci*. 2011;120:505-514. <https://doi.org/10.1042/cs20100588>
77. Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1983;19:632-634.
78. Atkinson RL, Suratt PM, Wilhoit SC, Recant L. Naloxone improves sleep apnea in obese humans. *Int J Obes (Lond)*. 1985;9:233-239.
79. Greenberg HE, Rapoport DM, Rothenberg SA, Kanengiser LA, Norman RG, Goldring RM. Endogenous opiates modulate the postapnea ventilatory response in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1282-1287. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.6.1282>
80. Cicolin A, Mangiardi L, Mutani R, Bucca C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:53-55. <https://doi.org/10.4065/81.1.53>
81. Grote L, Kraiczi H, Hedner J. Reduced alpha- and beta(2)adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1480-1487. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.4.9912028>
82. Kraiczi H, Hedner J, Dahlöf P, Ejnell H, Carlson J. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999;22:61-67. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.1.61>
83. Berry RB, Yamaura EM, Gill K, Reist C. Acute effects of paroxetine on genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999;22:1087-1092. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.8.1087>
84. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4409-4413. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031929>
85. Zamarron C, Maceiras F, Gonzalez J, Gomez-Reino JJ. Worsening of obstructive sleep apnoeas in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor. *Respir Med*. 2004;98:123-125. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2003.09.004>
86. Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N, Nugent K. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016;29(1):3-6. <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929340>
87. Senior BA, Khan M, Schwimmer C, Rosenthal L, Benninger M. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2001;111:2144-2146. <https://doi.org/10.1097/00005537-200112000-00012>
88. Wasilewska J, Semeniuk J, Cudowska B, Klukowski M, Dębkowska K, Kaczmarek M. Respiratory response to proton pump inhibitor treatment in children with obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Sleep Med*. 2012;13:824-830. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.016>
89. Friedman M, Gurpinar B, Lin H-C, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:805-811. <https://doi.org/10.1177/000348940711601103>
90. Ermis F, Akyuz F, Arici S, Uyanikoglu A, Yakar F, Pinarbasi B, Demir K, Ozdil S, Besisik F, Kaymakoglu S, Boztas G, Cuhadaroglu C, Mungan Z. Effect of proton pump inhibitor (PPI) treatment in obstructive sleep apnea syndrome: an esophageal impedance-pHmetry study. *Hepatogastroenterology*. 2011;58:1566-1573. <https://doi.org/10.5754/hge.10465>

Поступила 13.11.19

Received 13.11.19

Принята в печать 20.05.20

Accepted 20.05.20

Фармакотерапия расстройств сна в дошкольном и младшем школьном возрасте

© И.А. КЕЛЬМАНСОН^{1,2}

¹Институт медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Расстройство сна у детей дошкольного и младшего школьного возраста — нередкая клиническая ситуация. В ряде случаев подобные расстройства требуют применения фармакотерапевтических методов. Рассматриваются важнейшие варианты расстройств сна у детей и данные литературы об известных фармакотерапевтических подходах к их коррекции.

Ключевые слова: дети, расстройства сна, фармакотерапия.

Информация об авторе:

Кельмансон И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; e-mail: iakelmanson@hotmail.com

Автор, ответственный за переписку: Кельмансон Игорь Александрович — e-mail: iakelmanson@hotmail.com

Как цитировать:

Кельмансон И.А. Фармакотерапия расстройств сна в дошкольном и младшем школьном возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):55–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009255>

Pharmacotherapy of sleep disturbances in pre-school and elementary school children

© I.A. KELMANSON^{1,2}

¹Institute for Medical Education Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg State Institute for Psychology and Social Work, St. Petersburg, Russia

Abstract

Sleep disturbance in pre-school and elementary school children is a common clinical situation. These disturbances may require pharmacotherapeutic approaches in certain cases. Major forms of sleep disturbances in children and data on known pharmacotherapeutic means of their corrections are considered.

Keywords: children, sleep disturbances, pharmacotherapy.

Information about author:

Kelmanson I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>; e-mail: iakelmanson@hotmail.com

Corresponding author: Kelmanson I.A. — e-mail: iakelmanson@hotmail.com

To cite this article:

Kelmanson I.A. Pharmacotherapy of sleep disturbances in pre-school and elementary school children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):55–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009255>

Различные формы нарушений сна нередко выявляются у детей, в том числе младших возрастных групп. В соответствии с принятой международной классификацией можно выделить следующие важнейшие формы нарушений сна [1, 2]:

1. Инсомнии.
2. Нарушения дыхания во сне.
3. Гиперсомнии центрального происхождения.
4. Парасомнии.
5. Нарушения движений во сне.
6. Прочие расстройства сна.

Наиболее распространенным нарушением сна в детской популяции (15—35%) является инсомния — повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна, и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида [2]. Приводятся данные, согласно которым до 88% консультаций родителей по вопросам нарушений сна у детей в возрасте до 2 лет связано с проблемами инсомнии [3]. К концу 1-го года жизни пробуждения в ночные часы становятся

у детей частыми, иногда сопровождаясь длительными бодрствованиями: они определяются у 10–44% детей [4]. Наиболее распространенными жалобами родителей являются указания на плохой сон ребенка, длительные периоды бодрствования в ночное время и утренние пробуждения в ранние часы [5]. К концу 2-го года жизни ребенка на первый план может выйти такая жалоба родителей, как активное сопротивление ребенка укладыванию в постель в момент, когда наступает время сна. Подобное поведение определяется у 8% детей в возрасте от 15 мес до 4 лет, а частота ночных пробуждений у этих детей составляет 22%; в целом же у 42% детей указанной возрастной группы выявляется хотя бы одно из проявлений инсомнии [6]. В соответствии с действующей Международной классификацией расстройств сна III пересмотра (МКРС-3) выделяется понятие «хроническая инсомния» (chronic insomnia disorder), и проявления инсомнии у детей интегрированы в рубрику «хроническая инсомния». Под хронической инсомнией понимают «персистирующее затруднение инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающее, несмотря на имеющиеся возможности и условия для наступления сна, и приводящие к нарушению дневного функционирования». Критериями постановки диагноза являются указания пациента или родителей/ухаживающих лиц на трудности инициации и поддержания сна, ранние утренние пробуждения, сопротивление укладыванию спать в соответствии с режимом и трудности засыпания без вмешательства родителей или ухаживающих лиц. В дневное время отмечают утомляемость/общее недомогание, нарушения внимания, памяти, настроения, повышенная раздражительность, сонливость, нарушения поведения, сниженная мотивация и инициативность, склонность к совершению ошибочных действий, получению травм и беспокойство по поводу сна. Нарушения сна и сочетающиеся с ними дневные симптомы наблюдаются минимум 3 раза в неделю и должны сохраняться минимум в течение 3 мес. В этой классификации предусматривается разделение детских инсомний на связанные с неадекватными ассоциациями начала сна и неадекватными родительскими установками.

Предметом дискуссий является вопрос о том, с какого возраста возможна постановка диагноза инсомнии, так как до 3–6 мес у ребенка еще не сформирован консолидированный ночной сон. Вот почему большинство исследователей полагают, что говорить о детской хронической инсомнии можно лишь начиная с 6-месячного возраста ребенка; исключения могут составлять случаи выраженных нарушений сна в более раннем возрасте.

Наряду с понятием «хроническая инсомния» МКРС-3 предусматривает такие варианты, как острая инсомния (short-term insomnia disorder) и неуточненные формы инсомний (other insomnia disorder), причем эти диагнозы могут быть использованы у пациентов с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний. Острая (адаптивная) инсомния может развиваться у ребенка при резких изменениях окружающей обстановки. При этом могут нарушаться как засыпание, так и поддержание сна. Часто такая форма инсомнии развивается при изменении места жительства, разлуке с матерью.

С практической точки зрения предложена следующая клиническая группировка вариантов инсомний у детей [7, 8]:

1. Инсомния с двигательной гиперактивностью.
2. Инсомния с преобладающими пробуждениями в середине ночи.

3. Инсомния с повторными ночными пробуждениями и трудностью засыпаний.

Эти варианты инсомний чаще всего встречаются в детском возрасте и характеризуются различными потенциальными патофизиологическими механизмами и подходами к терапии.

В случаях инсомнии с двигательной гиперактивностью родители предъявляют жалобы на то, что ребенок избыточно двигается в постели, сучит ногами. Наиболее ярким симптомом данного нарушения является пробуждение ребенка через 1–3 ч после начала сна, после чего отмечается крик, плач, сучение ногами; ребенок может жаловаться на то, что у него болят ноги. Предположительно, такой вариант инсомнии патогенетически связан с дисфункцией дофаминергических структур, поскольку может отражать ранние проявления синдрома беспокойных ног [9].

Инсомния, проявляющаяся в форме пробуждений в середине ночи, может напоминать инсомнии, наблюдаемые на фоне аффективных нарушений. Исследования показали связь между подобными расстройствами сна у детей и последующим повышенным риском возникновения у них депрессивной симптоматики в подростковом возрасте [10] и во взрослом состоянии [11]. Качество сна у детей с подобным вариантом инсомнии нередко улучшается при назначении антидепрессантов, при этом определялось увеличение доли медленноволнового сна, уменьшение выраженности фазы быстрого сна (ФБС) и улучшение непрерывности сна [12]. Высказывается предположение, что подобные варианты инсомний у детей связаны с дисфункцией серотонинергических структур. При изучении семейного анамнеза нередко у ближайших родственников также определяются проявления инсомний, парасомний, головные боли и мигрень, наличие симптомов депрессии и иных аффективных расстройств.

Инсомния с повторными ночными пробуждениями и трудностями засыпания часто является симптомом у детей, имеющих аллергию на коровье молоко [13, 14], гастроэзофагеальный рефлюкс [15, 16] и, вероятнее всего, вызвана дисфункцией гистаминергических структур.

Подобная классификация имеет практическую значимость с точки зрения выбора терапевтической тактики, особенно при обосновании персонализированной фармакотерапии.

Коррекция поведенческих инсомний должна, прежде всего, основываться на оптимизации принципов ухода за детьми [17, 18]. Формирование устойчивых стереотипов поведения детей во время сна существенно зависит от многих внешних стимулов, важным компонентом которых является взаимодействие детей и родителей. Приводятся сведения о специальных поведенческих приемах, направленных на коррекцию нарушений сна у детей, использование которых должно осуществляться с учетом индивидуальных вариантов нарушений сна, возраста ребенка, особенностей семейного фона [18, 19]. Нередко указанные подходы комбинируют между собой и сочетают с традиционными методами реабилитационных воздействий.

Однако в случае неэффективности поведенческих подходов к коррекции инсомнии возможно назначение пациентам фармакопрепаратов. При этом арсенал фармакологических средств, разрешенных к использованию в детском возрасте, достаточно ограничен. Ниже представлены сведения о некоторых средствах, используемых при коррекции инсомний в детском возрасте (см. таблицу).

Препараты, используемые для лечения инсомний у детей (цит. по [17])

Drugs used to treat insomnia in children ([17])

Название препарата (вещества)	Механизм действия	Влияние на архитектуру сна	Обычная доза
Фармакопрепараты			
Антигистаминные препараты с седативным эффектом: дифенгидрамин (димедрол), гидроксизин, тримепразин	Блокируют H1 рецепторы ЦНС. Повышают выделение и замедляют распад гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)	Уменьшают выраженность фазы быстрого сна (ФБС). Могут увеличивать выраженность обструктивного апноэ сна. Атропиноподобный эффект	0,5 мг/кг (дифенгидрамин) 1 мг/кг (гидроксизин)
Мелатонин	Открывает «ворота сна». Хронобиотик	Уменьшает латентность сна. Увеличивает продолжительность сна	0,05 мг/кг за 1—2 ч до предполагаемого времени сна
Ноотропные препараты с седативным эффектом: аминоксипиридина (фенибут), глицин	Усиливают тормозный эффект ГАМК	Улучшают качество сна. Анксиолитический эффект	50—100 мг/сут (глицин)
Пищевые добавки			
Триптофан, 5-гидрокситриптофан	Прекурсоры серотонина и мелатонина	Улучшает качество сна. Анксиолитический эффект	2 мг/кг
Препараты железа	Кофакторы тирозингидроксилазы, участвующей в синтезе дофамина	Улучшают качество сна в случаях «синдрома беспокойных ног» и двигательных нарушений	По схеме
Витамин D	Участвует в синтезе дофамина (?)	Улучшает качество сна в случаях двигательных нарушений	По схеме
Фитопрепараты			
Валериана	Связывается с ГАМК-рецепторами. Повышает выделение и замедляет распад ГАМК	Уменьшает латентность сна, увеличивает непрерывность сна, увеличивает фазу медленного сна (ФМС) (?)	Настой 2—3 г/сут
Ромашка	Связывается с ГАМК-рецепторами	Уменьшает латентность сна (?). Легкий гипотензивный эффект	1—3 г/сут
Полинезийский перец (кава-кава, Piper methysticum)	Депрессорное влияние на ЦНС	Улучшает качество сна. Анксиолитический эффект	60—120 мг/сут
Лаванда	Депрессорное влияние на ЦНС	Улучшает качество сна. Уменьшает беспокойство во сне	Ингаляции, масло

Широкое применение для лечения инсомний у детей получили антигистаминные препараты. Гистамин является нейротрансмиттером, активирующим мозг и способствующим реакции пробуждения. Следовательно, блокирование гистаминовых рецепторов приводит к седации и переходу от состояния бодрствования ко сну. Антигистаминные препараты первого поколения являются жирорастворимыми веществами, которые хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Они связываются с H1 рецепторами ЦНС, при этом оказывают минимальное влияние на изменение структуры сна, хотя в силу сопутствующего атропиноподобного (антихолинергического) эффекта могут подавлять ФБС [20]. Чаще всего с указанной целью используют дифенгидрамин (димедрол). Пиковая концентрация в крови при использовании данного препарата достигается через 2 ч после приема. Рекомендуемая доза для детей составляет 0,5 мг/кг. Применение антигистаминных препаратов приводит к уменьшению латентности сна и количества пробуждений ребенка [17].

Мелатонин является хронобиотиком, принципиально важным для регулирования цикла сон—бодрствование. Его естественная продукция и секреция в организме начинаются в вечернее время суток, достигая максимума в период от 02:00 до 04:00 ч. Выработка мелатонина ингибируется воздействием света. По данным ряда исследователей,

малые дозы (0,5 мг) мелатонина могут быть эффективными у детей; высокие, превышающие 6 мг, дозы оказываются менее эффективными. При этом мелатонин не влияет на структуру сна [21]. Для лечения хронической инсомнии у детей была рекомендована эффективная доза 0,05 мг/кг, назначаемая за 1—2 ч до предполагаемого времени сна [22]. Показано, что назначение мелатонина детям с нарушениями сна и нервно-психическими заболеваниями, в частности расстройствами аутистического спектра, улучшало качество сна как за счет уменьшения латентности сна (времени, прошедшего от укладывания спать до наступления сна), так и за счет увеличения общей продолжительности сна (повышение эффективности сна) [23]. Назначение мелатонина также оправдано в случаях нарушений циркадных ритмов сон—бодрствование, особенно в случаях задержки фазы сна.

Триптофан является прекурсором серотонина и мелатонина и в этом качестве используется для коррекции нарушений сна в виде пищевой добавки. Он не нарушает когнитивных функций и не подавляет реакцию пробуждения. Положительным эффектом назначения данного вещества является уменьшение латентности сна. Аналогичное действие оказывает 5-гидрокситриптофан, который является активным, промежуточным метаболитом незаменимой аминокислоты L-триптофана в процессе синтеза серотонина. 5-гидрокситриптофан не содержит

ся в пищевых продуктах, а употребление пищи, богатой триптофаном, приводит к незначительному повышению уровня 5-гидрокситриптофана. 5-гидрокситриптофан легко проникает через гематоэнцефалический барьер и эффективно повышает синтез серотонина в головном мозге. Сведения о влиянии 5-гидрокситриптофана на структуру сна противоречивы: отмечаются увеличение выраженности ФМС и увеличение или уменьшение выраженности ФБС [24]. Назначение 5-гидрокситрипатмина в дозе 2 мг/кг способствовало уменьшению клинической симптоматики ночных страхов у детей [25].

Железо является кофактором фермента тирозингидроксилазы, отвечающего за превращение аминокислоты L-тирозина в дофамин. Показано, что железодефицитная анемия сопровождается повышенной двигательной активностью во время сна, более короткой продолжительностью сна, большей частотой ночных пробуждений [26], а назначение препаратов железа сопровождалось увеличением продолжительности сна [27]. Поскольку дефицит железа достаточно часто наблюдается в детском возрасте, нарушения сна, сопровождающиеся повышенной двигательной активностью, требуют исключения железодефицитного состояния. Уровень ферритина сыворотки <50 мкг/л требует назначения препаратов железа [17].

Выявлено, что витамин D также участвует в обмене дофамина, и дефицит витамина D может иметь отношение к нарушениям сна у детей [28]. Вот почему в случаях нарушений сна, сочетающихся с повышенной двигательной активностью ребенка, наряду с исследованием обеспеченности железом также целесообразно исследовать обеспеченность ребенка витамином D и при необходимости назначить соответствующий препарат.

В лечении инсомний у детей широко применяют ототропные препараты с седативным эффектом, такие как глицин, аминокислоты, фенибут. Указанные препараты обладают седативным, анксиолитическим эффектом, улучшают метаболические процессы головного мозга. При этом специальных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, обосновывающих показания к применению этих препаратов для лечения инсомний у детей, не проводилось.

Внимание практических врачей привлекает возможность использования фитотерапии в лечении инсомний у детей, что, прежде всего, продиктовано желанием минимизировать риск побочных эффектов, связанных с использованием традиционных фармакологических препаратов. С указанной целью применяют, в частности, препараты корня валерианы, ромашки, шишек хмеля, пиона, пустырника, полинезийского перца, которые используют как по отдельности, так и в виде сборов. Интересом заслуживает возможность использования комплексных препаратов биорегуляционной медицины, в том числе у детей раннего возраста [29]. Так, описан хороший клинический эффект применения препаратов Нервохель (Nervoheel) и Валерианхель (Valerianaheel). Исследователями показано, что использование препарата Нервохель при лечении невротических симптомов у взрослых пациентов, включая инсомнию, сопоставимо по своей эффективности с использованием бензодиазепиновых транквилизаторов (лоразепама) [30]. Препарат использовался у взрослых пациентов в терапии соматических заболеваний с высоким уровнем тревожности [31], при лечении различных вариантов невротических проявлений у детей [32, 33].

В России препарат Нервохель разрешен к применению у детей с 3 лет по назначению и под контролем врача, препарат Валерианхель оказывает положительное терапевтическое действие не только на традиционные симптомы — астению и вегетативные дисфункции, но и на присущие неврастениям тревожные расстройства, соматизацию и когнитивные нарушения и может рассматриваться как препарат альтернативного выбора при лечении больных амбулаторными формами неврастения, сопровождающейся различными соматическими заболеваниями [34]. Особенностью препарата является то, что действие валерианы в нем дополнено десятью компонентами природного происхождения. Валерианхель разрешен к применению детям с 6 лет по 10 капель 3 раза в день по назначению и под контролем врача.

Серьезной проблемой является и такой вариант нарушений сна у детей, как гиперсомния (избыточная сонливость). Наиболее тяжелой формой данного вида расстройств является нарколепсия. Распространенность этого заболевания составляет от 0,02 до 0,18% [35, 36], однако частота нарколепсии среди детей точно не установлена, прежде всего, в силу неудовлетворительной диагностики. Схема фармакотерапии нарколепсии в детском возрасте окончательно не разработана, и большинство препаратов, используемых в детском возрасте, назначается по принципу «вне инструкции» («off-label»). В то же время приводятся данные, согласно которым практически все препараты, вызывающие положительный эффект при лечении данного заболевания у взрослых, оказываются эффективными и у детей [37]. При этом зарубежными исследователями для лечения нарколепсии рекомендуется применение модафинила и армодафинила. Эффект модафинила реализуется за счет увеличения количества дофамина в полосатом теле и прилежащих ядрах, норадреналина в гипоталамусе и вентролатеральном преоптическом ядре и серотонина в миндалевидном теле и коре лобных долей. В России модафинил включен в список наркотических и психотропных веществ, оборот которых ограничен. Для лечения катаплексии, сопровождающей нарколепсию, используют оксибутират натрия. Препаратами второй линии терапии катаплексии у взрослых, также эффективными при сонном параличе и гипнагогических галлюцинациях, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические антидепрессанты. Возможно использование препаратов мелатонина [37].

Еще одним видом расстройств сна у детей являются парасомнии — различные эпизодические события, протекающие во сне. Они многочисленны, разнообразны и всегда пароксизмальны по своим клиническим проявлениям, могут быть выражены в разных стадиях и фазах сна, а также на этапах перехода от бодрствования ко сну и наоборот. Парасомнии могут вызывать инсомнию или сонливость, психо-социальный стресс, нанесение вреда себе и окружающим. В ряде случаев парасомнии являются «маской» неврологического, психиатрического или общесоматического заболевания [38]. В соответствии с принятой классификацией парасомнии делят на возникающие в ФМС и связанные с реакцией пробуждения, возникающие в ФБС и прочие формы [1]. В большинстве случаев парасомнии, ассоциированные с ФМС, не требуют медикаментозного лечения. У детей необходимая терапия может включать в себя рекомендации по гигиене сна, воздержание от раздражающих факторов, фитотерапию, пси-

хотерапию, а также поведенческую терапию, проводимую с родителями. К парасомниям, наблюдаемым в ФМС, относится сомнамбулизм — выполнение сложных двигательных актов, таких как усаживание, ходьба, которые в норме осуществляются в состоянии бодрствования. Длительные, часто повторяющиеся эпизоды сомнамбулизма — повод для назначения медикаментозной терапии. С указанной целью используют стимуляторы (адаптогены, ноотропные препараты, антидепрессанты со стимулирующим эффектом), применение которых оправдано в случае возникновения сомнамбулизма у ребенка с очень глубоким сном. При некоторых вариантах парасомний, наблюдаемых в ФМС, используют седативные препараты (фитопрепараты и транквилизаторы), нормализующие эмоциональное состояние у детей эмоционально лабильных, тревожных, впечатлительных. Так, бензодиазепины, в частности диазепам, используются в педиатрии для лечения ночных страхов [39]. Бензодиазепины используются также для лечения парциальных пробуждений — варианта парасомний, сопровождающихся спутанностью сознания и дезориентацией, — поскольку назначение бензодиазепинов способствует снижению частоты реакций пробуждения, уменьшает количество переходов от более глубоких стадий сна к более поверхностным [40, 41].

Связанные со сном двигательные расстройства представляют собой первично монофазные, часто стереотипные движения, которые преимущественно наблюдаются во время сна и прерывают сон [1]. Одним из вариантов таких расстройств является синдром беспокойных ног. Полагают, что в возникновении заболевания участвуют 3 компонента: генетические факторы, нарушение функции моноаминергической системы и нарушение внутриклеточного метаболизма железа. Синдром беспокойных ног с ранним началом, как полагают, имеет семейный характер. Среди детей с данным синдромом в 40—92% случаев имеются другие члены семьи, у которых диагностировано это же заболевание [1]. Улучшение клинической симптоматики при назначении пациентам препаратов железа и дофаминергических препаратов дает основание предполагать, что именно железо и/или моноаминергические системы имеют отношение к возникновению патологических нарушений. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о коморбидности синдрома беспокойных ног, синдрома дефицита внимания/гиперактивности и так называемых болей роста. При лечении синдрома беспокойных ног необходимо по возможности исключить прием препаратов, которые сами по себе могут провоцировать развитие данной патологии: антигистаминные препараты, антидепрессанты, противорвотные, антипсихотические [42]. Прекращение приема таких препаратов, как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, метоклопрамид, дифенилгидрамин может уменьшить выраженность симптоматики синдрома беспокойных ног [43]. Ощущение дискомфорта в ногах уменьшается при проведении массажа. Выраженность симптомов может уменьшаться и при физических упражнениях. Рекомендуется избегать длительного пребывания в сидячем и стоячем положении. Назначение препаратов железа уменьшает выраженность симптомов у детей с низким уровнем железа и ферритина: рекомендуется назначение 3 мг/кг/сут элементарного железа в течение 3 мес, затем дозу препарата постепенно снижают в течение 1 года [43]. Назначение

витамина С улучшает абсорбцию железа и улучшает эффективность лечения [20]. Хороший эффект оказывает сочетанное назначение витаминов С и Е [44]. Приводятся противоречивые сведения относительно эффекта использования препаратов магния: есть указания на хороший результат назначения 300 мг элементарного магния на ночь в течение 4—6 нед [45]. В то же время имеются работы, свидетельствующие о малой эффективности такого лечения [46]. Не исключено, что магний может оказывать воздействие лишь в некоторых случаях синдрома беспокойных ног, преимущественно за счет улучшения микроциркуляции, поскольку препараты магния способствуют расслаблению мускулатуры и расширению сосудов [47]. Улучшением микроциркуляции объясняется и эффект, связанный с физическими упражнениями и массажем. Назначение дофаминергических препаратов является эффективным для лечения синдрома беспокойных ног у взрослых, однако возможность применения этих препаратов в детском возрасте не установлена. Имеются исследования, свидетельствующие о том, что применение леводопа/карбидопа у детей является эффективным при минимальной выраженности побочных эффектов [48].

Вариантом двигательных расстройств являются так называемые ритмические двигательные расстройства, связанные со сном. Подобные нарушения довольно часто наблюдаются в детском возрасте. Они проявляются в виде повторных раскачиваний тела, повторных биений головой (*jactatio capitis nocturna*). Ритмические двигательные расстройства, связанные со сном, также именуются стереотипиями [49]. В возрасте до 9 мес отдельные формы ритмических двигательных расстройств определяются у 66% всех детей, а к 4 годам обнаруживаются только у 8% [50]. Вот почему лечение ритмических двигательных расстройств, как правило, не требуется. В случае сохранения симптомов в более позднем возрасте требуется исключение неврологической патологии. Возможно использование бензодиазепиновых препаратов (клоназепам в низких дозах) и трициклических антидепрессантов.

Бруксизм — это также двигательное расстройство, характеризующееся периодически возникающими во сне приступообразными сокращениями жевательных мышц, сжатием челюстей и скрежетом зубов. У детей бруксизм встречается чаще, чем у взрослых; практически каждый 3-й ребенок дошкольного и младшего школьного возраста склонен к проявлениям бруксизма. Бруксизм рассматривается как полиэтиологическое заболевание. В процессе данного заболевания отводится роль психоэмоциональному состоянию пациента. Имеются данные, согласно которым стресс является одним из пусковых механизмов возникновения бруксизма [51, 52]. Обращается внимание на нарушения обмена серотонина и баланса выработки дофамина и серотонина [1]. Применение фармакотерапии может обсуждаться при тяжелых формах бруксизма, однако принятых рекомендаций к использованию конкретных лекарственных препаратов для лечения бруксизма у детей нет. Приводятся сведения об эффективности применения клонидина *off label*. К препаратам, уменьшающим проявления бруксизма, можно также отнести габапентин, тиагабин, бупирон, топирамат, бензодиазепины [53]. Есть сведения об эффективности применения препаратов магния, кальция в комплексе с витаминами [52].

Заключение

В случаях выраженных расстройств сна у детей дошкольного и младшего школьного возраста возможна фармакотерапия, проведение которой должно иметь обоснованный, персонифицированный характер и основываться

на понимании патогенеза нарушений сна в каждом конкретном случае, учете возможных позитивных и побочных эффектов лекарственных средств.

Публикация подготовлена при поддержке ООО «Хель Рус».
The publication is supported by «Heel Rus» LLC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine; 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.10.006>
- Navelet Y. Insomnia in the child and adolescent. *Sleep*. 1996;19(suppl 3):23-28. https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_3.s23
- Adair RH, Bauchner H. Sleep problems in childhood. *Curr Probl Pediatr*. 1993;23:147-170. [https://doi.org/10.1016/0045-9380\(93\)90011-z](https://doi.org/10.1016/0045-9380(93)90011-z)
- Anders TF, Halpern LF, Hua J. Sleeping through the night: a developmental perspective. *Pediatrics*. 1992;90:554-560.
- Kataria S, Swanson MS, Trevathan GE. Persistence of sleep disturbances in preschool children. *J Pediatrics*. 1987;110:642-646. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80571-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80571-1)
- Bruni O, Adessi E, Angriman M, Riccioni A, Dosi C, Ferri R. Toward a clinical and therapeutic classification of insomnia of childhood. *Sleep Medicine*. 2013;14:81-82. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.167>
- Bruni O, Angriman M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options. *Archives Italiennes de Biologie*. 2015;153(2-3):144-156. <https://doi.org/10.4449/aib.v153i2-3.4049>
- Picchiatti DL, Rajendran RR, Wilson MP, Picchiatti MA. Pediatric restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: parent — child pairs. *Sleep Medicine*. 2009;10(8):925-931. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.10.006>
- Gregory AM, Caspi A, Eley TC, Moffitt TE, O'Connor TG, Poulton R. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2005;33(2):157-163. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-1824-0>
- Greene G, Gregory AM, Fone D, White J. Childhood sleeping difficulties and depression in adulthood: the 1970 British Cohort Study. *Journal of Sleep Research*. 2015;24(1):19-23. <https://doi.org/10.1111/jsr.12200>
- Monti JM. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Medicine Reviews*. 2011;15(4):269-281. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.11.003>
- Kahn A, Mozin M, Rebuffat E, Sottiaux M, Muller MF. Milk intolerance in children with persistent sleeplessness: a prospective double-blind cross-over evaluation. *Pediatrics*. 1989;84:595-603. https://doi.org/10.1007/978-3-642-76034-1_52
- Stores G, Burrows A, Crawford C. Physiological sleep disturbances in children with atopic dermatitis: a case control study. *Pediatr Dermatol*. 1998;15:264-268. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1470.1998.1998015264.x>
- Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Dufour D, Cadranel S, Reiterer F. Arousal induced by proximal esophageal reflux in infants. *Sleep*. 1991;14:39-42. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.1.39>
- Ghaem M, Armstrong KL, Trocki O, Cleghorn GJ, Patrick MK, Shepherd RW. The sleep patterns in infants and young children with gastro-esophageal reflux. *J Paediatr Child Health*. 1998;34:160-163. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1998.00191.x>
- Bruni O, Angriman M. Pediatric insomnia. In: Nevšimalová S, Bruni O, editors. *Sleep Disorders in Children*. Switzerland: Springer; 2017. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28640-2_9
- Полужетов М.Г. *Нарушения сна в детском возрасте. Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум; 2016.
- Poluektov MG. *Sleep disturbances in childhood*. In: *Somnology and sleep medicine*. National guidebook in memory of A.M. Vein and Ya.I. Levin. M.: Medforum; 2016. (In Russ.).
- Кельмансон И.А. *Сон и дыхание детей раннего возраста*. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2006.
- Kelmanson IA. *Sleep and breathing in young children*. SPb.: ELBY-SPb; 2006. (In Russ.).
- Pelayo R, Yuen K. Pediatric sleep pharmacology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2012;21(4):861-883. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.08.001>
- Bruni O, Alonso-Alconada D, Besag F, Biran V, Braam W, Cortese S, Moavero R., Parisi P., Smits M., Van der Heijden K. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2015;19(2):122-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>
- van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts ACG, Korzilius HPLM, Smits MG. Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT. *Psychopharmacology*. 2010;212(3):379-391. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-1962-0>
- Braam W, Didden R, Maas A, Korzilius H, Smits MG, Curfs LMG. Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2010;54(1):52-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2009.01223.x>
- Meoli AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguillard RN, Fayle R, Troell R, Townsend D, Claman D. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2005;1(02):173-187. <https://doi.org/10.5664/jcsn.26314>
- Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European Journal of Pediatrics*. 2004;163(7):402-407. <https://doi.org/10.1007/s00431-004-1444-7>
- Kordas K, Siegel EH, Olney DK, Katz J, Tielsch JM, Chwaya HM, Kariger PK, LeClerq SC, Khatry SK, Stoltzfus RJ. Maternal reports of sleep in 6—18 month-old infants from Nepal and Zanzibar: association with iron deficiency anemia and stunting. *Early Human Development*. 2008;84(6):389-398. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.10.007>
- Kordas K, Siegel EH, Olney DK, Katz J, Tielsch JM, Kariger PK, Khalfan SS, LeClerq SC, Khatry SK, Stoltzfus RJ. The effects of iron and/or zinc supplementation on maternal reports of sleep in infants from Nepal and Zanzibar. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*. 2009;30(2):131. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e31819e6a48>
- McCarty DE, Chesson Jr AL, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*. 2014;18(4):311-319. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.07.001>
- Харитоновна Н.А., Ильенко Л.И., Беляева И.А. Применение гомеопатических препаратов в комплексной терапии новорожденных и детей грудного возраста. *Современная медицинская наука*. 2012;3:116-124. Kharitonova NA, Iliencko LI, Belyaeva IA. Homeopathic medicine usage in the complex therapy of the newborn and infant. *Sovremennaya Meditsinskaya Nauka*. 2012;3:116-124. (In Russ.).
- van den Meerschaut L, Sünder A. The homeopathic preparation Nervoheel N can offer an alternative to lorazepam therapy for mild nervous disorders. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2009;6(4):507-515. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem144>

31. Милопольская И.М. Терапевтические возможности препарата Нервохель у соматических больных с тревожными расстройствами. *Биологическая медицина*. 2002;1:30-34.
Milopol'skaya IM. Therapeutic properties of Nervoheel in therapy of patients with somatic diseases with anxiety disorders. *Biologicheskaya Medicina*. 2002;1:30-34. (In Russ.).
32. Хачатрян Л.Г., Быкова О.В., Никитина Е.Д., Касанабе Е.В. Способы коррекции невротических проявлений у детей. *ПМЖ*. 2016;24(24):1634-1638.
Khachatryan LG, Bykova OV, Nikitina ED, Kasanabe EV. The means of neurotic signs correction in children. *RMZh*. 2016;24(24):1634-1638. (In Russ.).
33. Шевцов С.А. Терапевтическая эффективность препарата Нервохель в лечении невротической депрессии у детей и подростков. *Биологическая Медицина*. 2003;1:25-28.
Shevtsov SA. Therapeutic efficiency of Nervoheel in threatment of neurotic depression in children and adolescents. *Biologicheskaya Medicina*. 2003;1:25-28. (In Russ.).
34. Румянцева Г.М., Соколова Т.Н., Левина Т.М., Перевертова Ю.Г. К вопросу о лечении неврастении. Избранные статьи из журнала. *Биологическая медицина*. 2003; 2.
Rumyantseva G. M., Sokolova T. N., Levina T. M., Perevertova Yu. G. On the treatment of neurasthenia. Selected articles from the journal. *Biological medicine*. 2003;2 (In Russ.).
35. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study. *Sleep*. 2002;25(2):197-202.
<https://doi.org/10.1093/sleep/25.2.197>
36. Longstreth Jr WT, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, Van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 2007;30(1):13-26.
<https://doi.org/10.1093/sleep/30.1.13>
37. Guilleminault C, Fromherz S. Narcolepsy. diagnosis and management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.
<https://doi.org/10.1016/b0-72-160797-7/50072-0>
38. Левин Я.И. Парасомнии — современное состояние проблемы. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010;2(2):10-16.
Levin YaI. Parasomnias — current state of the issue. *Epilepsia I Paroxizmalniye Sostoyaniya*. 2010;2(2):10-16. (In Russ.).
39. Mindell JA, Durand VM. Treatment of childhood sleep disorders: Generalization across disorders and effects on family members. *J Pediatr Psychol*. 1993;18:731-750.
<https://doi.org/10.1093/jpepsy/18.6.731>
40. Dahl RE. The pharmacologic treatment of sleep disorders. *Psychiatr Clin North Am*. 1992;15:161-178.
[https://doi.org/10.1016/s0193-953x\(18\)30263-6](https://doi.org/10.1016/s0193-953x(18)30263-6)
41. Ferber R, Kryger M. *Principles and practice of sleep medicine in the child*. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
42. Sharon D. Nonpharmacologic management of restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease): myths or science. *Sleep Medicine Clinics*. 2015;10(3):263-278.
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.018>
43. Simakajornboon N, Kheirandish-Goza L, Goza D. Diagnosis and management of restless legs syndrome in children. *Sleep Medicine Reviews*. 2009;13(2):149-156.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.12.002>
44. Sagheb MM, Dormanesh B, Fallahzadeh MK, Akbari H, Nazari SS, Heydari ST, Behzadi S. Efficacy of vitamins C, E, and their combination for treatment of restless legs syndrome in hemodialysis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Medicine*. 2012;13(5):542-545.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.11.010>
45. Hornyak M, Voderholzer U, Hohagen F, Berger M, Riemann D. Magnesium therapy for periodic leg movements-related insomnia and restless legs syndrome: an open pilot study. *Sleep*. 1998;21(5):501-505.
<https://doi.org/10.1093/sleep/21.5.501>
46. Walters AS, Elin RJ, Cohen B, Moller JC, Oertel W, Stiasny-Kolster K. Magnesium not likely to play a major role in the pathogenesis of Restless Legs Syndrome: serum and cerebrospinal fluid studies. *Sleep Medicine*. 2007;2(8):186-187.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.07.001>
47. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anaesthesia*. 1999;83(2):302-320.
<https://doi.org/10.1093/bja/83.2.302>
48. England SJ, Picchietti DL, Couvarelli BV, Fisher BC, Siddiqui F, Wagner ML, Henning WA, Lewin D, Winnie G, Cohen B. L-Dopa improves Restless Legs Syndrome and periodic limb movements in sleep but not Attention-Deficit-Hyperactivity Disorder in a double-blind trial in children. *Sleep Medicine*. 2011;12(5):471-477.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.01.008>
49. Mayer G, Wilde-Frenz J, Kurella B. Sleep related rhythmic movement disorder revisited. *Journal of Sleep Research*. 2007;16(1):110-116.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00577.x>
50. Khan A, Auger RR, Kushida CA, Ramar K. Rhythmic movement disorder. *Sleep Medicine*. 2008;3(9):329-330.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.004>
51. Левин Я.И., Корабельникова Е.А., Ковров Г.В., Сандюк Е.В., Феропонтов Д.Г. Двигательные расстройства во сне. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2002;102(10):64-68.
Levin YaI, Korabelnikova EA, Kovrov GV, Sandyuk EV, Ferapontov DG. Sleep movement disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;102(10):64-68. (In Russ.).
52. Сtryгин КН, Левин ЯИ. Двигательные расстройства во сне: современное состояние проблемы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;18:26-34.
Strygin KN, Levin YaI. Sleep movement disorders: state of the art. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2011;18:26-34. (In Russ.).
53. Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, Ramos M, Mindell JA. Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices. *Pediatrics*. 2010;125(6):1410-1418.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-2725>

Поступила 17.06.2020

Received 17.06.2020

Принята к печати 04.07.2020

Accepted 04.07.2020

Современные подходы к диагностике и коррекции поведенческой инсомнии детского возраста

© Е.С. ВАСИЛЬЕВА¹, Г.В. АНИСИМОВ¹, Т.П. КАЛАШНИКОВА²

¹Первый медико-педагогический центр «Лингва Бона», Пермь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Резюме

Поведенческая инсомния — наиболее распространенное нарушение сна у детей раннего возраста, существенно снижающее качество жизни их семей и являющееся одной из частых причин обращения к педиатру или неврологу. Основу лечения детской инсомнии составляет поведенческая терапия, включающая в себя гигиену сна, предсказуемый режим дня, соответствующий возрасту, формирование и закрепление адекватных ассоциаций засыпания, положительное подкрепление, ограничение времени в постели, запланированные пробуждения. Хотя методы игнорирования плача широко применяются в лечении поведенческой инсомнии и являются эффективными, из-за низкой комплаентности и недостаточно изученной безопасности они не являются приоритетными и не должны использоваться у детей младше 6 мес. Поведенческую терапию детской инсомнии дополняют психологическая и информационная поддержка родителей, а в некоторых случаях медикаментозная терапия. Профилактика заключается в обучении будущих родителей гигиене детского сна.

Ключевые слова: поведенческая инсомния у детей, диагностика поведенческой инсомнии, поведенческая терапия детской инсомнии, медикаментозная терапия детской инсомнии, гомеострес, профилактика поведенческой инсомнии.

Информация об авторах:

Васильева Е.С. — <https://orcid.org/0000-0001-8203-7920>

Анисимов Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>; e-mail: anis2010@yandex.ru

Калашникова Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-3637-6902>

Автор, ответственный за переписку: Анисимов Григорий Владимирович — e-mail: anis2010@yandex.ru

Как цитировать:

Васильева Е.С., Анисимов Г.В., Калашникова Т.П. Современные подходы к диагностике и коррекции поведенческой инсомнии детского возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):62–67.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009262>

Current approaches to the diagnosis and treatment of behavioral insomnia in children

© E.S. VASILEVA¹, G.V. ANISIMOV¹, T.P. KALASHNIKOVA²

¹The first medical and pedagogical center «Lingua Bona», Perm, Russia;

²Perm State Medical University. Academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Abstract

Behavioral insomnia is the most common sleep disorder in young children. It significantly reduces the quality of parent's life and is one of the common complaints to a pediatrician or neurologist. The basis treatment of childhood insomnia is behavioral therapy, which includes sleep hygiene, age-appropriate daily routine and sleep associations, stable bedtime routines, positive reinforcement, bedtime fading, scheduled awakenings. Although a systematic ignoring («crying it out») is effective and widely used in behavioral therapy, it has low compliance and its safety is insufficiently studied. Therefore, a systematic ignoring is not a priority method of behavioral therapy and should not be used in children under 6 months of age. Behavioral therapy of childhood insomnia is complemented by psychological and informational support from parents, and in some cases, drug therapy. Prevention includes education of expectant parents on baby sleep hygiene.

Keywords: behavioral insomnia in children, diagnosis of behavioral insomnia, behavioral therapy of childhood insomnia, drug therapy of childhood insomnia, homeostres, prevention of behavioral insomnia.

Information about the authors:

Vasileva E.S. — <https://orcid.org/0000-0001-8203-7920>

Anisimov G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>; e-mail: anis2010@yandex.ru

Kalashnikova T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3637-6902>

Corresponding author: Anisimov G.V. — e-mail: anis2010@yandex.ru

To cite this article:

Vasileva ES, Anisimov GV, Kalashnikova TP. Current approaches to the diagnosis and treatment of behavioral insomnia in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):62–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009262>

Согласно международной классификации расстройств сна (ICSD-3) 2014 г., поведенческая инсомния детского возраста является одним из типов хронической инсомнии и представляет собой повторяющиеся трудности начала, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие, несмотря на достаточное время, отведенное для сна, что приводит к развитию дневных функциональных нарушений у ребенка и/или семьи [1]. ICSD-3 не предполагает деление инсомнии на первичную и вторичную, подчеркивая, что различия между этими типами условны, а патогенез инсомнии позволяет применять в обоих случаях похожие методы лечения нарушений сна [1]. Стоит отметить, что в предыдущей классификации поведенческая инсомния относилась к группе первичных инсомний.

По данным разных авторов [2, 3], от 4 до 31% детей страдают инсомниями, в большинстве случаев являющимися поведенческими. В младенчестве основной проблемой являются ночные пробуждения, причем от 25 до 50% детей старше 6 мес продолжают просыпаться ночью [3]. Сопротивление сну встречается у 10–15% детей младшего возраста [4].

На формирование поведенческой инсомнии влияют как внутренние (темперамент и особенности онтогенеза ребенка, хронотип, соматический и неврологический статус), так и внешние (особенности ухода и воспитания, условия и гигиена сна, психологический климат в семье) факторы [5].

С клинической точки зрения, детскую поведенческую инсомнию можно разделить на следующие типы:

I. Инсомния, связанная с ассоциациями засыпания (sleep-onset association type), характеризуется формированием стойких неадаптивных ассоциаций (условных рефлексов) засыпания, отсутствие которых существенно затрудняют укладывание, а каждое пробуждение требует их обязательного повторения. Классическим примером неадаптивных ассоциаций служит укачивание, однако на практике решающими являются удобство и легкость воспроизведения для родителей [4]. На сегодня нет однозначного мнения, к какому возрасту должен сформироваться навык «самоуспокоения» во время ночных пробуждений и каким образом в этом случае должны удовлетворяться конкурирующие со сном физиологические потребности (голод, жажда, физический комфорт, безопасность), которые являются причиной пробуждения и реализуются в раннем детстве с непосредственным участием взрослых [4].

II. Инсомния, связанная с нарушением установок сна (limit-setting type), наиболее распространена среди детей дошкольного и школьного возраста. Характеризуется активным сопротивлением, словесным протестом и многочисленными требованиями перед сном — так называемым синдромом «зова из-за двери». Проблема часто усугубляется протестным поведением ребенка. Дети могут высказывать разнообразие страхи, связанные со сном (страх темноты, одиночества в спальне, ночных кошмаров, боли и неприятных ощущений) и вызывающие оттягивание мо-

мента укладывания, что требует дифференциальной диагностики с тревожно-фобическим расстройством, парасомниями, соматическими заболеваниями. Это расстройство чаще всего развивается из-за неспособности или нежелания лица, осуществляющего уход, установить согласованные правила и обеспечить соблюдение нормального режима перед сном. Также причиной протеста может стать несоответствие между хронотипом ребенка («сова») и родительскими ожиданиями времени отхождения ко сну [4].

III. Инсомния, связанная с чрезмерным временем пребывания в постели, хотя и не является «формальным» подтипом поведенческой инсомнии, тем не менее это понятие, по мнению ряда авторов, необходимо в клинической практике [4]. В этом случае время для сна, установленное родителями, превышает потребности ребенка в сне, что приводит к длительному укладыванию и сопротивлению сну, частым ночным пробуждениям, раннему утреннему пробуждению или их сочетанию [4].

ICSD-3 выделяет следующие диагностические критерии хронической инсомнии вне зависимости от возраста:

A. Жалобы больного, его родителей или других попечителей на:

- 1) качественные и количественные нарушения сна:
 - снижение общей продолжительности сна;
 - длительное засыпание;
 - ночные пробуждения;
 - нежелание ложиться спать по соответствующему возрасту графику;
 - трудность сна без участия родителей;
 - слишком раннее пробуждение;
- 2) нарушения дневного функционирования:
 - дневная сонливость, засыпание в неподходящих местах и условиях;
 - снижение концентрации внимания или ухудшение памяти;
 - нарушение социального функционирования и академической успеваемости;
 - нарушение настроения, раздражительность, гиперактивность, импульсивность, агрессия;
 - повышенная утомляемость, вялость, снижение мотивации, энергии, инициативы;
 - подверженность несчастным случаям, ошибкам;
 - беспокойство по поводу сна.

Б. Заявленные жалобы на сон и бодрствование не могут быть объяснены только лишь отсутствием возможности спать (недостатком времени для сна) или неадекватными внешними условиями для сна.

В. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы возникают не менее 3 раз в неделю и сохраняются не менее 3 мес [1].

Следует отметить, что критерии диагностики не имеют возрастной специфичности, что может затруднять их применение у младенцев и детей раннего возраста. Имеется ряд скрининговых опросников для родителей, предназначенных для диагностики инсомнии у детей [5, 6]: Child's Sleep

Habits Questionnaire [7], Brief Infant Sleep Questionnaire [8], BEARS (Bedtime Issues, Excessive Daytime Sleepiness, Night Awakenings, Regularity and Duration of Sleep, Snoring) [9].

Объективизировать проблему инсомнии помогает дневник сна и бодрствования, заполняемый родителями на протяжении 1—2 нед, который позволяет оценить количество и распределение сна и бодрствования в течение суток.

Интерпретация жалоб и анамнеза в случае поведенческой инсомнии может быть сложной по ряду причин. Во-первых, это субъективность диагностики, основанной преимущественно на жалобах родителей и их представлениях о нормальном детском сне. Во-вторых, это значительная изменчивость сна и бодрствования в ходе онтогенеза [2, 4].

Во избежание гипердиагностики и необоснованных вмешательств важно помнить, что некоторая степень сопротивления сну и эпизодическая бессонница очень распространены у детей и часто являются преходящими. Чтобы считать нарушения сна инсомнией, симптомы должны возникать не менее 3 раз в неделю, сохраняться в течение не менее 3 мес и приводить к значительным нарушениям функционирования у ребенка, родителей или семьи [1, 4].

Наконец, культурные и этнические различия в практике сна оказывают глубокое влияние на то, как родитель определяет проблему, а также на приемлемость различных стратегий лечения. Таким образом, врач должен интерпретировать историю сна в контексте отдельного ребенка и семьи; трактовка и решения могут также меняться в зависимости от реакции ребенка и семьи на поведенческие вмешательства [4].

Основа коррекции поведенческой инсомнии у детей — поведенческая терапия, которая в большинстве случаев является методом выбора, а медикаментозное лечение возможно только в сочетании с поведенческими вмешательствами [10]. Несмотря на имеющийся умеренный уровень доказательств того, что поведенческие вмешательства эффективны для лечения нарушений сна у младенцев и детей младшего возраста, все еще остаются вопросы о том, каковы основные компоненты этих вмешательств, а также о возможных краткосрочных и долгосрочных отрицательных последствиях этих методов коррекции [11].

В самом широком понимании поведенческая терапия включает рациональный режим дня с адекватным возрасту распределением сна и бодрствования, гигиену сна и организацию подходящих для него условий, своевременное дифференцированное удовлетворение конкурирующих со сном физиологических потребностей, формирование и закрепление адекватных возрасту ассоциаций на засыпание, положительное подкрепление и формирование позитивного отношения ко сну, сокращение времени пребывания в постели, запланированные пробуждения.

Первым шагом в лечении поведенческой инсомнии у детей являются соблюдение правил гигиены сна и нормализация режима сна и бодрствования. Работа с родителями по установлению и укреплению надлежащего соблюдения правил гигиены сна может дать впечатляющие результаты, она необходима в том числе как основа успеха для последующих поведенческих вмешательств [10]. К ключевым элементам гигиены детского сна относятся избегание кофеина в конце дня или в больших дозах; яркое освещение и двигательная активность в течение дня и спокойное времяпрепровождение при приглушенном свете вечером; избегание пассивного курения; привычный и предсказуемый ритуал укладывания; ограничение «экранного вре-

мени» по вечерам; комфортное спальное место; привычный режим дня; избегание длительного или позднего вечернего сна [10, 12].

Нормализация режима дня, основанная на рекомендуемой возрастной продолжительности сна и бодрствования, наблюдениях за ребенком и распределении их в течение суток, позволяет добиться слаженной работы циркадного, гомеостатического и ультрадианного процессов регуляции сна и бодрствования и адекватного «давления сна» к моменту укладывания [12].

Помимо готовности ко сну, для засыпания важен ряд внешних условий (темнота или приглушенный свет, отсутствие резких раздражителей, комфортная температура в спальне, ограничение «экранного времени», особенно перед сном) и удовлетворение других физиологических потребностей, которые могут конкурировать со сном, мешая заснуть или способствуя пробуждению: голод, жажда, физический комфорт, чувство безопасности; причем последнее в младенчестве в первую очередь связано с непосредственной близостью родителя и только потом — с привычными внешними условиями и ассоциациями на засыпание.

Привычные ассоциации засыпания — это последовательность из 3—4 успокаивающих действий, формирующих ритуал укладывания продолжительностью 20—45 мин, которая повторяется перед каждым сном и работает по типу условного рефлекса, облегчая наступление сна [4]. Формирование стойких неадаптивных ассоциаций засыпания (укачивание, катание в коляске, просмотр телевизора) может приводить к поведенческой инсомнии у ребенка и снижению качества жизни семьи. В этом случае требуется их постепенная смена на более удобные и адекватные возрасту через этап сочетания либо обучение самостоятельному засыпанию. Ассоциации засыпания должны быть легко воспроизводимы при ночных пробуждениях и могут включать, например, переходные объекты, такие как одеяло или игрушка [4].

Сформировать у ребенка положительное отношение ко сну и укладыванию помогает включение в ритуал укладывания приятных и ожидаемых действий (массаж, тактильные игры, сказки и колыбельные). Недопустимо использовать сон в качестве наказания. Позитивные ритуалы укладывания показали свою эффективность в лечении поведенческой инсомнии у младенцев как самостоятельный метод, а не только в сочетании с методами, основанными на игнорировании плача [13, 14]. У дошкольников положительное подкрепление может включать в себя награду за желаемое поведение (например, укладывание спать в установленное время или сон в своей кровати). Важно, чтобы условия были понятны ребенку, цели достижимы, а награда следовала незамедлительно за выполненным условием [15].

Ограничение времени в постели позволяет сократить длительность укладывания. В этом случае, если ребенок не уснул в течение установленного времени, укладывание и пребывание в постели прекращается и возобновляется при появлении признаков сонливости (обычно через 20—40 мин в зависимости от возраста). В дальнейшем время укладывания устанавливается максимально близко ко времени засыпания и постепенно сдвигается на более раннее, что не должно приводить к повторному растягиванию укладывания [4, 16, 17]. Кровать при этом используется только для засыпания и сна, а не в качестве манежа для игр.

В узком смысле поведенческая терапия детской инсомнии часто сводится к методикам обучения самостоя-

тельному засыпанию, т.е. к формированию навыка «самоуспокоения» на базе привычных ассоциаций на засыпание, выполнимых без участия родителя, в сочетании с той или иной степенью игнорирования попыток ребенка привлечь внимание и минимизаций контакта с ним (от полной до частичной). Методики с использованием *игнорирования плача* основаны на гипотезе о том, что ночные пробуждения и поведение ребенка, требующее внимания родителей, положительно этим вниманием и подкрепляются, что приводит к нарушениям сна. В отсутствие положительного подкрепления ребенок перестает искать внешней помощи и во время ночных пробуждений начинает успокаиваться самостоятельно [18]. Недостаток этой гипотезы состоит в том, что она не учитывает естественной потребности младенцев в контакте с родителями, в том числе в качестве основного способа удовлетворения других физиологических потребностей. Кроме того, многим родителям неприятно игнорировать плач своего ребенка, что снижает комплаентность и приводит к непоследовательному родительскому поведению, которое может усилить протест со стороны ребенка [15, 18].

Постепенно накапливаются данные о том, что, улучшая количественные показатели, методы игнорирования плача при детской инсомнии не уменьшают выраженность детского плача и материнской депрессии — основных проблем, с которыми родители обращаются к врачу [19—21]. Недостаточно изучен эффект вызываемого этими методиками разрушения физиологической, гормональной и поведенческой синхронизации между матерью и ребенком, заключающейся в своевременном и адекватном ответе матери на потребность ребенка в еде или сне [19, 22].

Также существуют опасения, что обучение детей самостоятельному засыпанию в возрасте до 6 мес может даже нанести вред, поскольку его влияние на процесс грудного вскармливания непредсказуемо, а ребенок в этом возрасте все еще нуждается в ночных кормлениях [19, 23]. Таким образом, методы игнорирования плача не должны применяться у детей в возрасте до 6 мес [19].

Запланированные пробуждения не настолько хорошо изучены, как игнорирование, но также показали эффективность в лечении поведенческой инсомнии [24]. Смысл этой методики заключается в том, чтобы разбудить ребенка за 15—30 мин до его привычного ночного пробуждения, а затем уложить вновь. Со временем интервалы между запланированными пробуждениями увеличиваются, а их количество в течение ночи уменьшается до полного исчезновения [25]. Вероятно, запланированные пробуждения увеличивают продолжительность консолидированного сна, однако механизм действия этого метода не совсем ясен [15, 26].

Эффективность поведенческих методик была продемонстрирована во многих исследованиях, которые, как правило, включали обучение и поддержку родителей в применении одного или нескольких из вышеуказанных методов. Обзор 52 исследований, посвященных лечению поведенческой инсомнии, показал, что поведенческая терапия дает надежные и долговременные результаты в отношении как сопротивления укладыванию, так и ночных пробуждений у маленьких детей [26, 27]. В 94% исследований была подтверждена эффективность поведенческих методик, более 80% детей продемонстрировали клинически значимое улучшение, которое сохранялось в ходе как кратковременного (до 6 мес), так и длительного (более 12 мес) наблюдения. Ни в одной публикации не сообщалось о негатив-

ных эффектах. В ряде исследований также были обнаружены положительные изменения со стороны поведения детей в дневное время и самочувствия родителей [15, 28].

Исследования, изучавшие влияние поведенческих вмешательств на развитие детей, не выявили никаких побочных эффектов. В рандомизированном исследовании у младенцев поведенческие вмешательства с постепенным увеличением интервалов времени, проведенного в постели без родителей, не показали стрессогенного эффекта у младенцев при измерении кортизола слюны и влияния на детско-родительскую привязанность 1 год спустя [29]. Также не было отмечено негативного влияния поведенческой терапии на психическое здоровье, сон, психосоциальное функционирование и регуляцию стресса, отношения с родителями, психическое здоровье матерей и стиль воспитания в течение последующих 6 лет [15, 30].

В клинической практике приходится сталкиваться с семьями, уже имеющими негативный опыт коррекции нарушений сна, патологические установки, фрустрацию, тревожные расстройства, нарушения привязанности в диаде мать—дети, что не позволяет сразу добиться полной приверженности мероприятиям поведенческой терапии. В таких случаях рационально сочетание поведенческих вмешательств и медикаментозной терапии с постепенным отказом от последней. Имеются данные об усилении эффективности поведенческой терапии на фоне применения седативного препарата в сниженной дозе в течение первых 10 сут лечения [31]. Также медикаментозная терапия поведенческой инсомнии актуальна, когда последняя находится в структуре других поведенческих расстройств [2].

Спектр препаратов для лечения нарушений сна (бензодиазепины, нейролептики, антидепрессанты, агонисты α -адренорецепторов, мелатонин, антигистаминные средства), эмоциональных и невротических расстройств достаточно широк, но подчас они обладают побочными действиями, имеют возрастные ограничения или не испытывались при нарушениях сна у детей в рандомизированных контролируемых исследованиях, что диктует необходимость поиска новых подходов в терапии. Поэтому перспективным направлением, проверенным временем, является клиническая гомеопатия, которая сочетается с разными терапевтическими подходами, имеет законодательную базу, в частности Приказ Минздрава России от 29.11.95 №335 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении», и широко применяется в педиатрической практике [32].

С учетом нашего практического опыта препаратом выбора является многокомпонентный гомеопатический лекарственный препарат Гомеостресс («Буарон», Франция). В состав препарата входят растительные вещества (борец, чистотел, лакричник, калина, красавка, календула) в шестом разведении по Ганеману (6 СН).

Гомеостресс показан при тревожных расстройствах, беспокойстве и нарушении сна. Принимают по 2 таблетки для рассасывания 3 раза в день на протяжении 2 нед. Важно, что, согласно инструкции по медицинскому применению препарата Гомеостресс, он отпускается без рецепта, не вызывает заторможенности и привыкания и назначается детям с 3 лет. В исследованиях показана эффективность Гомеостресса уже с 3-го дня применения, сопоставимая с γ -амино- β -фенилмасляной кислоты гидрохлоридом при нарушениях сна (51 и 53% детей соответственно имели улучшения сна), при отсутствии побочных эффектов в отличие от последнего [33]. Лекарственный препарат Гомеостресс с первых дней

приема помогает сохранять спокойствие, улучшает засыпание, нормализует продолжительность сна, борется с тревожностью и эмоциональной лабильностью, не ухудшает концентрацию внимания и не вызывает сонливости [34]. Может быть назначен при кормлении грудью.

Также требует обсуждения вопрос профилактики поведенческой инсомнии у детей. Поскольку консолидация ночного сна — процесс постепенный, диагноз поведенческой инсомнии обычно не ставится ранее 6 мес [18]. Однако уже с первых месяцев жизни ребенка родители могут начать вырабатывать у него здоровые привычки в отношении сна, чтобы предотвратить нарушения сна в будущем. R. Stremler и соавт. [35] отметили эффективность профилактического обучения будущих родителей гигиене материнского и детского сна, показали, что оно является действенным методом предотвращения поведенческой инсомнии у младенцев и улучшения качества сна их матерей: матери, прошедшие обучение, спали по ночам в среднем на 57 мин дольше и были более удовлетворены своим сном, чем ма-

тери группы контроля, так же как и ночной сон детей основной группы был в среднем на 45 мин дольше и с более редкими пробуждениями, чем у детей контрольной группы.

Помимо медицинских работников, профилактической работой с родителями (обучение безопасной организации и гигиене детского сна) и поведенческой терапией детской инсомнии (выбор методов поведенческой терапии и обучение им родителей) занимаются консультанты по детскому сну, обеспечивая информационную и психологическую поддержку родителей в ходе лечения. Комплексный и индивидуальный подходы к диагностике и лечению поведенческой инсомнии и преемственность в дальнейшем ведении пациентов позволяют добиться хороших результатов терапии.

Публикация подготовлена при спонсорской и информационной поддержке компании «Буарон».

The publication was prepared with the sponsorship and informational support of the company «Boiron».

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. Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Понятишин А.Е., Анисимов Г.В., Петрова Н.А. *Сон и его расстройства у детей*. М.: МЕДпресс-информ; 2018. Pal'chik AB, Kalashnikova TP, Ponyatishin AE, Anisimov GV, Petrova NA. *Son i ego rasstroistva u detei*. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. Burnham MM, Goodlin-Jones BL, Gaylor EE, Anders TF. Nighttime sleep-wake patterns and self-soothing from birth to one year of age: a longitudinal intervention study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(6):713–725. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00076>
4. Owens JA. *Behavioral sleep problems in children*. In: UpToDate, Chervin RD (Ed), Waltham, MA: UpToDate; 2020.
5. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*. 2000;23(8):1–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.8.1d>
6. Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a review of currently available instruments. *Sleep Med Rev*. 2011;15(1):19–32. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.07.005>
7. Кельмансон И.А. Сон ребенка в онтогенезе и использование стандартизованного опросника для оценки поведения детей во время сна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(3):37–52. Kel'manson IA. Child sleep ontogeny and application of the standardized questionnaire for the evaluation of child behavior during sleep. *Rossiiskii vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(3):37–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-37-52>
8. Gould RA, Mindell JA, Leichman ES, Walters RM. Normalized Scoring System for the Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ). *Sleep*. 2018;41(suppl 1):A285. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy061.765>
9. Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med*. 2005;6(1):63–69. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.07.015>
10. Dean W, Beebe. A Brief Primer on Sleep for Pediatric and Child Clinical Neuropsychologists. *Child Neuropsychol*. 2012;18(4):313–338. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.602014>
11. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic Review and Meta-Analysis of Behavioral Interventions for Pediatric Insomnia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2014;39(8):932–948. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsu041>
12. Mindell JA, Owens JA. *A clinical guide to pediatric sleep: Diagnosis and management of sleep problems*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins; 2010.
13. Mindell JA, Telofski LS, Wiegand B, Kurtz ES. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood. *Sleep*. 2009;32(5):599–606. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.5.599>
14. Mindell JA, Li AM, Sadeh A, Kwon R, Goh DY. Bedtime routines for young children: a dose-dependent association with sleep outcomes. *Sleep*. 2015;38(5):717–722. <https://doi.org/10.5665/sleep.4662>
15. Vriend J, Corkum P. Clinical management of behavioral insomnia of childhood. *Psychol Res Behav Manag*. 2011;4:69–79. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S14057>
16. Cooney MR, Short MA, Gradsar M. An open trial of bedtime fading for sleep disturbances in preschool children: a parent group education approach. *Sleep Med*. 2018;46:98. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.003>
17. Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Friedman L, Kapur VK, Lee-Chiong T, Pancer J, Swick TJ. Practice parameters for behavioural treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29(10):1277–1281.
18. Tikotzky L, Sadeh A. The role of cognitive—behavioral therapy in behavioral childhood insomnia. *Sleep Med*. 2010;11(7):686–691. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.017>
19. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Как лечить инсомнию раннего детского возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;19:52–59. Pchelina PV, Poluektov MG. How to treat early childhood insomnia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2016;19:52–59. (In Russ.).
20. Symon BG, Marley JE, Martin JA, Norman ER. Effect of a consultation teaching behaviour modification on sleep performance in infants. *Med J Aust*. 2005;182(5):215–218. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2005.tb06669.x>
21. Douglas PS, Hill PS. Behavioral sleep interventions in the first six months of life do not improve outcomes for mothers or infants: a systematic review. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34(7):497–507. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e31829cafa6>
22. Middlemiss W, Granger DA, Goldberg WA, Nathans L. Asynchrony of mother-infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity following extinction of infant crying responses induced during the transition to sleep. *Early Hum Dev*. 2012;88(4):227–232. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.08.010>
23. Douglas PS, Hill PS, Brodribb W. The unsettled baby: how complexity science helps. *Arch Dis Child*. 2011;96(9):793–797. <https://doi.org/10.1136/adc.2010.199190>

24. Rickert VI, Johnson CM. Reducing nocturnal awakening and crying episodes in infants and young children: a comparison between scheduled awakenings and systematic ignoring. *Pediatrics*. 1988;81(2):203-212.
25. Kuhn BR, Elliott AJ. Treatment efficacy in behavioral pediatric sleep medicine. *J Psychosom Res*. 2003;54(6):587-597. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(03\)00061-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(03)00061-8)
26. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, Meltzer LJ, Sadeh A. American Academy of Sleep Medicine Review. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29(10):1263-1276. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.10.1263>
27. Morgenthaler TI, Owens J, Alessi C, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapur VK, Lee-Chiong T, Pancer J, Swick TJ, American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006;29:1277. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.10.1277>
28. Wolfson A, Lacks P, Fetterman A. Effects of parent training on infant sleeping patterns, parents' stress, and perceived parental competence. *J Consult Clin Psychol*. 1992;60:41. <https://doi.org/10.1037/0022-006x.60.1.41>
29. Gradisar M, Jackson K, Spurrer NJ, Gibson J, Whitham J, Williams AS, Kennaway DJ. Behavioral Interventions for Infant Sleep Problems: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20151486-e20151486. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1486>
30. Price AMH, Wake M, Ukoumunne OC, Hiscock H. Five-Year Follow-up of Harms and Benefits of Behavioral Infant Sleep Intervention: Randomized Trial. *PEDIATRICS*. 2012;130(4):643-651. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3467>
31. France KG, Blampied NM, Wilkinson PJ. Treatment of infant sleep disturbance by trimeprazine in combination with extinction. *Dev Behav Pediatr*. 1991;12(5):308-314. <https://doi.org/10.1097/00004703-199110000-00005>
32. Карнеева О.В., Рязанцев С.В., Радциг Е.Ю., Ким И.А. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей*. Методические рекомендации. М.: Полифорум Групп; 2017.
33. Карнеева ОВ, Рязанцев СВ, Радциг ЕЮ, Ким ИА. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей*. Metodicheskie rekomendatsii. M.: Poliforum Grupp; 2017. (In Russ.).
33. Хачатрян Л.Г., Максимова М.С., Ожегова И.Ю., Белоусова Н.А. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей. *ПМЖ*. 2016;6:373-375.
34. Khachatryan LG, Maksimova MS, Ozhegova IYu, Belousova NA. Therapy of the long-term effects of perinatal injury of central nervous system in children. *RMZh*. 2016;6:373-375. (In Russ.).
34. Сюняков С.А., Сюняков Т.С., Ромасенко Л.В., Метлина М.В., Лапичкая А.С., Александровский Ю.А., Незнамов Г.Г. Терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Гомеострес в качестве анксиолитического средства у больных с генерализованным тревожным расстройством. *Психиатрия*. 2014;16(3):62-69.
35. Syunyakov SA, Syunyakov TS, Romasenko LV, Metlina MV, Lapiczskaya AS, Aleksandrovskij YuA, Neznamov GG. Efficacy and safety of Homeostres use in patients with generalized anxiety disorder. *Psikhiatriya*. 2014;16(3):62-69. (In Russ.).
35. Stremmler R, Hodnett E, Lee K, MacMillan S, Mill C, Ongcangco L, Wilan A. A behavioral-educational intervention to promote maternal and infant sleep: a pilot randomized, controlled trial. *Sleep*. 2006;29(12):1609-1615. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.12.1609>

Поступила 23.06.2020

Received 23.06.2020

Принята к печати 20.07.2020

Accepted 20.07.2020

Нарушения сна и бодрствования при эпилепсии

© А.Б. КОЖОКАРУ^{1,2}, А.С. САМОЙЛОВ¹, В.И. ШМЫРЕВ², М.Г. ПОЛУЭКТОВ³, А.С. ОРЛОВА³

¹ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Обобщение имеющихся данных литературы о распространенности, клинических особенностях и диагностических критериях нарушений сна у пациентов с эпилепсией.

Материал и методы. Поиск опубликованных данных проводился в электронных базах Medline (PubMed), Scopus, Web of Science и eLibrary.

Результаты. Проанализированы эпидемиологические, клинические и диагностические особенности избыточной дневной сонливости, синдрома обструктивного и центрального апноэ сна, синдрома беспокойных ног, а также парасомний, связанных с медленным и быстрым сном, у пациентов с эпилепсией.

Заключение. Для понимания сложных взаимодействий нарушений сна и эпилепсии требуется проведение дальнейших исследований с целью оптимизации диагностических и лечебных мероприятий, а также улучшения качества жизни этой категории больных.

Ключевые слова: сон, эпилепсия, дневная сонливость, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, парасомнии.

Информация об авторах:

Кожокару А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; e-mail: angela.neural@gmail.com

Самойлов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Шмырев В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>

Полуэктов М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

Орлова А.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Автор, ответственный за переписку: Кожокару Анжела Борисовна — e-mail: angela.neural@gmail.com

Как цитировать:

Кожокару А.Б., Самойлов А.С., Шмырев В.И., Полуэктов М.Г., Орлова А.С. Нарушения сна и бодрствования при эпилепсии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(9 вып. 2):68–73. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009268>

Sleep and wake disorders in epilepsy

© A.B. KOZHOKARU^{1,2}, A.S. SAMOYLOV¹, V.I. SHMYREV², M.G. POLUEKTOV³, A.S. ORLOVA³

¹State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Objective. To summarize published data on the prevalence, characteristics and diagnostic criteria of sleep disorders in epilepsy.

Material and methods. A search of published articles was performed in Medline (PubMed), Scopus, Web of Science and e-library databases.

Results. Epidemiologic, clinical and diagnostic aspects of excessive daytime sleepiness, obstructive sleep apnea and central apnea, restless leg syndrome and parasomnias related to slow-wave and REM-sleep in patients with epilepsy were analyzed.

Conclusions. Further studies are needed to gain an insight into the complex associations of sleep disorders in epilepsy to optimize diagnostic and treatment approaches and to improve the quality of life in that patient population.

Keywords: sleep, epilepsy, daytime sleepiness, obstructive sleep apnea syndrome, restless leg syndrome, parasomnias.

Information about the authors:

Kozhokaru A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-9306-1686>; e-mail: angela.neural@gmail.com

Samoylov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Shmyrev V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>

Poluektov M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

Orlova A.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Corresponding author: Kozhokaru A.B. — e-mail: angela.neural@gmail.com

To cite this article:

Kozhokaru AB, Samoylov AS, Shmyrev VI, Poluektov MG, Orlova AS. Sleep and wake disorders in epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):68–73. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009268>

Взаимосвязь сна и эпилепсии всегда являлась предметом исследований и дискуссий, поскольку в клинической практике расстройства сна и эпилепсия часто встречаются совместно [1]. Нарушения сна, такие как избыточная дневная сонливость (ИДС), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), синдром беспокойных ног (СБН), парасомнии, связанные с фазой медленного (ФМС) и быстрого (ФБС) сна могут влиять на социальную активность и производственную деятельность не только в общей популяции, но и у пациентов с эпилепсией, зачастую приводя к изменению естественного течения заболевания, повышая частоту приступов, осложняя и усиливая когнитивные и поведенческие расстройства [2–4].

Цель настоящего обзора литературы — обобщение имеющихся данных литературы о распространенности, клинических особенностях и диагностических критериях нарушений сна у пациентов с эпилепсией.

Материал и методы

Был проведен поиск опубликованных данных в электронных базах Medline (PubMed), Scopus, Web of Science и eLibrary. Для поиска англоязычных статей использовались ключевые слова «sleep», «epilepsy», «daytime sleepiness», «obstructive sleep apnea syndrome», «restless leg syndrome», «parasomnias». Для поиска русскоязычных статей были использованы ключевые слова «сон», «эпилепсия», «дневная сонливость», «синдром обструктивного апноэ сна», «синдром беспокойных ног», «парасомнии».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась в несколько этапов: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. Кроме того, применялся дополнительный поиск источников литературы из подобранных документов.

Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых дублировались результаты исследований, были исключены из анализа.

Результаты

Избыточная дневная сонливость

ИДС — распространенное нарушение бодрствования у пациентов с эпилепсией [5]. Чаще всего ее выраженность оценивают по Эпвортской шкале дневной сонливости (ЭШС). По одним данным, распространенность ИДС по ЭШС у пациентов с эпилепсией сопоставима с таковой у лиц без эпилепсии [6], другие исследования сообщают о значительно более высокой распространенности ИДС у пациентов с эпилепсией (20–60%) по сравнению со здоровыми добровольцами (7–24%) [7]. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с различными диагностическими критериями и методиками оценки. Для более точной информации о распространенности ИДС у пациентов с эпилепсией необходимо введение унифицированных методов оценки.

Этиология ИДС при эпилепсии остается неясной, ее происхождение может быть обусловлено различными факторами, включая психологические факторы (стресс, тревога, депрессия и т.д.), коморбидные нарушения сна или причины, ассоциированные непосредственно с эпилепсией [4, 8]. В ходе систематического обзора литературы было выявлено, что ИДС при эпилепсии в большей степени связана с нераспознанными нарушениями сна, а не с факторами, определяющими наличие эпилепсии [8], при этом коррекция нарушений сна может уменьшить ИДС. Возможно, что факторы, вносящие вклад в возникновение ИДС при эпилепсии, варьируют в зависимости от распространенности этого состояния, выявляемого в рамках конкретного исследования. Так, при сопоставимой распространенности клинически выраженной дневной сонливости (>9 баллов по ЭШС) в группе пациентов с эпилепсией и контрольной группе симптомы СБН и СОАС оказались более мощными предикторами ИДС, чем частота возникновения эпилептического синдрома или прием противоэпилептических препаратов (ПЭП). Напротив, в исследовании, в котором частота выявления дневной сонливости по ЭШС была выше у пациентов с эпилепсией, более высокий уровень ИДС коррелировал с плохим контролем эпилептического синдрома [9].

Симптомы ИДС иногда трудно дифференцировать от проявлений эпилепсии. Сонливость может быть настолько выраженной, что в некоторых случаях принимается за изменение сознания в рамках приступа. Отдельные пациенты сообщают, что у них из памяти выпадает определенный период времени или что они внезапно оказываются в кровати или на диване, не помня, как укладывались спать. При отсутствии свидетелей такие эпизоды «автоматического поведения» в большинстве случаев сложно отличить от так называемой атаки сна, если не проводить видеоэлектроэнцефалографический (видео-ЭЭГ) мониторинг [8, 9].

Синдром обструктивного апноэ сна

По механизму развития выделяют СОАС и центральное апноэ сна (ЦАС). СОАС представляет собой наиболее распространенную форму апноэ сна, встречающуюся в 84% случаев, которые связаны со сном нарушений дыхания, и возникающую в результате физического перекрытия дыхательных путей. ЦАС возникает в результате эпизодического прекращения подачи сигналов дыхательным мышцам, что приводит к перерыву дыхания. В случае ЦАС дыхательные пути не перекрываются, поскольку значительно сниженное или отсутствующее дыхательное усилие не обеспечивает достаточного для их закрытия отрицательного присасывающего давления. При СОАС дыхательные усилия сохраняются [10].

Эпилепсия и СОАС представляют собой частые коморбидные расстройства в клинической практике; распространенность СОАС у пациентов с эпилепсией может достигать 44,4% [11]. Сочетание эпилепсии и СОАС оказывает значимое влияние на прогноз у таких пациентов [12–16].

Показано, что наличие СОАС не только влияет на течение эпилепсии, но и приводит к нарушению аффективной сферы, когнитивных функций и качества жизни пациентов [12]. Кроме того, фрагментация сна, вызванная множественными обструктивными апноэ, приводит к уменьшению общего времени и качества сна [13]. Распространенность ЦАС у пациентов с эпилепсией значительно ниже (<4%) [12].

В популяции пациентов с СОАС доля больных эпилепсией и частота эпилептиформных разрядов в межприступный период оказываются значительно выше, чем в общей популяции. Это позволяет предполагать, что наличие СОАС повышает риск развития эпилепсии [15]. Это расстройство дыхания оказывается тесно связано с ночной и рефрактерной эпилепсией [9]. Механизм, провоцирующий эпилептические приступы при СОАС, изучен недостаточно. Предполагается, что основную роль могут играть такие факторы, как гипоксия головного мозга, депривация и фрагментация сна. Связь между ночными эпилептическими приступами и СОАС остается неясной, ведущая роль апноэ может подтверждаться тем, что контроль над приступами может улучшаться при использовании СИПАП-терапии — чрезмасочной вентиляции постоянным положительным давлением во время сна (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) [16].

У пациентов с эпилепсией повышается вероятность выявления СОАС, причем тяжесть течения эпилепсии повышает риск его развития [12]. Успешное хирургическое лечение эпилепсии может улучшать индекс апноэ/гипопноэ и связанные с ним параметры сна [17], у некоторых пациентов симптомы СОАС регрессировали после хирургического вмешательства по поводу эпилепсии [18]. Возникновение СОАС может быть связано с различными факторами, включая наличие височной эпилепсии [19], длительность течения эпилепсии [12], прием одного ПЭП или более [12], стимуляцию блуждающего нерва [13].

Данные немногочисленных исследований указывают, что ЦАС может провоцировать тяжелые эпилептические приступы в ночное время. Механизм этой провокации неизвестен; предполагается ведущая роль реакции ЭЭГ-активации и циклически перемежающегося паттерна, который представляет собой регулярно повторяющиеся эпизоды ЭЭГ-активаций. Также указывается, что более эффективный контроль над приступами при наличии ЦАС может достигаться при применении адаптивной сервентиляции, чем при использовании ПЭП [16].

Длительный период центрального апноэ после приступа рассматривается в качестве фактора риска синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП) [17, 20, 21]. СВСЭП представляет собой внезапную, неожиданную нетравматическую, неасфиксическую смерть пациентов с эпилепсией, которая регистрируется как при наличии, так и при отсутствии данных о перенесенном эпилептическом приступе, если исключена возможность перенесенного эпилептического статуса, как при наличии, так и при отсутствии свидетелей произошедшего, когда во время вскрытия не обнаруживаются структурных или токсикологических причин смерти [17]. Механизм СВСЭП остается неясным, но предполагается, что смерть наступает в результате одновременного возникновения предрасполагающих и провоцирующих факторов [21]. В качестве одного из факторов, способствующих СВСЭП, рассматривают связанный со сном эпилептический синдром [17]. Также предполагается, что возникновение эпилептического приступа приводит к ЦАС [16].

Вероятнее всего, причиной СВСЭП становятся снижение вентиляции легких и обусловленные гипоксемией сердечные аритмии. Также ЦАС может быть связано с нарушениями автономной нервной системы, у пациентов с СОАС отмечаются снижение общей вариабельности ритма сердца и нарушение симпатовагального баланса [17]. Дополнительным подтверждением связи ЦАС и СВСЭП являются смертельные исходы при моделировании ЦАС и снижения вентиляции на модели эпилепсии у овец [22]. Ранее проведенные исследования демонстрируют снижение вариабельности сердечного ритма у пациентов с эпилепсией, что позволяет предполагать роль этой особенности заболевания в патофизиологии СВСЭП [23].

Синдром беспокойных ног

СБН — заболевание, характеризующееся непреодолимой потребностью двигать ногами, часто сопровождающейся неприятными ощущениями и дискомфортом в них и возникающей или усиливающейся в периоды отдыха и отсутствия активности — в вечернее или ночное время. Это состояние частично или полностью устраняется при движениях конечностей [24]. СБН диагностируется у 2,5–14,2% взрослых людей в странах Европы (чаще у женщин, чем у мужчин, — 13,4 и 9,4% соответственно) и у 1% — в Азии [25, 26]. Хронические заболевания, включая диабет, уремию и заболевания печени, связаны с повышенной распространенностью СБН, достигающей 16,8–26,6% [27, 28]. В ходе 3 ранее опубликованных исследований оценка наличия СБН проводилась по сходному дизайну, и во всех случаях у пациентов с эпилепсией симптомы наблюдались чаще, чем в контрольной группе (18–42,9% по сравнению с 12–29% соответственно) [29–32]. В 2 исследованиях СБН являлся независимым прогностическим фактором ИДС [29, 30].

Жалобы на периодические движения нижних конечностей в бодрствовании иногда сложно дифференцировать с эпилепсией; основное отличие СБН заключается в возможности подавления этих движений усилием воли, в то время как при эпилептическом пароксизме это оказывается невозможно сделать.

Важно помнить, что в отличие от эпилептических приступов симптомы СБН имеют четкую циркадианную ритмику, возникая преимущественно во второй половине дня, вечером или ночью. Наименьшая выраженность симптомов наблюдается в утренние часы: с 6 до 10 ч.

Несколько ПЭП, включая карбамазепин, габапентин, прегабалин и клоназепам, продемонстрировали свою эффективность в отношении СБН в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [33]. Тем не менее размер выборки был недостаточен для выявления влияния наиболее эффективных и конкретных ПЭП на СБН.

Парасомнии

Коморбидные парасомнии часто встречаются у пациентов с эпилепсией (до 46%) [34]. Распространенность парасомний оказывается выше у детей, чем у взрослых, и снижается с возрастом [35].

Парасомнии, связанные с медленным сном. Парасомнии ФМС — группа парасомний, возникающих в результате неполного пробуждения из ФМС. Эти парасомнии представляют собой эпизоды аномальных, связанных со сном сложных движений и поведенческих паттернов, которые определяются различной степенью активации автономной нервной си-

стемы, неадекватной или слабой реакцией на стимулы внешней среды, ограничением или отсутствием сознания, сновидениями, а также полной или частичной амнезией [36, 37].

Дифференциальная диагностика связанных со сном судорожных приступов и парасомний ФМС может представлять определенные затруднения для эпилептологов и сомнологов [38]. В обеих ситуациях могут наблюдаться общие клинические проявления, включая остро возникающие кратковременные поведенческие паттерны в период ФМС, которые сопровождаются разнообразными, часто неадекватными двигательными и/или поведенческими проявлениями с отсутствием или неполными воспоминаниями об эпизоде на следующий день [39]. В то же время многие клинические признаки указанных состояний отличаются.

К надежным признакам, позволяющим склониться к диагнозу эпилептического приступа, преимущественно лобной этиологии, относят преобладание симптомов во 2-й стадии сна, а не в 3-й, короткую продолжительность эпизодов (<2 мин), внезапные начало и окончание проявлений, стереотипность двигательных паттернов (включая гиперкинетические или аутомоторные проявления, асимметрическую тоническую/дистоническую установку конечностей), большое количество эпизодов за ночь, пробуждение после эпизода с незначительной спутанностью [40]. В то же время парасомнии медленного сна наблюдаются преимущественно в период 3-й стадии сна, хотя некоторые эпизоды могут возникать и во 2-й стадии, особенно у взрослых [41]. Напротив, эпилептические приступы чаще связаны с 1–2-й стадиями сна [42]. У пациентов с парасомниями в семейном анамнезе часто встречаются ночные поведенческие синдромы (45%), в то время как у пациентов с эпилепсией отягощенный семейный анамнез наблюдается реже (15%).

Среди отличительных семиологических черт интерес могут представлять характерные издаваемые звуки или вокализмы (при их наличии), а также двигательные проявления [40]. Обычно двигательные проявления, наблюдаемые при парасомниях медленного сна, являются простыми, но направленными вовне, с использованием окружающих объектов, в то время как поведенческие паттерны при эпилептических приступах представляют собой нецеленаправленные и аутоориентированные, включая дистоническое/гипертоническое положение тела [42].

Тем не менее имеется определенная степень перекрытия поведенческих симптомов при парасомниях и эпилепсии, что потенциально может отражать тот факт, что поведенческие паттерны при эпилептическом пароксизме не просто являются проявлением двигательной функции, связанной с вовлеченной в патологическую электрическую активность зоной коры головного мозга как таковой, но и отражают активацию автоматических, подкорковых паттернов поведения [43].

Парасомнии быстрого сна. Расстройство поведения в ФБС (РПБС), паралич сна и ночные кошмары в соответствии с 3-й версией Международной классификации расстройств сна (ICSD-3) относят к парасомниям быстрого сна [44].

Проявления РПБС следует дифференцировать с ночными эпилептическими приступами, а также с другими па-

роксизмальными двигательными проявлениями в период сна [45]. РПБС чаще встречаются в пожилой популяции, а наличие эпилепсии может вызывать сложности в дифференциальной диагностике с эпилептическими приступами [46]. Способность вспомнить содержание сна при пробуждении свидетельствует в пользу РПБС, у пациентов с болезнью Паркинсона оно составляет 59% [47], в то время как 44% пациентов с РПБС оказываются не осведомлены об имеющихся двигательных расстройствах во время сна [48].

Эпилептические приступы в ФБС могут сопровождаться поведением, напоминающим пробуждение, включая открывание глаз, поднимание головы и туловища, а также потягивание. При наблюдении со стороны у пациентов с РПБС может регистрироваться уникальный паттерн сложных поведенческих проявлений, осуществляемых с закрытыми глазами [49]. Важным дифференциальным отличием картины эпилептического приступа от приступа при РПБС является временной фактор: указанные симптомы редко возникают в период между полуночью и 6 ч утра [50].

Для дифференциальной диагностики приступов парасомний и эпилептических приступов необходимо проведение видео-ЭЭГ-мониторинга или полисомнографии (в ряде случаев с дополнительными ЭЭГ-каналами) [51].

Начало приема ПЭП или повышение их дозировок приводит к снижению частоты или прекращению эпилептических приступов. Как правило, неэффективность ПЭП-терапии при парасомниях является важным дифференциально-диагностическим признаком. Некоторые исследования указывают, что ПЭП за счет снижения индекса или редукции эпилептической активности уменьшают нестабильность нервной системы при пробуждении, тем самым снижая провоцирующее влияние пробуждения как на эпилептическую активность, так и на связанные со сном двигательные симптомы [52]. В цитируемой статье эти случаи тем и интересны, что неожиданно отреагировали на ПЭП-терапию.

Заключение

Таким образом, нарушения сна и бодрствования (ИДС, СОАС и ЦАС, СБН, парасомнии) при эпилепсии часто встречаются в клинической практике. Причина высокой коморбидности этих состояний в настоящее время недостаточно исследована. Наряду с проблемой коморбидности периодически возникают также трудности дифференциальной диагностики указанных нарушений сна и эпилепсии, в связи с чем пациентам рекомендовано проводить видео-ЭЭГ-мониторинг и/или полисомнографическое исследование. Углубленное изучение церебральных механизмов, определяющих схожесть проявлений эпилепсии и различных нарушений сна, будет способствовать повышению качества диагностики и персонализированной терапии при этих расстройствах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gammino M, Zummo L, Bue AL, Urso L, Terruso V, Marrone O, Fierro B, Daniele O. Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Disorders in a Population of Patients with Epilepsy: a Case-Control Study. *J Epilepsy Res.* 2016;6(2):79-86. <https://doi.org/10.14581/jer.16015>
- Котова О.В., Акарачкова Е.С. Расстройства сна при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(5):100-103. Kotova OV, Akarachkova ES. Sleep disorders in epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(5):100-103. (In Russ.).
- Latreille V, St Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples. *Epilepsy Res.* 2018;145:185-197. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.005>
- Rumble ME, White KH, Benca RM. Sleep disturbances in mood disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38:743-759. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.006>
- Карлов В.А., Иноземцева О.С., Новоселова Г.Б. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2017;9(1):36-39. Karlov VA, Inozemtseva OS, Novoselova GB. Sleep disorders in epileptic patients. *Jepilepsija i Parokszizmal'nye Sostojaniya.* 2017;9(1):36-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2017-8333.2017.9.1.036-039>
- Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients: a prospective study. *Seizure.* 2006;15:299-306. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.018>
- Krishnan P, Sinha S, Taly AB, Ramachandiraiah CT, Rao S, Satishchandra P. Sleep disturbances in juvenile myoclonic epilepsy: a sleep questionnaire-based study. *Epilepsy Behav.* 2012;23:305-309. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.12.018>
- Giorrelli AS, Passos P, Carnaval T, da Mota Gomes M. Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:629469. <https://doi.org/10.1155/2013/629469>
- Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, Singh H, Goyal V, Srivastava A, Behari M. Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy — a clinical and polysomnography study. *Seizure.* 2012;21:487-490. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.04.005>
- Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: Is it a unique clinical syndrome? *Sleep.* 2006;29(9):1203-1209. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.9.1203>
- Economou NT, Dikeos D, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Use of the Sleep Apnea Scale of the Sleep Disorders Questionnaire (SA-SDQ) in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:123-126. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.006>
- Ismayilova V, Demir AU, Tezer FI. Subjective sleep disturbance in epilepsy patients at an outpatient clinic: A questionnaire-based study on prevalence. *Epilepsy Research.* 2015;115:119-125. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.009>
- Vendrame M, Jackson S, Syed S, Kothare SV, Auerbach SH. Central sleep apnea and complex sleep apnea in patients with epilepsy. *Sleep Breath.* 2014;18(1):119-124. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0858-8>
- Zambrelli E, Saibene AM, Furia F, Chiesa V, Vignoli A, Pipolo C, Felisati G, Canevini MP. Laryngeal motility alteration: A missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1):24-27. <https://doi.org/10.1111/epi.13252>
- Nguyen-Michel VH, Pallanca O, Navarro V, Dupont S, Baulac M, Adam C. How are epileptic events linked to obstructive sleep apneas in epilepsy? *Seizure.* 2015;24:121-123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.09.004>
- Vendrame M, Auerbach S, Loddenkemper T, Kothare S, Montouris G. Effect of continuous positive airway pressure treatment on seizure control in patients with obstructive sleep apnea and epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(11):168-171. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03214.x>
- Zanzmera P, Shukla G, Gupta A, Goyal V, Srivastava A, Garg A, Bal CS, Suri A, Behari M. Effect of successful epilepsy surgery on subjective and objective sleep parameters — a prospective study. *Sleep Medicine.* 2013;14(4):333-338. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.11.017>
- Foldvary-Schaefer N, Stephenson L, Bingaman W. Resolution of obstructive sleep apnea with epilepsy surgery? Expanding the relationship between sleep and epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(8):1457-1459. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01677.x>
- Lambrecq V, Marchal C, Michel V, Guehl D, Burbaud P, Rougier A. Clinical features of late-onset partial cryptogenic epilepsy: Toward an idiopathic temporal epilepsy? *Epilepsy & Behavior: E&B.* 2013;28(2):168-171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.001>
- Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B.* 2013;26(3):394-404. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.033>
- Nobili L, Proserpio P, Rubboli G, Montano N, Didato G, Tassinari CA. Sudden unexpected death in epilepsy (sudep) and sleep. *Sleep Medicine Reviews.* 2011;15(4):237-246. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.07.006>
- Johnston SC, Horn JK, Valente J, Simon RP. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Annals of Neurology.* 1995;37(4):531-537. <https://doi.org/10.1002/ana.410370416>
- Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllyla VV, Isojarvi JI, Korpelaen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 2005;76(10):1382-1386. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.053777>
- Kim TJ, Cha KS, Lee S, Yang TW, Kim KT, Park BS, Jun JS, Lim JA, Byun JI, Sunwoo JS, Shin JW, Kim KH, Lee SK, Jung KY. Brain regions associated with periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):1615. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58365-0>
- Tan EK, Seah A, See SJ, Lim E, Wong MC, Koh KK. Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord.* 2001;16(3):577-579. <https://doi.org/10.1002/mds.1102>
- Bjorvatn B, Leissner L, Ulfberg J, Gyiring J, Karlsborg M, Regeur L, Skeidsvoll H, Nordhus I, Pallesen S. Prevalence, severity and risk factors of restless legs syndrome in the general adult population in two Scandinavian countries. *Sleep Med.* 2005;6(4):307-312. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.03.008>
- Ma MX, Huang Y, Adams LA, Gilpin R, Garas G, MacQuillan G, Jeffrey GP, Nicholas RM. Prevalence of restless legs syndrome in a tertiary cohort of ambulant patients with chronic liver disease. *Intern Med J.* 2018;48(3):347-350. <https://doi.org/10.1111/imj.13719>
- Bener A, Al-Hamaq AOAA, Ağan AF, Öztürk M, Ömer A. The prevalence of restless legs syndrome and comorbid condition among patient with type 2 diabetic mellitus visiting primary healthcare. *J Family Med Prim Care.* 2019;8(12):3814-3820. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_463_19
- Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL. Sleep — wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients — a prospective study. *Seizure.* 2006;15(5):299-306. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.018>
- Malow BA, Bowes RJ, Lin X. Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep.* 1997;20:1105-1110. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.12.1105>
- Pizzatto R, Lin K, Watanabe N, Campiolo G, Bicalho MA, Guarnieri R, Claudino R, Walz R, Sukys-Claudino L. Excessive sleepiness and sleep patterns in patients with epilepsy: a case — control study. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):63-66. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.029>
- Khachatryan SG, Ghahramanian L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian HP. Sleep-Related Movement Disorders In A Population Of Patients With Epilepsy: Prevalence And Impact Of Restless Legs Syndrome And Sleep Bruxism. *J Clin Sleep Med.* 2020. [Epub ahead of print]. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8218>
- Geyer JD, Geyer EE, Fetterman Z, Carney PR. Epilepsy and restless legs syndrome. *Epilepsy Behav.* 2017;68:41-44. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.010>
- Komolafe MA, Sunmonu TA, Ogunrin OA, Disu JO, Ezeala BA, Abubakar SA, Iwuoso E. Sleep disturbances among patients with epilepsy in Nigeria. *Ann Afr Med.* 2015;14(2):103-108. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.149880>
- Cornejo-Sanchez DM, Carrizosa-Moog J, Cabrera-Hemer D, Solarte-Mila R, Gomez-Castillo C, Thomas R, Leal SM, Cornejo-Ochoa W, Pineda-Trujillo N. Sleepwalking and Sleep Paralysis: Prevalence in Colombian Families With Genetic Generalized Epilepsy. *J Child Neurol.* 2019;34(9):491-498. <https://doi.org/10.1177/0883073819842422>

36. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(8):470–481. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0030-y>
37. Полукетов М.Г. *Сомнология и медицина сна*. Нац. рук. памяти Вейна А.М. и Левина Я.И. Под ред. Полукетова М.Г. М.: Медфорум; 2016. Poluketov MG. *Somnologia i medicina sna*. Nac. ruk. pamjati Vejna A.M. i Levina Ya.I. Ed. by Poluketova M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.).
38. Bisulli F, Vignatelli L, Provini F, Leta C, Lugaresi E, Tinuper P. Parasomnias and nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE): lights and shadows — Controversial points in the differential diagnosis. *Sleep Med*. 2011;12(2):27–32. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.008>
39. Derry C. Nocturnal frontal lobe epilepsy vs parasomnias. *Curr Treat Options Neurol*. 2012;14:451–463. <https://doi.org/10.1007/s11940-012-0191-8>
40. Bisulli F, Vignatelli L, Naldi I, Pittau F, Provini F, Plazzi G, Stipa C, Leta C, Montagna P, Tinuper P. Diagnostic accuracy of a structured interview for nocturnal frontal lobe epilepsy (SINFLE): a proposal for developing diagnostic criteria. *Sleep Med*. 2012;13:81–87. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.003>
41. Zadra A, Pilon M. NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2011;99:851–868. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-52007-4.00011-4>
42. Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF. NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*. 2009;32:1637–1644. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.12.1637>
43. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Calandra-Buonaura G, Vedovello M, Alessandria M, Gandini G, Cinotti S, Zamponi N, Meletti S. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci*. 2005;26(3):225–232. <https://doi.org/10.1007/s10072-005-0492-8>
44. Rodrigues RND. Rapid-eye-movement sleep behavior disorder: book review. *Sleep Sci*. 2019;12(2):122–123. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190059>
45. Bazil CW. Nocturnal seizures. *Semin Neurol*. 2004;24:293–300. <https://doi.org/10.1055/s-2004-835071>
46. Manni R, Terzaghi M, Zambrelli E. REM sleep behavior disorder and epileptic phenomena: clinical aspects of the comorbidity. *Epilepsia*. 2006;47(suppl 5):78–81. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00883.x>
47. Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, Lopane G, Bassein L, Maestri M, Bernardini S, Martinelli P, Abbruzzese G, Calzetti S, Bonuccelli U, Provini F, Coccagna G. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study. *Neurol Sci*. 2005;25:316–321. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0364-7>
48. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: diagnosis, management, and the need for neuroprotective interventions. *Lancet Neurol*. 2016;15:405–419. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00057-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00057-0)
49. Hubsch C, Baumann C, Hingray C, Gospodaru N, Vignal JP, Vespignani H, Maillard L. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:955–960. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235424>
50. Oudiette D, Leclair-Visonneau L, Arnulf I. Video-clinical corners Snoring, penile erection and loss of reflexive consciousness during REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11:953–955. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.06.004>
51. Kandler R, Ponnusamy A, Wragg C. Video ambulatory EEG: A good alternative to inpatient video telemetry? *Seizure*. 2017;47:66–70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.010>
52. Pincherle A, Proserpio P, Didato G, Freri E, Dyljigeri S, Granata T, Nobili L, Spreafico R, Villani F. Epilepsy and NREM-parasomnia: a complex and reciprocal relationship. *Sleep Med*. 2012;13(4):442–444. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.011>

Поступила 15.03.2020

Received 15.03.2020

Принята к печати 24.03.2020

Accepted 24.03.2020

Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна в социально-демографических группах населения Чувашии

© А.В. ГОЛЕНКОВ¹, Н.Г. КУРАКИНА², М.И. ВЕЧЕРКИНА³, Т.В. НАУМОВА⁴, А.В. ФИЛОНЕНКО¹

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

²БУ «Республиканский наркологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

³БУ «Республиканский центр медицинской профилактики, лечебной физкультуры и спортивной медицины» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;

⁴БУ «Городской клинический центр» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить факторы риска (ФР) синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в социально-демографических группах населения Чувашии.

Материал и методы. Проведен анонимный опрос 2161 жителя Чувашии (1007 мужчин, 1154 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $36,5 \pm 13,8$ года). В городских поселениях проживали 1547 (71,6%) пациентов, в сельских — 614 (28,4%). В качестве ФР СОАС рассматривали индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 ; окружность шеи более 43 см для мужчин или более 37 см для женщин, а также наличие храпа, усталости/сонливости в течение дня, эпизоды остановки дыхания во сне и повышенное артериальное давление (АД). Вероятность СОАС определяли по Лозаннскому тесту (NoSAS).

Результаты. ФР СОАС выявлены у 63,4% респондентов: ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$ — у 2,4%, большая окружность шеи — у 16,2%, храп — у 24,4%, усталость/сонливость в течение дня — у 42,2%, остановки дыхания во сне — у 8,1%, повышенное АД — у 19,7%. У мужчин по сравнению с женщинами преобладали такие ФР, как высокий ИМТ, храп и остановки дыхания во сне; у женщин — размер шеи, усталость/сонливость. У жителей села отмечалось большее количество ФР СОАС, в том числе высокий ИМТ, большая окружность шеи и храп, чем у горожан. Вероятность СОАС по тесту NoSAS имели 13,65% опрошенных, в том числе 21,35% мужчин и 6,93% женщин, из них 11,38% горожан, 19,38% селян. Многофакторный регрессионный анализ показал, что в модель предсказания СОАС входили пол, возраст, ИМТ, сумма ФР по 4 вопросам анкеты, окружность шеи и уровень образования с вероятностью 99,99%.

Заключение. Среди населения Чувашии распространены факторы риска СОАС, что требует интенсификации профилактических мероприятий по их минимизации и развития сомнологической службы в республике.

Ключевые слова: факторы риска, синдром обструктивного апноэ сна, население, распространенность, Россия (Чувашия).

Информация об авторах:

Голенков А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>; e-mail: golenkovav@inbox.ru

Куракина Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3608-7358>

Вечеркина М.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0297-5667>

Наумова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3469-4480>

Филоненко А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7236-5410>

Автор, ответственный за переписку: Голенков Андрей Васильевич — e-mail: golenkovav@inbox.ru

Как цитировать:

Голенков А.В., Куракина Н.Г., Вечеркина М.И., Наумова Т.В., Филоненко А.В. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна в социально-демографических группах населения Чувашии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009274>

Risk factors for obstructive sleep apnea in socio-demographic groups of the population of Chuvashia

© A.V. GOLENKOV¹, N.G. KURAKINA², M.I. VECHERKINA³, T.V. NAUMOVA⁴, A.V. FILONENKO¹

¹Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia;

²Republican Narcological Dispensary of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russia;

³Republican Center for Medical Prevention, Physiotherapy and Sports Medicine of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russia;

⁴City Clinical Center of the Ministry of Health of Chuvashia, Cheboksary, Russia

Abstract

Objective. To study risk factors (RF) of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in the socio-demographic groups of the population of Chuvashia.

Materials and methods. An anonymous survey included 2161 residents of Chuvashia (1007 men, 1154 women), aged from 18 to 70 years, average 36.5 ± 13.8 years). Of all included people, 1547 (71.6%) lived in urban settlements, 614 (28.4%) in rural

settlements. Exclusion criteria were those under the age of 18 and over 70. Body mass index (BMI) of more than 35 kg/m², neck circumference of more than 43 cm for men or more than 37 cm for women, snoring, fatigue/drowsiness during the day, respiratory arrest in sleep and high blood pressure (BP) were considered as SOAS RF. The likelihood of OSAS was determined by the Lausanne NoSAS (Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, Sex) test.

Results. RF OSAS were present in 63.4% of respondents. 2.4% of respondents had a BMI of more than 35 kg/m², 16.2% had a large neck circumference. Snoring was detected in 24.4%, fatigue/drowsiness during the day in 42.2%, respiratory arrest in sleep in 8.1%, increased BP in 19.7%. In men, compared with women, the number of respondents with a high BMI, snoring, and respiratory failure in a dream was significantly larger; women with a large neck size and complaints of fatigue/drowsiness prevailed. The rural residents had more RF OSAS, including higher BMI, large neck circumference and snoring. The probability of OSAS according to the NoSAS score was 13.65%, including 21.35% of men and 6.93% of women, 11.38% of urban- and 19.38% of rural residents. Multivariate regression analysis showed that the OSAS prediction model included gender, age, BMI, the RF sum of four questions from the questionnaire, neck circumference and level of education with a probability of 99.99%.

Conclusion. RF OSAS are widespread in the population of Chuvashia, which requires intensification of preventive measures to minimize them and the development of somnological service in the Republic.

Keywords: risk factors, obstructive sleep apnea syndrome, population, prevalence, Russia (Chuvashia).

Information about the authors:

Golenkov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3799-0736>; golenkovav@inbox.ru

Kurakina N.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3608-7358>

Vecherkina M.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0297-5667>

Naumova T.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3469-4480>

Filonenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7236-5410>

Corresponding author: Golenkov A.V. — golenkovav@inbox.ru

To cite this article:

Golenkov AV, Kurakina NG, Vecherkina MI, Naumova TV, Filonenko AV. Risk factors for obstructive sleep apnea in socio-demographic groups of the population of Chuvashia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):74–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009274>

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) — это расстройство дыхания во сне, проявляющееся храпом и/или остановками дыхания, разнообразными жалобами на нарушения сна и сонливостью в течение дня [1]. Согласно последней международной классификации расстройств сна (МКРС-3), для установления диагноза СОАС клинические проявления должны быть подтверждены полисомнографическим исследованием (ПСГ), являющимся «золотым стандартом» диагностики этой патологии [2–4]. В связи с тем, что ПСГ — довольно трудоемкая и дорогостоящая процедура, до настоящего времени проводится совершенствование инструмента скрининга СОАС с помощью анкет, опросников и шкал [5–12], а также различных портативных устройств для записи сна [3].

Актуальность исследования СОАС среди населения обусловлена, с одной стороны, его большой распространенностью [13, 14], с другой — низкими показателями выявляемости, лечения и профилактики [3]. Так, 82–93% случаев СОАС не диагностируются [4]. В литературе частота СОАС колеблется от 3,7 до 97,3% в различных странах мира [15], что также требует уточнения распространенности на местном уровне для организации и оказания помощи населению [2, 6–14].

Чувашская Республика является уникальным регионом Российской Федерации, в котором коренного населения (чуваша составляют более 67%) больше, чем представителей других национальных групп. В республике имеются высокая плотность проживания (66,39 человек/км²) и большая доля сельского населения (36,86%). Поэтому в эпидемиологии СОАС могут отмечаться региональные и этнические особенности, которые обсуждаются в литературе [2]. В частности, в одном из недавних обзоров литературы показана роль этноса (расы) в развитии и тяжести СОАС, в первую очередь за счет краниофациальных дис-

функций, связанных с апноэ [16], а также других патогенетических факторов риска, важных для проведения диагностики, профилактики и лечения СОАС [9–11, 17–19].

Наши предыдущие эпидемиологические исследования в Чувашии касались изучения нарушений сна [20], представлений населения о правилах гигиены сна [21], однако расстройства дыхания во сне в общей популяции республики не изучались, несмотря на их большую практическую значимость [1, 3–6]. Публикации о факторах риска СОАС весьма противоречивы, особенно это касается эпидемиологических данных для популяции той или иной страны, ее регионов, половозрастных и этнических групп [2, 7–14, 16–19].

Цель настоящей работы — изучить факторы риска СОАС в социально-демографических группах населения Чувашии.

Материал и методы

Был проведен анонимный опрос 2161 жителя республики (1007 мужчин, 1154 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст 36,5±13,8 года). Доверительная вероятность выборки составила 99% при доверительном интервале ±3% для 1 223 395 жителей Чувашии (минимальное число лиц для обследования 1846). В городских поселениях проживали 1547 (71,6%) респондентов, в сельских — 614 (28,4%). Критерием исключения являлся возраст младше 18 и старше 70 лет.

В качестве факторов риска СОАС рассматривали индекс массы тела (ИМТ) больше 35 кг/м²; окружность шеи >43 см для мужчин или >37 см для женщин, а также наличие храпа, усталости/сонливости в течение дня, остановки дыхания во сне и повышенное артериальное давление

(АД), которые выявлялись вопросами с ответами анкеты (да, нет): 1) «Вы громко храпите, так, что Вас достаточно хорошо слышно за закрытой дверью?»; 2) «Вы часто чувствуете себя усталым, сонным в течение дня?»; 3) «Кто-нибудь наблюдал у вас остановку дыхания, пока вы спали?»; 4) «У Вас повышенное давление, и/или Вы лечитесь от эпизодов повышения давления?» [1]. Вероятность СОАС определяли по Лозаннскому тесту NoSAS (шея, ожирение, храп, возраст, пол) с суммой 8 баллов и выше, где окружность шеи >40 см оценивалась в 4 балла, ИМТ $25-29,9$ кг/м² — в 3, ИМТ ≥ 30 кг/м² — в 5, храп — в 2, возраст старше 55 лет — в 4, мужской пол — в 2 [7].

Математико-статистическая обработка осуществлялась с помощью описательной статистики (расчет средних значения — M , стандартного отклонения — SD), однофакторного дисперсионного анализа (F), многофакторного регрессионного анализа (Multiple Regression R) и χ^2 -распределения.

Результаты и обсуждение

Факторы риска СОАС имели 63,4% респондентов, в том числе один фактор — 51,1%, два — 28,1%, три — 13,8%, четыре — 5,3%, пять — 1,4% и шесть — 0,3%. Причем с возрастом количество факторов риска достоверно увеличивалось ($\chi^2=452,2$; $df=24$; $p<0,001$), у жителей села по сравнению с горожанами отмечалось большее количество рисков ($\chi^2=43,214$; $df=6$; $p<0,001$); мужчины и женщины по количеству факторов риска не различались ($\chi^2=12,075$; $df=6$; $p>0,05$).

Кроме того, с повышением возраста число респондентов с каждым из 6 факторов риска достоверно увеличивалось ($\chi^2=40,81-405,12$; $df=4-16$; $p<0,001$), среди мужчин по сравнению с женщинами преобладали такие факторы риска, как высокий ИМТ, храп и остановки дыхания во сне ($p<0,001$), а среди женщин — большой размер шеи ($p<0,001$), усталость/сонливость ($p<0,001$); по такому фактору риска, как АД, группы не различались (табл. 1). Среди жителей села наблюдалось больше лиц с высоким ИМТ ($p<0,001$), большой окружностью шеи ($p<0,001$) и храпом ($p<0,001$); остановки дыхания во сне и усталость/сонливость встречались с одинаковой частотой.

ИМТ >35 кг/м² имели 2,4% респондентов, большую окружность шеи — 16,2%, храп выявлялся у 24,4%, усталость/сонливость в течение дня — у 42,2%, остановки дыхания во сне — у 8,1%, повышенное АД — у 19,7%.

Суммарные показатели по тесту NoSAS 8 баллов и больше имели 295 (13,65%) опрошенных, в том числе 21,35% мужчин и 6,93% женщин ($\chi^2=94,83$; $df=1$; $p<0,001$), из них горожане составили 11,38%, сельские — 19,38% ($\chi^2=23,890$; $df=1$; $p<0,001$). С увеличением возраста число лиц с вероятностью СОАС по тесту NoSAS увеличилось с 2,97% в возрастной группе 18–30 лет до 5,85% в группе 31–40 лет, 14,65% в группе 41–50 лет, 36,40% в группе 51–60 и 62,88% в группе 61–70 лет, т.е. в 21,17 раза ($\chi^2=501,4$; $df=4$; $p<0,001$). Средний возраст респондентов с факторами риска СОАС составил $52,1 \pm 12,3$ года, без СОАС — $34,1 \pm 12,3$ года ($F=547,9$; $p<0,001$). Средняя масса тела у респондентов с СОАС равнялась $87,0 \pm 14,4$ кг, без СОАС — $67,3 \pm 12,1$ кг ($F=642,1$; $p<0,001$) при одинаковом росте опрошенных — 170 и 169 см ($p>0,05$). Среди респондентов с возможным СОАС по сравнению с опрошенными без факторов риска СОАС было больше курящих (33,9 и 19,6% соответственно; $\chi^2=31,008$; $df=1$; $p<0,001$), употребляющих алкоголь (49,5 и 32,6% соответ-

ственно; $\chi^2=31,655$; $df=1$; $p<0,001$), имеющих нарушения сна (24,1 и 10,2% соответственно; $\chi^2=45,744$; $df=1$; $p<0,001$), какие-либо соматические заболевания (67,1 и 32,9% соответственно; $\chi^2=127,12$; $df=1$; $p<0,001$), повышенное АД (47,5 и 15,3% соответственно; $\chi^2=166,15$; $df=1$; $p<0,001$), усталость/сонливость (52,9 и 40,6% соответственно; $\chi^2=31,655$; $df=1$; $p<0,001$) и остановки дыхания во сне (21,7 и 6,00% соответственно; $\chi^2=31,655$; $df=1$; $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ показал, что в модель предсказания СОАС входили пол, возраст, ИМТ, сумма факторов риска по 4 вопросам анкеты (все показатели $p<0,001$), окружность шеи ($p=0,006$) и уровень образования ($p=0,024$) с вероятностью 99,99% ($R=0,6234$; $RI=0,3886$; базовый $RI=0,3869$; $F(6,2154)=228,18$; $p<0,0000$) (табл. 2).

Проведенное исследование факторов риска СОАС среди населения Чувашии является первым в РФ. До этого проводилось изучение по Эпвортской шкале распространенности избыточной дневной сонливости как предиктора апноэ, психической и соматоневрологической патологии в 331 населенном пункте РФ, охватывающем 5161 респондента (34,9% — жители Москвы, 14,0% — Санкт-Петербурга, 1–2,7% — других крупных городов). Избыточная дневная сонливость часто встречается при СОАС и используется для оценки эффективности его лечения [22]. В Санкт-Петербурге оценивались с помощью Берлинского опросника и кардиореспираторного мониторинга прогноз, заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у 234 пациентов, имеющих повышенное АД и СОАС [23]. В Московской области изучалась встречаемость расстройств дыхания во сне у больных акромегалией [24]. Краткий обзор позволил сделать вывод об отсутствии эпидемиологических исследований СОАС и совокупности факторов риска в генеральной популяции (репрезентативной выборке) РФ и ее регионов.

По данным анализа зарубежной литературы, факторы риска СОАС имеют половую специфичность, связаны со стилем жизни, возрастом, антропометрическими и прочими показателями [2, 7–11]. Так, из факторов риска СОАС для женщин характерны гиподинамия, артериальная гипертензия и дневная сонливость, для мужчин — большая окружность шеи и задержки дыхания во сне [19]. В другом исследовании храп наблюдался у 50,5% женщин с СОАС, из них для 10% были характерны остановки дыхания, а также сахарный диабет 2-го типа (15,3%) и сердечная недостаточность (16,7%) [10].

Продолжается валидизация опросников с учетом разных половозрастных групп респондентов, адаптация их к языку населения той или иной страны в сочетании с различными другими тестами [5–8], включая Эпвортскую шкалу сонливости [25]. Весьма информативными оказываются систематические обзоры и метаанализы публикаций [3, 15], в том числе для выявления связи СОАС с артериальной гипертензией [18], метаболическим синдромом [26], гипотиреозом [25], антропометрическими показателями [27] и др.

Использованный в настоящей работе тест NoSAS является простым, валидным (высокочувствительным) и надежным инструментом для скрининга СОАС [7], особенно для молодых респондентов с преобладанием женского населения и лиц, не страдающих ожирением и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Результаты скрининга СОАС с его использованием ни в чем не уступают другим подобным опросникам, что позволяет рекомендовать тест для применения в клинической практике [12].

Таблица 1. Факторы риска СОАС в социально-демографических группах респондентов (%)

Table 1. RF (risk factors) OSAS in the socio-demographic groups of respondents (%)

Показатель	ИМТ кг/м ²				Большой размер шеи	Храп	Усталость/сонливость	Остановки дыхания во сне	Высокое АД
	25—29,9	30—34,9	35—39,9	40,0 и больше					
Возраст, годы									
18—30	15,6	2,0	0,3	—	5,9	11,7	37,0	5,1	7,1
31—30	32,2	5,6	1,5	—	17,8	26,6	42,7	6,1	16,1
41—50	41,2	10,1	2,7	1,8	24,7	31,4	45,3	10,3	23,8
51—60	45,2	16,9	4,0	0,7	29,0	42,3	47,8	14,7	44,9
61—70	42,4	13,6	6,1	2,3	33,3	53,0	58,3	15,2	57,6
все возраста	28,8	6,8	1,8	0,6	16,2	24,4	42,2	8,1	19,7
χ^2 ; p		405,12; <0,001			161; <0,001	204; <0,001	67,91; <0,001	40,81; <0,001	334,6; <0,001
Пол									
мужчины	37,0	6,4	1,7	0,5	11,6	34,6	37,2	11,7	19,4
женщины	21,6	7,2	1,9	0,7	20,2	15,5	46,6	5,0	20,0
χ^2 ; p		63,232; <0,001			29,11; <0,001	105,7; <0,001	19,39; <0,001	32,19; <0,001	Нд
Место проживания									
горожане	26,8	5,8	1,4	0,5	14,9	21,3	40,9	7,5	16,8
селяне	33,9	9,3	2,8	1,0	19,4	32,2	45,6	9,8	27,0
χ^2 ; p		32,910; <0,001			6,410; <0,011	28,7; <0,001	Нд	Нд	29,05; <0,001

Примечание. Нд — недостоверно.

Note. Nd — unreliable.

Таблица 2. Регрессионная модель предсказания СОАС

Table 2. The regression model of the predicted OSAS

Показатель	BETA	Стандартная ошибка BETA	B	Стандартная ошибка B	T(2154)	p
Пол	0,140337	0,017641	0,096588	0,012142	7,955058	0,0000
Возраст	0,231012	0,01994	0,005754	0,000497	11,58532	0,0000
Уровень образования	−0,03819	0,016959	−0,01346	0,005978	−2,25165	0,0244
ИМТ	0,313694	0,019919	0,02466	0,001566	15,74823	0,0000
Окружность шеи	0,048331	0,017683	0,001938	0,000709	2,733204	0,0063
Сумма 4 факторов риска	0,199888	0,018692	0,068892	0,006442	10,69397	0,0000

Полученные в настоящем исследовании с помощью теста NoSAS данные о распространенности СОАС (13,65%) практически совпадают с результатами А. Ahmad и соавт. [11] (12,9%) по Берлинскому опроснику и шкале сонливости среди населения Саудовской Аравии и ряда западных стран, Китая, Индии и Кореи. По данным литературы, в регрессионных анализах СОАС коррелировал с полом, возрастом, ИМТ, семейным статусом, уровнем образования [9], ожирением и артериальной гипертензией [11]. В регрессионную модель настоящего исследования вошли также окружность шеи и сумма 4 факторов риска (наличие храпа, усталости/сонливости в течение дня, остановки дыхания во сне и повышенное АД).

Рассчитанная распространенность СОАС в популяции Чувашии значительно превзошла показатели в 2—4% [1], характерные для многих западных стран мира и США [3]. Однако они приближаются, а иногда полностью совпадают с показателями для мужчин (19—24%), полученными в ряде исследований [4, 10], и для женщин (6,4—6,9—8,3%) [9, 11, 19]. В то же время полученные в настоящем исследовании данные по распространенности СОАС более чем в 4 раза уступают результатам, выявленным для населения Польши (66,5% для мужчин и 60,1% для женщин) [14]. В польском исследовании распространенность

СОАС среди населения повышалась с увеличением возраста, ИМТ и доли городских жителей [13]. В Чувашии, напротив, у жителей сельской местности распространенность СОАС оказалась достоверно выше, чем у горожан, что было связано с половозрастными различиями и большим количеством факторов риска развития апноэ.

Результаты проведенного исследования подтверждают взаимосвязь СОАС с артериальной гипертензией и избыточной массой тела (ожирением), соматоневрологической патологией [18, 25, 26], нарушениями сна [15], курением и употреблением алкоголя [6]. Были также выявлены различия в частоте СОАС с учетом пола и возраста [19], отдельных национальностей [2] и рас, имеющих накопление специфических для группы исследования факторов риска [11, 16, 27].

Весьма заманчивой выглядит гипотеза о связи СОАС у жителей Чувашии с йодным дефицитом и ассоциированными с зобом патологиями. Согласно опубликованным исследованиям, у подавляющего числа жителей республики определяется средняя степень тяжести йодного дефицита по критериям ВОЗ, а у части из них имеется диффузный (эндемический) и многоузловой зоб [28]. При гипотиреозе СОАС патогенетически связан с сужением верхних дыхательных путей в результате мукополисахаридной инфильтрации

трации и слабости мышц-дилататоров гортани [1]. Метаанализ 12 исследований показал, что гипотиреоз коррелирует с тяжестью СОАС, в частности с индексом апноэ/гипопноэ, временем сна с десатурацией крови кислородом <90% и оценкой по Эпвортской шкале сонливости [29]. Исследование уровней гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин) может быть полезным для понимания реципрокных отношений между гипотиреозом и СОАС [17]. Назначение левотироксина натрия при субклиническом гипотиреозе может уменьшить дневную сонливость у пациентов, верифицированную по Эпвортской шкале, однако на другие показатели СОАС этот препарат не оказывал достоверного влияния [25].

Ограничениями настоящей работы являются отсутствие сомнографических и других инструментальных исследований сна среди респондентов с высокими факторами риска по СОАС. Однако известно, что сопоставления результатов скрининга СОАС анкетным методом (по NoSAS) и записями сна тесно коррелируют (87,6—94,3%) между собой, достигая 100% при тяжелом СОАС; с увеличением баллов по NoSAS вероятность правильной диагностики СОАС равняется 97% [8]. Этнические сопоставления среди респондентов с СОАС не проводились, что может явиться целью будущих исследований.

Заключение

Распространенность факторов риска СОАС среди населения Чувашии сопоставима с результатами систематических обзоров и метаанализов. Не исключено влияние на формирование СОАС у жителей республики распространенных йододефицитных состояний с зобом, требующих проведения массовой профилактики (контроль за обеспечением населения йодированной солью). Анкетные скрининги СОАС, согласно МКРС-3, требуют проведения ПСГ или амбулаторного мониторингирования количества эпизодов обструктивных нарушений дыхания, консультаций у врачей узких специальностей, своевременного выявления СОАС у детей раннего возраста. Особого внимания заслуживают лица пожилого и старческого возраста, у которых распространенность СОАС увеличивается в 5—10 раз и заболевание нуждается в лечении. Все вышесказанное настоятельно требует интенсификации профилактических мероприятий по минимизации факторов риска СОАС в популяции региона и развития сомнологической службы в Чувашской Республике.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Вольель Б.А., Голенков А.В., Гольбин А.П., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Корабельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадаева И.М., Михайлов В.А., Мустафев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Петелин Д.С., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л., Вейна А.М., Левина Я.И. *Сомнология и медицина сна*. 2-е изд., допол. и перераб. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медконгресс; 2020.
2. Poluektov MG, Aristakesyan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Volel' BA, Golentkov AV, Gol'bin ATs, Zavalko IM, Koval'zon VM, Kolesnikova LI, Korabel'nikova EA, Levin OS, Litvin AYU, Lyashenko EA, Madaeva IM, Mikhailov VA, Mustafayev DM, Oganesyan GA, Pal'man AD, Petelin DS, Pigarev IN, Pigareva ML, Veina AM, Levina YaI. *Somnologiya i meditsina sna*. 2-e izd., dopol. i pererab. Ed. by Poluektova M.G. M.: Medkongress; 2020. (In Russ.).
3. Lim LL, Tham KW, Fook-Chong SM. Obstructive sleep apnoea in Singapore: polysomnography data from a tertiary sleep disorders unit. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(8):629-636.
4. Lux L, Boehlecke B, Lohr KN. *Effectiveness of Portable Monitoring Devices for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: Update of a Systematic Review*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004.
5. Pang KP, Terris DJ. Screening for obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(2):112-118. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.09.002>
6. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J*. 2018;33(3):184-192. <https://doi.org/10.5001/omj.2018.36>
7. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee CH. Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):427-432. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6496>
8. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, Tafti M, Tufik SB, Bittencourt L, Tufik S, Haba-Rubio J, Heinzer R. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742-748. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3)
9. Coutinho Costa J, Rebelo-Marques A, Machado JN, Gama JM, Santos C, Teixeira F, Moita J. Validation of NoSAS (Neck, Obesity, Snoring, Age, Sex) score as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. *Pulmonology*. 2019;25(5):263-270. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2019.04.004>
10. Ansarin K, Sahebi L, Sabur S. Obstructive sleep apnea syndrome: complaints and housing characteristics in a population in the United States. *Sao Paulo Med J*. 2013;131(4):220-227. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2013.1314451>
11. Khazaei H, Najafi F, Rezaie L, Tahmasian M, Sepehry AA, Herth FJ. Prevalence of symptoms and risk of obstructive sleep apnea syndrome in the general population. *Arch Iran Med*. 2011;14(5):335-338.
12. Ahmad AN, McLeod G, Al Zahrani N, Al Zahrani H. Screening for High Risk of Sleep Apnea in an Ambulatory Care Setting in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):E459. <https://doi.org/10.3390/ijerph16030459>
13. Rong Y, Wang S, Wang H, Wang F, Tang J, Kang X, Li G, Liu Z. Validation of the NoSAS Score for the Screening of Sleep-Disordered Breathing in a Sleep Clinic. *Can Respir J*. 2020;4936423.
14. Guerrero-Zúñiga S, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Torre-Bouscoulet L, Reyes-Zúñiga M, Shamah-Levy T, Perez-Padilla R. Prevalence of sleep symptoms and risk of obstructive sleep apnea in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2018;60(3):347-355.
15. Postrzech-Adamczyk K, Nahorecki A, Zatońska K, Lawson J, Wołyniec M, Skomro R, Szuba A. Prevalence and Risk of Obstructive Sleep Apnea and Arterial Hypertension in the Adult Population in Poland: An Observational Subset of the International Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1222:37-42. https://doi.org/10.1007/5584_2019_419
16. Mirzakhimov AE, Sooronbaev T, Mirzakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2013;13:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-10>
17. Голоков В.А., Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Долинская Э.А., Соловьева С.Ф., Голокова Е.А., Алексеева О.В., Павлов Е.М., Ефремова А.И. Этнос и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (анализ зарубежной литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(4):74-80.
18. Golokov VA, Shnyder NA, Nikolaeva TY, Dolinskaya EA, Solovyeva SF, Golokova EA, Alexeeva OV, Pavlov EM, Efremova AI. Ethnos and obstructive

- tive apnea/hypopnea syndrome (foreign literature review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(4):74-80. (In Russ.). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(4\).74-80](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(4).74-80)
17. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R, Hohchi N, Suzuki H. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath*. 2015;19(1):85-89. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0966-0>
 18. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.010405>
 19. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, Tworoger SS, Redline S. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J*. 2018;51(3):1702421. <https://doi.org/10.1183/13993003.02421-2017>
 20. 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 Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.).
 21. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Особенности представлений о правилах гигиены сна в российской популяции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(8):57-61. Golenkov AV, Poluektov MG. Awareness on sleep hygiene rules in Russian population. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(8):57-61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161168157-61>
 22. Калинин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(4):43-48. Kalinkin AL. Prevalence of the excessive daytime sleepiness in Russian Federation. *Neuromuscular Diseases*. 2018;8(4):43-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48>
 23. Korostovtseva LS, Sviryaev YV, Zvartau NE, Konradi AO, Kalinkin AL. Prognosis and cardiovascular morbidity and mortality in prospective study of hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome in St Petersburg, Russia. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):146-153. <https://doi.org/10.12659/msm.881448>
 24. Ковалева Ю.А., Древал А.В., Кулаков Н.В., Федорова С.И., Иловайская И.А. Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области. *Терапевтический архив*. 2018;90 (10):65-70. Kovaleva YA, Dreval AV, Kulakov NV, Fedorova SI, Ilovayskaya IA. Prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region. *Ter Arkh*. 2018;90(10):65-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901065-70>
 25. Zhang M, Zhang W, Tan J, Zhao M, Zhang Q, Lei P. Role of hypothyroidism in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(6):1059-1064. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1157461>
 26. Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2015;15:105. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0102-3>
 27. Cho JH, Choi JH, Suh JD, Ryu S, Cho SH. Comparison of Anthropometric Data Between Asian and Caucasian Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(1):1-7. <https://doi.org/10.21053/ceo.2016.9.1.1>
 28. Краснов В.М., Краснов М.В., Голенков А.В. Современное состояние проблемы йодного дефицита в Чувашской Республике и профилактика йоддефицитных заболеваний. *Вестник Чувашского университета*. 2012;3:423-428. Krasnov VM, Krasnov MV, Golenkov AV. Sovremennoe sostoyanie problemy iodnogo defitsita v Chuvashskoi Respublike i profilaktika ioddefitsitnykh zabolevanii. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;3:423-428. (In Russ.).
 29. Resta O, Carratù P, Carpagnano GE, Maniscalco M, Di Gioia G, Lacedonia D, Giorgino R, De Pergola G. Influence of subclinical hypothyroidism and T4 treatment on the prevalence and severity of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *J Endocrinol Invest*. 2005;28(10):893-898. <https://doi.org/10.1007/bf03345320>

Поступила 15.03.2020

Received 15.03.2020

Принята к печати 20.03.2020

Accepted 20.03.2020

Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии

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

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

Резюме

Цель исследования. Оценка особенностей структурной организации сна у мужчин 35—55 лет при различной степени тяжести и длительности клинических проявлений синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) с позиции современной патофизиологии.

Материал и методы. Обследованы 49 пациентов мужского пола в возрасте 35—55 лет с жалобами на храп различной степени интенсивности, периодические остановки дыхания во время сна (со слов окружающих), которые составили основную группу (ОГ). В контрольную группу вошли 15 практически здоровых мужчин, не имеющих жалоб на нарушения сна и клинических проявлений СОАС. Группы соответствовали друг другу по типу «копия—пара». Методы обследования включали Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI) и полисомнографию. По результатам полисомнографического исследования все пациенты были разделены на 2 подгруппы: ОГ1 — 12 мужчин со средней степенью тяжести (длительность клинических проявлений $4,5 \pm 1,0$ года), ОГ2 — 37 мужчин с тяжелой степенью течения СОАС (длительность проявления $10,5 \pm 1,5$ года).

Результаты. Выявлено снижение качества сна у 61,9% пациентов ОГ1 и 89,2% — ОГ2. Достоверно более высокие баллы по компонентам «нарушения сна» и «дневная дисфункция» отмечались у пациентов с тяжелой степенью СОАС и большей длительностью клинических проявлений. Установлены нарушения структуры сна у пациентов с СОАС. Показано статистически значимое увеличение показателя WASO у пациентов ОГ относительно контроля, приводящее к снижению общей эффективности сна. У пациентов ОГ2 зарегистрированы изменения гомеостаза сна в виде сокращения длительности фаз быстрого и медленного сна. При сравнительном анализе у пациентов ОГ1 и ОГ2 было обнаружено значительное увеличение количества активационных сдвигов на электроэнцефалограмме относительно контроля, причем достоверное различие также отмечается между группами с СОАС.

Заключение. Изменение гомеостаза сна при средней степени тяжести СОАС с увеличением длительности фазы быстрого сна трактовали как перестройку физиологической системы гомеостаза сна с последующим переходом на иной уровень функционирования с компенсаторной гиперфункцией структур, отвечающих за фазу быстрого сна. Сокращение активности анаболических процессов во время сна за счет уменьшения фазы медленного сна является характерной чертой долгосрочной адаптации. Тяжелое течение СОАС с сокращенной по времени длительностью фаз быстрого и медленного сна можно рассматривать как срыв компенсаторно-приспособительных механизмов, дезинтеграцию и трансформацию функциональной физиологической в патологическую систему гомеостаза сна.

Ключевые слова: апноэ, гипоксия, патофизиология, гомеостаз сна, структура сна.

Информация об авторах:

Мадаева И.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>; e-mail: nightchild@mail.ru

Бердина О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Семенова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Колесникова Л.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Автор, ответственный за переписку: Мадаева Ирина Михайловна — e-mail: nightchild@mail.ru

Как цитировать:

Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Оценка особенностей структурной организации сна при синдроме обструктивного апноэ с позиции современной патофизиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):80–84. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009280>

Evaluation of the structural organization of sleep in obstructive apnea syndrome from the perspective of modern pathophysiology

© I.M. MADAIEVA, O.N. BERDINA, N.V. SEMENOVA, L.I. KOLESNIKOVA

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

Abstract

Objective. To evaluate the features of structural organization of sleep in men 35—55 years of age with varying degrees of severity and duration of clinical manifestations of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) from the perspective of modern pathophysiology.

Material and methods. The study included 49 male patients, aged 35—55 years (average age was 43.4 ± 9.2 years), with a body mass index (BMI) of 33.64 ± 1.2 kg/m² with complaints of snoring of varying degrees of intensity, daytime sleepiness, arrest of breathing during sleep (according to others). The control group consisted of 15 healthy men who did not have complaints of sleep disorders and clinical manifestations of OSAS. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) questionnaire and polysomnographic monitoring study (PSG) were used. According to the results of the polysomnographic study, all patients were divided into 2 subgroups: 12 men of group 1 with moderate OSAS (duration of clinical manifestations 4.5 ± 1.0 years) and 37 men of group 2 with severe OSAS (duration 1.5 ± 1.5 years).

Results. A decrease in the sleep quality was detected in 61.9% of patients in the group 1 and 89.2% of patients in the group 2. Significantly higher scores for the components of «sleep disturbance» and «daytime dysfunction» in patients with a longer duration of clinical manifestations were detected. Changes in the structure of sleep were identified in patients compared with controls. A statistically significant increase in WASO led to the reduction of sleep efficiency. In patients of group 2, a deficiency of the deep stages and REM-sleep was determined. There was a significant increase in the number of arousals in patients of both groups relative to the controls. Moreover, significant between-group differences were found.

Conclusion. The short duration of OSAS symptoms causes a restructuring of the physiological system of sleep homeostasis to a different level of functioning with compensatory hyperfunction of the structures responsible for REM sleep and a decrease (economy) in the activity of anabolic processes during sleep due to a decrease in SWS, which is a characteristic feature of long-term adaptation. Severe course of OSAS leads to the appearance of specific phenomena of gross structural disorganization of sleep — «alpha-delta sleep» and disruption of its segmental organization, which shows the depletion and disruption of compensatory-adaptive mechanisms in the system of sleep homeostasis, disintegration and transformation of functional physiological system in the pathological condition.

Keywords: apnea, hypoxia, pathophysiology, sleep homeostasis, sleep structure.

Information about the authors:

Madaeva I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>; e-mail: nightchild@mail.ru

Berdina O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Semenova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Kolesnikova L.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Corresponding author: Madaeva I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>; e-mail: nightchild@mail.ru

To cite this article:

Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Kolesnikova LI. Evaluation of the structural organization of sleep in obstructive apnea syndrome from the perspective of modern pathophysiology. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):80—84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009280>

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) считается синдромокомплексом, имеющим «мужское» лицо, который в основном встречается в среднем возрасте [1], однако результаты исследований последних лет демонстрируют явное «омоложение» этой патологии сна [2]. Основной жалобой, характерной для СОАС, является храп. Также в синдромокомплекс этого заболевания входят повышенная дневная сонливость, повышение артериального давления (АД), преимущественно в утренние часы, утренняя головная боль. Тем не менее такие жалобы активно предъявляют только около 20% пациентов, поэтому часто СОАС диагностируется уже при развитии осложнений и длительное время остается без адекватного лечения. В нашей стране крупномасштабных эпидемиологических исследований, посвященных СОАС, не проводилось, при этом в отечественной литературе встречаются единичные публикации с описанием проблемы нарушений дыхания во время сна у пациентов молодого возраста [3]. Следует отметить, что в диагностическом алгоритме СОАС наряду с общепринятыми критериями определения степени тяжести [4] необходимо учитывать также длительность существования интермиттирующей ночной гипоксемии, которая приводит к утяжелению клинических проявлений СОАС, вызывая снижение как качества сна, так и в последующем рост заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарного диабета 2-го типа и ожирения [5—7]. Полисомнография как комплексный метод оценки сна, в ходе которого регистрируются различные физиологические параметры, является «золотым стандартом» оценки качества

сна. Она позволяет определять количественные структурные компоненты сна, что дает возможность объективно оценить субъективные характеристики самих пациентов, установленные с помощью специализированных разработанных анкет.

Однако любое нарушение функционирования организма подвержено общим закономерностям течения типового патологического процесса, что лежит в основе современной патофизиологии. В настоящем исследовании предпринята попытка оценить функционирование системы гомеостаза сна с точки зрения патобиологической категории на модели СОАС.

Цель исследования — оценка особенностей структурной организации сна при различной степени тяжести и длительности клинических проявлений СОАС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 49 мужчин в возрасте 35—55 лет, которые составили основную группу (ОГ). Все пациенты впервые обратились в Иркутский сомнологический центр в период 2017—2018 гг. Ранее пациенты не обследовались и не лечились по поводу храпа.

Критерии включения в ОГ: мужской пол, возраст 35—55 лет, жалобы на храп различной степени интенсивности, периодические остановки дыхания во время сна (со слов окружающих), подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания, обострение хронических заболеваний.

Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых мужчин, не имеющих жалоб на нарушения сна и клинических проявлений СОАС. Мужчины КГ были подобраны по типу «копия—пара» по возрасту, национальному признаку и наличию хронических заболеваний. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Для субъективной оценки качества сна использовали русскоязычную версию Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI) [8]. Пациентам обеих групп была проведена полисомнография по стандартной методике в специализированной лаборатории сна с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (США). Общее время полисомнографического исследования составило 7 ч ночного сна ($420,0 \pm 3,5$ мин). Наложение электродов и датчиков, монтаж, калибровка и борьба с артефактами, определение и оценка стадий сна осуществлялись по стандартной методике [4]. При анализе полученных данных особое внимание уделяли наиболее информативным показателям: длительности поверхностного сна (ПС), фазы медленного сна (ФМС) и фазы быстрого сна (ФБС) (мин); общей эффективности сна, оцениваемой как отношение общего времени сна к общему времени записи (%); латенции ко сну (мин); показателю WASO (Wake After Sleep Onset) — общему времени бодрствования в течение ночи (мин). Оценивались реакции электроэнцефалографических активаций (РЭА) и респираторные паттерны (индекс апноэ/гипопноэ — ИАГ), а также процентное насыщение крови кислородом во время сна (SaO_2).

По результатам полисомнографии в соответствии с классификацией степени тяжести СОАС по рекомендациям Российского общества сомнологов [9] все пациенты ОГ были разделены на 2 подгруппы: в ОГ1 вошли 12 мужчин со средней степенью тяжести (ИАГ от 15 до 30 событий/ч), длительность клинических проявлений составила $4,5 \pm 1,0$ года, в ОГ2 — 37 мужчин с тяжелой степенью течения СОАС (ИАГ >30) с длительностью проявлений $10,5 \pm 1,5$ года.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Комитетом по биомедицинской этике (протокол №3 от 30.06.17). Обязательным условием для включения пациентов в исследование явилось подписание ими информированного согласия.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 («StatSoft Inc.», США). Количественные данные были представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), абсолютного числа (n) и встречаемости (%). Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U -критерия Манна—Уитни, категориальных переменных — с помощью критерия Пирсона χ^2 . Все различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты субъективной оценки качества сна у пациентов ОГ в сравнении с КГ представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ значений отдельных компонент качества сна выявил, что наибольших значений у пациентов с СОАС достигали компоненты C4, C5 и C7, при этом достоверно более высокие баллы по компонентам «нару-

шения сна» и «дневная дисфункция» отмечались при тяжелой степени СОАС и с большей длительностью клинических проявлений ($p=0,034$ и $p=0,015$ соответственно), что свидетельствовало о прогрессирующем нарушении соот-

Таблица 1. Характеристика пациентов с СОАС и группы контроля
Table 1. Characteristics of participants

Показатель	ОГ ($n=49$)	КГ ($n=15$)
Возраст, годы	$43,4 \pm 9,2$	$40,2 \pm 7,1$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$33,64 \pm 1,2$	$23,1 \pm 3,4$
Раса, %		
европеиды	30 (61,2)	9 (60)
азиаты	19 (38,8)	6 (40)
Курение, n (%)	9 (18,36)	3 (20)
Алкоголь (>4 доз в неделю), n (%)	13 (26,5)	3 (20)
Сопутствующие хронические заболевания, n (%)		
артериальная гипертензия	18 (36,7)	5 (33,3)
ишемическая болезнь сердца	4 (8,16)	1 (8)
хроническая обструктивная болезнь легких	6 (12,2)	1 (8)
заболевания желудочно-кишечного тракта	6 (12,2)	2 (13,3)
заболевания мочеполовой системы	8 (16,3)	3 (20)
Жалобы, n (%)		
храп	49 (100)	0
утренняя головная боль	44 (89,7)	1 (6,6)
дневная сонливость	32 (65,3)	0
повышение АД с преобладанием в утренние часы	42 (85,7)	0
патология ЛОР-органов	27 (55,1)	1 (6,6)
остановки дыхания во сне	41 (83,6)	0
снижение либидо	3 (6,12)	0
ночной диурез	5 (10,2)	1 (6,6)

Таблица 2. Данные анкетирования PSQI пациентов с СОАС в сравнении с контролем ($M \pm SD$)
Table 2. PSQI survey data in patients with OAS compared to controls ($M \pm SD$)

Показатель PSQI, баллы	ОГ1 ($n=12$)	ОГ2 ($n=37$)	КГ ($n=15$)
Средний балл	$9,73 \pm 5,21$	$17,38 \pm 5,34$	$3,43 \pm 2,17$
Компонента			
C1	$1,86 \pm 1,32^*$	$2,41 \pm 2,31^{\#}$	$0,57 \pm 0,6^* \#$
C2	$1,05 \pm 1,10^*$	$1,24 \pm 0,64$	$0,43 \pm 0,62^* \#$
C3	$0,65 \pm 1,06$	$0,91 \pm 1,72$	$0,64 \pm 0,73$
C4	$1,51 \pm 0,28^*$	$1,95 \pm 1,56$	$0,13 \pm 0,35^* \#$
C5	$1,72 \pm 1,71^*$	$4,67 \pm 1,34^{\#}$	$0,97 \pm 0,58^* \#$
C6	$0,52 \pm 0,14^*$	$0,65 \pm 0,13^* \#$	$0,13 \pm 0,34$
C7	$2,82 \pm 1,41^*$	$6,35 \pm 3,03^{\#}$	$0,56 \pm 0,51^* \#$

Примечание. C1 — «субъективное качество сна»; C2 — «латентность сна»; C3 — «длительность сна»; C4 — «достаточность количества сна»; C5 — «нарушения сна»; C6 — «прием снотворных»; C7 — «дневная дисфункция». * — $p < 0,05$ между ОГ1 и КГ; $^{\#}$ — $p < 0,05$ между ОГ1 и ОГ2; ** — $p < 0,05$ между ОГ2 и КГ (критерий Манна—Уитни).

Note. C1 — «subjective quality of sleep»; C2 — «sleep latency»; C3 — «duration of sleep»; C4 — «sufficiency of the amount of sleep»; C5 — «sleep disturbance»; C6 — «taking sleeping pills»; C7 — «daytime dysfunction». * — $p < 0,05$ value between SOAS 1, SOAS 2 and healthy groups; $^{\#}$ — $p < 0,05$ value between SOAS 1 and SOAS 2 groups; ** — $p < 0,05$ value between SOAS 2 and control groups (Mann—Whitney U -test).

Таблица 3. Полисомнографические показатели пациентов с СОАС в сравнении с контролем ($M \pm SD$)Table 3. Polysomnographic characteristics in patients with OAS compared to controls ($M \pm SD$)

Показатель	ОГ1 ($n=12$)	ОГ2 ($n=37$)	КГ ($n=15$)
Латенция ко сну, мин	12,2 $\pm$ 3,1	9,4 $\pm$ 2,3* #	15,2 $\pm$ 2,5
Общая эффективность сна, %	90,1 $\pm$ 3,3* #	85,2 $\pm$ 3,4* #	95,3 $\pm$ 2,2
WASO, мин	16,3 $\pm$ 2,5*	23,5 $\pm$ 1,7* #	6,3 $\pm$ 3,2
ПС, мин	167,7 $\pm$ 24,5	250,5 $\pm$ 37,5* #	155,3 $\pm$ 10,81
ФМС, мин	120,14 $\pm$ 7,28	87,67 $\pm$ 31,3* #	141,2 $\pm$ 8,76
ФБС, мин	125,43 $\pm$ 11,9	81,45 $\pm$ 42,13* #	144,43 $\pm$ 14,09
РЭА, событий/ч	34,91 $\pm$ 6,46	56,35 $\pm$ 21,03* #	20,34 $\pm$ 1,13
ИАГ, событий/ч	19,42 $\pm$ 4,8	35,3 $\pm$ 9,14* #	3,18 $\pm$ 0,67
Ср. SaO ₂ , %	89,78 $\pm$ 2,23*	76,56 $\pm$ 8,5	95,4 $\pm$ 0,68

Примечание. * — $p < 0,05$ между ОГ1 и КГ (критерий Манна—Уитни); # — $p < 0,05$ между ОГ1 и ОГ2 (критерий Манна—Уитни); ** — $p < 0,05$ между ОГ2 и КГ (критерий Манна—Уитни).

Note. * — $p < 0.05$ between the main group (OG1) and the control group (KG) (Mann—Whitney test); # — $p < 0.05$ between OG1 and OG2 (Mann—Whitney test); ** — $p < 0.05$ between OG2 and KG (Mann—Whitney test)

ветствующих аспектов качества сна при ухудшении течения СОАС и увеличении времени воздействия на организм ночной гипоксии. Сравнительные результаты полисомнографии представлены в табл. 3.

Определенные нарушения структуры сна у пациентов с СОАС были выявлены по сравнению с КГ. Так, было отмечено статистически значимое увеличение показателя WASO у пациентов ОГ относительно КГ, что приводило к снижению общей эффективности сна, однако более выраженная тенденция наблюдалась у пациентов ОГ2. Также было выявлено, что в ОГ2 изменения сна характеризовались сокращением длительности как ФБС, так и ФМС ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе соответствующих данных у пациентов ОГ1 и ОГ2 было отмечено значительное увеличение количества активационных сдвигов на электроэнцефалограмме относительно КГ, причем достоверное различие также было зафиксировано между группами пациентов с СОАС ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты инструментального исследования подтверждают субъективное восприятие сниженного качества сна, а также изменение структурных характеристик сна при СОАС.

Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают широко известный и описанный разными авторами факт нарушенной структурной организации сна при полисомнографическом мониторинге у пациентов с СОАС [10—14]. Сон является функциональной системой, объединяющей в себе различные функциональные состояния мозга, или элементы («медленный сон», «быстрый сон»). Поэтому в соответствии с поставленной целью, с точки зрения общих патологических закономерностей, полученные результаты трактовались как изменение интегративных процессов, происходящих в головном мозге во время сна, которые и определяют последовательность появления разных фаз и стадий (гомеостаз сна) и характеризуют способность мозговых систем достигать основной цели сна — активного восстановления работоспособности мозга и соматических систем организма, поочередно активируя наиболее «важные» в данный момент соматогенные структуры и играя адаптивную роль [15, 16]. Любое неблагоприятное воздействие на организм, в пер-

вую очередь на головной мозг, может неизбежно привести к нарушению гомеостаза сна и его ресторативных возможностей. При СОАС таким стимулом является интормиттирующая гипоксия с последующим нарушением регуляции цикла сон—бодрствование, которая зависит от деятельности различных системных механизмов [17, 18]. Выявленные отличительные особенности структурной организации ночного сна у пациентов с СОАС при различной степени тяжести и длительности клинических проявлений заболевания имеют отражение в изменении частоты характерных жалоб и субъективной оценки качества сна. Можно предположить включение различных патогенетических механизмов в ответ на действие гипоксического фактора, который является основным патофизиологическим субстратом тяжести клинических проявлений при СОАС и ключевым звеном в развитии патологического состояния при СОАС [19].

Заключение

Согласно теории адаптации одного из родоначальников патофизиологии Ф.З. Меерсона [20], описанной еще в конце XX века, выявленное в настоящем исследовании у мужчин со средней степенью тяжести и небольшой длительностью симптомов СОАС (до 5 лет включительно) изменение гомеостаза сна с увеличением длительности ФБС трактовали как перестройку физиологической системы гомеостаза сна с последующим переходом на иной уровень функционирования с компенсаторной гиперфункцией структур, отвечающих за ФБС, и сокращением активности анаболических процессов во время сна за счет уменьшения ФМС, что является характерной чертой долгосрочной адаптации.

Тяжелое течение СОАС с более длительным воздействием стрессорного фактора гипоксии (>10 лет в настоящем исследовании) при значимо сокращенной по времени длительности ФБС и ФМС с позиции патофизиологии можно трактовать как истощение и срыв компенсаторно-приспособительных механизмов в системе гомеостаза сна, дезинтеграцию и трансформацию функциональной физиологической системы в патологическую систему гомеостаза сна.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Madaeva I, Berdina O, Rychkova L. OSA and obesity in adolescents: sleep features. *Chest*. 2019;155(4):309a. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.300>
- Полужков М.Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне. *Лечащий врач*. 2011;5:10. Polujekov MG. Sleep disorders in young age: insomnia and sleep disordered breathing. *Lechashhij Vrach*. 2011;5:10. (In Russ.).
- American Academy of Sleep Medicine. *International classification of Sleep Medicine, 3 ed. Diagnostic and coding manual*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_27
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1590-1595. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-637OC>
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, de Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, Go A, Greenland K, Haase N, Hailpern S, Ho PM, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott MM, Meigs J, Mozaffarian D, Mussolino M, Nichol G, Roger VL, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Roger VL, Thom T, Wasserthiel-Smolter S, Wong ND, Wylie-Rosett J. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(16):e425. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667>
- McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome. *J Thoracic Dis*. 2016;8(2):236-242. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.52>
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213.
- Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю., Авербух В.М., Мадаева И.М., Куликов А.Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;35:34-45. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, Averbukh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Somnologists. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2018;35:34-45. (In Russ.).
- Chervin RD, Aldrich MS. The relation between multiple sleep latency test findings and the frequency of apneic events in REM and non-REM sleep. *Chest*. 1998;113:980-984.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. *Синдром апноэ во сне*. М.: ЭйдосМедиа; 2002. Vejn AM, Eligulashvili TS, Polujekov MG. *Sindrom apnoe vo sne*. М.: JeddosMedia; 2002. (In Russ.).
- Punjabi N, Bandeen-Roche K, Marx J, Neubauer D, Smith P, Schwartz A. The Association Between Daytime Sleepiness and Sleep-Disordered Breathing in NREM and REM Sleep. *Sleep*. 2002;25(3):317. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.3.307>
- Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005;128:3350-3357. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3350>
- Sakao S, Sakurai T, Yahaba M. Features of REM-related sleep disordered breathing in the Japanese population. *Internal Medicine*. 2015;54(12):1481-1487.
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. Kovalzon VM. *Basics of Somnology: Physiology and Neurochemistry of the Wake—Sleep Cycle*. М.: BINOM. Knowledge Laboratory; 2012. (In Russ.).
- Левин Я.И., Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна*. Избранные лекции. М.: Медфорум; 2013. Levin YI, Poluektov MG. *Somnology and sleep medicine. Selected lectures*. М.: Medforum; 2013. (In Russ.).
- Гехт К. *Хронобиологические аспекты здорового и нарушенного сна*. В кн.: Мозг: теоретические и клинические аспекты. М.: Медицина; 2003. Geht K. *Chronobiological aspects of healthy and disturbed sleep*. In kn.: Brain: theoretical and clinical aspects. М.: Medicine; 2003. (In Russ.).
- Kovalzon VM, Dorokhov VB, Loginov VV. Effects of factors inducing diffuse damage to brain tissue on sleep structure in laboratory rats. *Neurosci Behav Physiol*. 2010;40(5):507-512. <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9289-1>
- Мадаева И.М., Бердина О.Н., Шолохов Л.Ф., Семенова Н.В., Колесникова Л.И. Патофизиологические аспекты функционирования системы нейроэндокринной регуляции при синдроме обструктивного апноэ сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):55-59. Madaeva IM, Berdina ON, Sholohov LF, Semenova NV, Kolesnikova LI. Pathophysiological aspects of functioning of the neuroendocrine regulation system in obstructive sleep apnea syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):55-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184255>
- Меерсон Ф.З. *Адаптационная медицина. Концепция долговременной адаптации*. М. 1993. Meerson FZ. *Adaptation medicine. Concept of long-term adaptation*. М. 1993. (In Russ.).

Поступила 09.04.2020

Received 09.04.2020

Принята к печати 20.05.2020

Accepted 20.05.2020

Нарушения дыхания во время сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: прогноз и возможности терапии

© Е.А. МЕДВЕДЕВА, А.А. ШУМЕЙКО, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА, М.В. БОЧКАРЕВ, Ю.В. СВИРЯЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Нарушения дыхания во время сна являются распространенной (50—75%), но недооцененной коморбидной патологией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В обзоре представлен анализ нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, оценены патогенетические взаимосвязи, продемонстрирована прогностическая роль апноэ во сне. Подробно рассмотрены современные возможности терапии апноэ во время сна в этой когорте пациентов от неинвазивной вентиляции легких до имплантируемых устройств, отмечена роль медикаментозной терапии, обозначены перспективы для различных методов лечения. Сделан акцент на мультидисциплинарный характер проблемы и необходимость диалога между исследователями, врачами различных специальностей для организации комплексной эффективной помощи таким пациентам.

Ключевые слова: апноэ во сне, сердечная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, прогноз.

Информация об авторах:

Медведева Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5130-5192>; e-mail: elena5583@mail.ru

Шумейко А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6274-5719>

Коростовцева Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Бочкарев М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Свириев Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Автор, ответственный за переписку: Медведева Елена Александровна — e-mail: elena5583@mail.ru

Как цитировать:

Медведева Е.А., Шумейко А.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свириев Ю.В. Нарушения дыхания во время сна у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: прогноз и возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):85–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009285>

Sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: prognosis and management

© Е.А. MEDVEDEVA, А.А. SHUMEYKO, Л.С. KOROSTOVTSOVA, М.В. BOCHKAREV, YU.V. SVIRYAEV

Almazov National Medical Research Centre, St-Petersburg, Russia

Abstract

Sleep disordered breathing is a frequent comorbidity (50—75%) in patients with chronic heart failure, but it is usually underestimated. This review analyzes sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure, demonstrates pathogenetic relationships and the prognostic role of sleep apnea. The authors present modern treatment options for sleep apnea in this cohort (from non-invasive ventilation to implantable devices), highlight the role of drug therapy and outline perspectives of different treatment approaches. This clinical problem is designated as multidisciplinary, which requires a dialogue between researchers and doctors of various specialties to organize comprehensive effective care for this cohort of patients.

Keywords: sleep apnea, heart failure, CPAP, prognosis.

Information about the authors:

Medvedeva E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5130-5192>; e-mail: elena5583@mail.ru

Shumeyko A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6274-5719>

Korostovtseva L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Bochkarev M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7408-9613>

Sviryaev Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Corresponding author: Medvedeva E.A. — e-mail: elena5583@mail.ru

To cite this article:

Medvedeva EA, Shumeyko AA, Korostovtseva LS, Bochkarev MV, Sviryaev YuV. Sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: prognosis and management. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):85–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009285>

Нарушения дыхания во время сна (НДС) — группа различных по этиологии и патогенезу состояний, характеризующихся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или снижения вентиляции (преимущественно или исключительно) во время сна. Отмечается высокая встречаемость НДС у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма и проводимости сердца.

Увеличение заболеваемости и распространенности ХСН является одной из самых актуальных клинических проблем современной кардиологии. Различная этиология, сложный патогенез обуславливают многообразие фенотипических вариантов и требуют специализированных методов лабораторной, инструментальной и инвазивной диагностики. Несмотря на значимые достижения, связанные с применением инновационных лекарственных препаратов, высокотехнологичных методов лечения, прогноз этой когорты пациентов остается неблагоприятным.

НДС являются распространенной (50–75%), но недооцененной коморбидной патологией у пациентов с ХСН.

В обзоре представлен анализ НДС у пациентов с ХСН, оценены патогенетические взаимосвязи, продемонстрирована прогностическая роль апноэ во сне и рассмотрены современные возможности терапии. Сделан акцент на мультидисциплинарном характере проблемы и необходимости диалога между исследователями, врачами различных специальностей для организации комплексной эффективной помощи этой когорте пациентов.

Прогностическая роль НДС при ХСН

Значимость выявления апноэ во сне была продемонстрирована в крупном ретроспективном когортном исследовании [1] с участием более 30 000 пациентов с впервые диагностированной сердечной недостаточностью. Сложный дизайн исследования предполагал выделение и дальнейший анализ следующих групп: 1-я группа — 295 пациентов, которым проводилась полисомнография (ПСГ), с диагностированными НДС, не получавших лечение; 2-я группа — 258 пациентов с диагностированным апноэ во время сна, получавших лечение (CPAP-терапия); 3-я группа — 19 пациентов без НДС и без терапии; 4-я группа — 630 пациентов, которым ПСГ не проводилась, с клинически диагностированными НДС (апноэ во время сна) без лечения; 5-я группа — 80 пациентов, которым ПСГ не выполнялась, с клинически диагностированными НДС, получавших лечение; 6-я группа — 29 437 пациентов без ПСГ, без клинических признаков НДС, без терапии. После внесения поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью, которым была проведена диагностика и последующее лечение апноэ во сне, было выявлено преимущество по 2-летней выживаемости по сравнению с пациентами, которым обследование не выполнялось: относительный риск (ОР) 0,33 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,51) ($p=0,0001$). Кроме того, среди пациентов, прошедших диагностический скрининг, лучшая 2-летняя выживаемость была в группе, получавшей лечение синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС), по сравнению с группой без терапии: ОР 0,49 (95% ДИ 0,29–0,84) ($p=0,009$).

Прогностическая роль расстройств дыхания во сне у пациентов с ХСН оценивалась в крупном метаанализе [2] с включением 11 исследований (1944 пациента: 1399 с апноэ во сне и 545 из группы контроля). В группе пациентов с НДС отмечалось увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без указанной коморбидности: ОР 1,66 (95% ДИ 1,19–2,31) против ОР 1,79 (95% ДИ 1,21–2,86).

Патогенетические механизмы, ассоциированные с НДС и приводящие к ухудшению прогноза при ХСН, остаются малоизученными. Так, результаты исследования М. Miyata и соавт. [3] показали, что НДС тяжелой степени ассоциированы с повышенным уровнем тропонина Т и миокардиального карнитина. По данным сравнительного анализа, уровень тропонина был значимо выше в группе пациентов с тяжелой степенью НДС, чем в группах со средней и легкой степенью, аналогичные результаты были получены и для общего карнитина. По данным ROC-анализа, высокочувствительный тропонин Т (пороговое значение 0,011 нг/мл) ассоциируется с тяжестью апноэ (чувствительность 78%, специфичность 51%, площадь под кривой 0,72); подобная связь выявлена и для общего карнитина (пороговое значение 62,9 ммоль/л с чувствительностью 67%, специфичностью 52%, площадью под кривой 0,65), что может свидетельствовать о латентном повреждении миокарда при НДС.

Связь уровней сыровоточного натрийуретического пептида и НДС у пациентов с ХСН была исследована в нескольких работах [4–6]. Учитывая тесную связь ХСН с центральным апноэ во сне (ЦАС) и дыханием Чейна—Стокса, большинство из этих исследований либо включало только пациентов с центральным типом НДС/исключало его в группе сравнения, либо использовало индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) без уточнения его типа. Пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ЦАС с дыханием Чейна—Стокса имели более высокие уровни мозгового натрийуретического пептида (BNP), чем пациенты без указанных НДС. Кроме того, была отмечена умеренная положительная корреляция между уровнями BNP и ИАГ ($r=0,56$, $p<0,001$). Также у пациентов с дыханием Чейна—Стокса концентрация BNP была выше, чем у пациентов без этого патологического типа дыхания, даже после учета влияния возраста, применения антагонистов рецепторов альдостерона и уровня парциального давления CO_2 в артериальной крови ($PaCO_2$) [7]. Отдельный интерес представляет исследование, направленное на изучение взаимосвязи тяжести ХСН с развитием ЦАС [8]. В это исследование были включены 44 пациента с фракцией выброса левого желудочка $<35\%$, из них у 61% по данным ПСГ было диагностировано ЦАС. Результаты исследования показали, что у пациентов с ЦАС уровни предсердного натрийуретического пептида (ANP) и BNP были значительно выше, чем у пациентов без ЦАС ($p=0,05$). Концентрация ANP и BNP предсказывала факт наличия ЦАС: пороговый уровень концентрации для ANP составил 3,024 пг/мл с чувствительностью 79% и специфичностью 78%; пороговый уровень для концентрации BNP — 210 пг/мл с чувствительностью и специфичностью соответственно 83 и 56%. Таким образом, авторы заключили, что риск возникновения ЦАС связан с биомаркерами ХСН, характеризующими ее тяжесть.

В других работах, включающих не только ЦАС, не наблюдалось существенной разницы в уровнях BNP у пациентов, имеющих НДС и без этой патологии [7].

Возможности неинвазивной вентиляции легких при сочетании ХСН и НДС

По рекомендациям американских экспертов, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СОАС CPAP

(Constant Positive Airway Pressure) может применяться для улучшения качества сна и уменьшения дневной сонливости. В то же время применение адаптивной сервовентиляции у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса II–IV функционального класса по NYHA и ЦАС, согласно результатам исследования SERVE-HF (Treatment of Predominant Central Sleep Apnoea by Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure), не рекомендовано [9].

Действительно, ожидания, связанные с использованием адаптивной сервовентиляции в когорте пациентов с фракцией выброса <45% и преимущественным ЦАС, не оправдались: результаты рандомизированного контролируемого исследования SERVE-HF [10] не продемонстрировали положительного влияния на прогноз. В исследование были включены 1325 пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45% (в среднем $32 \pm 8\%$), ИАГ ≥ 15 эпизодов/ч и преобладающим ЦАС. Пациенты были рандомизированы в группы адаптивной сервовентиляции и контроля. Пациентам рекомендовалось использовать аппараты для адаптивной сервовентиляции в течение не менее 5 ч/сут 7 сут в неделю. Приверженность терапии определялась как удовлетворительная при использовании адаптивной сервовентиляции в среднем не менее 3 ч/сут. Различий в достижении первичной конечной точки между группами не отмечалось. Также не было выявлено различия между группами по функциональным классам ХСН по NYHA и уровню качества жизни (по данным опросников Minnesota Living with Heart Failure questionnaire, the EQ-5D) пациентов. При этом в группе сервовентиляции был выше риск общей (ОР 1,28 (95% ДИ 1,06–1,55); $p=0,01$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,34 (95% ДИ 1,09–1,65); $p=0,001$). Было выявлено, что применение сервовентиляции ассоциировано с отрицательным эффектом в отношении прогноза у пациентов с более частыми эпизодами дыхания Чейна—Стокса (при тесте на взаимодействие $p=0,006$) [10].

Е. Schwarz и соавт. [11] получили другие результаты, осуществив поиск в базах данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивалось влияние любой комбинации CPAP, адаптивной сервовентиляции, оксигенотерапии и контроля на фракцию выброса левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью и ЦАС/дыханием Чейна—Стокса. Были проведены систематический обзор (24 рандомизированных контролируемых исследования с участием 1289 пациентов) и сетевой метаанализ (16 исследований с участием 951 пациента; ИАГ 38 ± 3 эпизода/ч, фракция выброса левого желудочка $29 \pm 3\%$) с использованием многомерной метарегрессии случайных эффектов. Было выявлено, что по сравнению с контролем как CPAP, так и адаптивная сервовентиляция значительно улучшили фракцию выброса левого желудочка — на 4,4% (95% ДИ 0,3–8,5%; $p=0,036$) и 3,8% (95% ДИ 0,6–7,0%; $p=0,025$) соответственно, тогда как оксигенотерапия не оказывала влияния на фракцию выброса левого желудочка ($p=0,35$). Между CPAP и адаптивной сервовентиляцией не было обнаружено различий по влиянию на фракцию выброса левого желудочка. Лечебный эффект вентиляции с положительным давлением был больше, когда исходная фракция выброса левого желудочка была ниже при систолической сердечной недостаточности.

Обнадеживающие результаты были получены и в исследовании эффективности адаптивной сервовентиляции у пациентов с СОАС и систолической сердечной недостаточностью [12]. В исследовании принимали участие 76 пациентов с фракцией выброса левого желудочка <50%, которые были

разделены на две группы по выраженности систолической дисфункции: 1-я группа — больные с тяжелой систолической дисфункцией, 2-я группа — с умеренной систолической дисфункцией. Всем пациентам в обеих группах проводилась ПСГ, оценивался плазменный уровень BNP, затем применялась адаптивная сервовентиляция. Период наблюдения после терапии составил 6 мес. Повторно выполнялась оценка фракции выброса левого желудочка, BNP и регистрировались исходы — фатальные кардиоваскулярные события: смерть от прогрессирования ХСН, кардиоэмболические инсульты, фатальные нарушения ритма. При оценке показателей ПСГ до лечения в группе с фракцией выброса левого желудочка <30% ИАГ составил $48,9 \pm 27,9$ эпизода/ч сна и превышал таковой в группе с умеренной систолической дисфункцией — $35,8 \pm 22,2$ эпизода/ч ($p=0,05$). Группа с тяжелой систолической дисфункцией значимо отличалась от 2-й группы и по параметрам пульсоксиметрии: более высокие суммарная доля времени, проведенного при сатурации кислорода <90% ($p=0,01$), и индекс десатурации при учете эпизодов снижения содержания кислорода в крови на 4% и более ($p=0,001$). После 6 мес адаптивной сервовентиляции в обеих группах были отмечены значимое увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение плазменного уровня BNP.

Были опубликованы предварительные данные исследования ADVENT-HF (Effect of Adaptive Servo Ventilation (ASV) on Survival and Hospital Admissions in Heart Failure) [13] с включением 177 пациентов с СОАС и ЦАС, с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Данные о комплаентности, рассчитанной как среднее количество часов использования в день, были доступны у 136 пациентов (91 пациент с СОАС, 45 — с ЦАС) через 1 и 12 мес после рандомизации. Среди пациентов с СОАС медиана длительности применения адаптивной сервовентиляции составила 4,6 ч/сут через 1 мес, однако через 12 мес она снизилась до 4,1 ч ($p=0,04$). Среди пациентов с ЦАС медиана использования адаптивной сервовентиляции составила 5,2 ч/сут через 1 мес наблюдения и сохранилась на данном уровне (5,2 ч/сут) через 12 мес ($p=0,52$). Параметры включения пациентов с СОАС и ЦАС были аналогичны, за исключением уровня ИАГ, с медианой 37,4 против 50,8 эпизодов/ч сна соответственно ($p=0,050$). Адаптивная сервовентиляция была эффективна у пациентов с преобладанием СОАС: ИАГ снизился от исходного уровня $42,7 \pm 19,8$ до $3,9 \pm 2,7$ через 1 мес и достиг $3,3 \pm 2,8$ через 12 мес ($p<0,01$ для обоих случаев). У пациентов с преобладанием ЦАС ИАГ снизился с $50,4 \pm 16,7$ до $5,3 \pm 3,7$ через 1 мес, до $3,9 \pm 2,5$ через 12 мес ($p<0,01$ для обоих случаев).

При этом оценка эффективности адаптивной сервовентиляции у пациентов с ЦАС в исследовании SERVE-HF не показала влияния этой терапии на первичную конечную точку, что, возможно, было частично связано с низкой комплаентностью — 3,4 ч/сут в течение 12 мес и 3,7 ч/сут в течение всего 5-летнего срока наблюдения. Является ли более высокая комплаентность в исследовании ADVENT-HF фактором для получения лучших результатов эффективности адаптивной сервовентиляции, будет понятно после завершения исследования.

Другие методы лечения НДС при ХСН: перспективы и ограничения

В настоящее время продолжается разработка методов лечения ЦАС с помощью имплантируемых устройств.

Применение кардиоресинхронизирующей терапии (Cardiac Resynchronization Therapy — CRT), по данным мета-анализа 2011 г. [14], было ассоциировано со значимым снижением индекса ЦАС. В метаанализ были включены 6 исследований, посвященных ЦАС, и 3 работы по СОАС (всего 170 пациентов). После применения CRT было отмечено значимое снижение ИАГ у пациентов с ЦАС ($p < 0,00001$), при этом влияния на СОАС не было зарегистрировано. Также у 60 пациентов с ЦАС наблюдалось увеличение фракции выброса левого желудочка с $24,1 \pm 5,5$ до $29,7 \pm 7,8$ ($p < 0,0001$) после CRT, что сопровождалось значимым снижением ИАГ в этой подгруппе ($p < 0,00001$). Другая группа исследователей [15] отметила низкий уровень ответа на CRT у пациентов с диагнозом СОАС, что ассоциировано с более низкой вероятностью улучшения фракции выброса левого желудочка и более высоким риском смертности от всех причин.

Целью систематического обзора, выполненного в 2016 г. D. Anastasopoulos и соавт. [16], являлась оценка влияния различных видов кардиостимуляции на связанные со сном нарушения дыхания у пациентов с сердечной недостаточностью или без нее. Всего для анализа было отобрано 22 исследования. Включенные работы были классифицированы в зависимости от типа НДС и предпринятого вмешательства. Данные обзора продемонстрировали, что сердечная ресинхронизирующая терапия, но не учащающая стимуляция предсердий («overdrive»), ассоциирована со значимым уменьшением ЦАС, однако их влияние на СОАС является спорным.

Ряд современных имплантируемых устройств для ресинхронизирующей терапии имеет алгоритмы детекции эпизодов апноэ и позволяет проводить их мониторинг. Последние поколения этих устройств обладают способностью определять трансторакальный импеданс, детектировать и количественно оценивать дыхательные усилия, идентифицировать НДС. Способность имплантируемых кардиальных устройств обнаруживать апноэ имеет потенциальное значение для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволяя проводить скрининг и мониторинг течения НДС. Опубликованы результаты исследования по выявлению апноэ во сне у пациентов с имплантируемыми устройствами с функцией детекции апноэ [17]. В исследование был включен 41 пациент с ХСН, в том числе 32 пациента с НДС (20 пациентов с ЦАС, 12 — с СОАС). Всем проводилось скрининговое измерение ИАГ с помощью датчика APScan, полученные данные сравнивались с результатами ПСГ как «золотого стандарта» диагностики НДС. В целом корректные измерения при использовании AP scan были получены только в 52,6% всех проанализированных ночей (4061 из 7721), при этом были рассчитаны медианы процентных значений по алгоритму детекции в соответствии с тремя подгруппами НДС, диагностируемых с помощью ПСГ: отсутствие значимого апноэ во сне (медиана 74,8% [16,1; 97,3]), ЦАС (42,8% [0,7; 95]) и СОАС (71,7% [24,0; 98,6]), что свидетельствует о более низкой верификации ЦАС. Невысокая значимость результатов, вероятно, была связана с небольшим числом пациентов, включенных в исследование, а также с проблемами распознавания и анализа полученных сигналов. Несомненно, что диагностика НДС при помощи дыхательного датчика на основе трансторакального импеданса представляет ценность у этой категории пациентов, так как трудоемкая и затратная ПСГ не является оптимальной для мониторинга, в свою очередь совершенствование алгоритмов детекции может повысить чувствительность и специфичность указанной методики.

Разработаны и тестируются мультисенсорные алгоритмы в имплантируемых устройствах, которые направлены на оптимизацию своевременной диагностики декомпенсации ХСН. Так, алгоритм Heart Logic объединяет данные от нескольких датчиков, фиксирующих различные параметры сердечной деятельности и дыхания: первый и третий сердечные тоны на основе акселерометра, внутригрудное сопротивление, частоту дыхания, отношение частоты дыхания к дыхательному объему, ночную частоту сердечных сокращений и активность пациента [18].

Также активно исследуется роль других имплантируемых устройств в коррекции НДС.

Ряд данных по трансвенозной стимуляции диафрагмального нерва демонстрирует уменьшение тяжести заболевания и улучшение качества жизни у пациентов с ЦАС. Целью работы M. Fudim и соавт. [19] являлась оценка эффективности и безопасности применения стимуляции диафрагмального нерва, в том числе у пациентов с сердечной недостаточностью. Оценивались результаты пилотного (57 пациентов) и основного (151) исследования у пациентов с преобладанием средней и тяжелой степени ХСН. На основе данных ПСГ, качества жизни и сердечной функции оценивали 2-месячную безопасность и 6- и 12-месячную эффективность. Среди 208 пациентов (июнь 2010 г. — май 2015 г.) имплантация устройства была успешной у 197 (95%): 50 (88%) — экспериментального исследования и 147 (97%) — основного исследования. В объединенной когорте у 141 (68%) пациента имелась сопутствующая ХСН различной этиологии. В результате стимуляции диафрагмального нерва уровень ИАГ снизился через 6 мес на 22,6 эпизода/ч ($p < 0,001$). Улучшение показателей сна сохранялось в течение 12 мес наблюдения. У пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка $< 45\%$ стимуляция ассоциировалась с улучшением систолической функции левого желудочка: увеличением медианы с 27,0 до 31,1% через 12 мес ($p = 0,003$). Также отмечалось улучшение качества жизни, что было связано с положительной динамикой показателей сна.

Долгосрочная эффективность и безопасность стимуляции диафрагмального нерва у пациентов с умеренным и тяжелым ЦАС оценивалась в еще одном исследовании с участием 109 пациентов [20]. Всем пациентам было имплантировано устройство remede System Pivotal. В дальнейшем контролировались показатели сна (ИАГ, центральный индекс апноэ, индекс пробуждения, индекс десатурации кислорода, REM-сон) с помощью ПСГ и эхокардиографические параметры (через 2, 18 и 24 мес) в дополнение к имеющимся результатам полиграфии через 36 мес. Исходный средний ИАГ составил 47 эпизодов/ч. Безопасность была оценена через 36 мес. Через 24 мес обследование прошли 109 пациентов, через 36 мес — 60. При непрерывном использовании терапии стимуляции диафрагмального нерва отмечалось стойкое улучшение показателей сна в течение 24 и 36 мес. Так, 60% пациентов группы лечения достигли снижения уровня ИАГ не менее чем на 50% через 24 мес. Серьезные нежелательные явления, связанные с процедурой имплантации устройства или терапией в течение 24 мес, были зарегистрированы у 10% пациентов, при этом не было зафиксировано непредвиденных побочных эффектов или смертельных исходов. В период между 24 и 36 мес наблюдения не отмечалось никаких дополнительных нежелательных явлений. Таким образом, данные свидетельствуют о благоприятном эффекте длительной терапии посредством сти-

муляции диафрагмального нерва у пациентов с ЦАС и ее безопасности в течение 36 мес наблюдения.

Еще одно направление терапии — исследование возможностей современных препаратов для лечения ХСН в коррекции НДС. Имеется небольшое количество значимых публикаций о влиянии медикаментозной терапии на НДС. Одним из наиболее изученных препаратов по влиянию на апноэ у пациентов с ХСН является ацетазоламид. Так, в исследовании S. Javaheri и соавт. [21] приняли участие 12 пациентов мужского пола со стабильной систолической сердечной недостаточностью, у которых исходно по данным ПСГ ИАГ составил более 15 эпизодов/ч. Пациенты были рандомизированы по двойному слепому перекрестному протоколу с ацетазоламидом или плацебо, принимаемым за 1 ч до сна в течение 6 ночей с 2-недельным «отмыванием». Значимых различий между исходными показателями и плацебо выявлено не было, при этом при сравнении плацебо с ацетазоламидом индекс центрального апноэ составил 49 эпизодов/ч против 23 эпизодов/ч ($p=0,004$), а доля общего времени сна при сатурации кислорода $<90\%$ — 19% против 6% ($p=0,01$). Кроме того, по данным опросников, применение ацетазоламида сопровождалось также изменением субъективных характеристик сна и бодрствования: улучшалось субъективное восприятие общего качества сна ($p=0,003$), возникло ощущение покоя при пробуждении ($p=0,007$), уменьшались дневная усталость ($p=0,02$) и частота непроизвольного засыпания в дневное время ($p=0,002$).

Другое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [22], также с кросс-секционным дизайном и аналогичными критериями включения, было направлено на оценку механизмов влияния ацетазоламида на показатели ПСГ и вентиляции. Оценивались параметры функции внешнего дыхания, гиперкапнический респираторный ответ, газовый состав артериальной крови. По сравнению с плацебо ацетазоламид значительно снижал ИАГ (65 эпизодов/ч против 31 эпизода/ч). Ацетазоламид также увеличивал наклон гиперкапнического респираторного ответа на 55% (3,3 л/мин/мм рт.ст. против 5,1 л/мин/мм рт.ст.; $p=0,03$). Кроме того, указанное увеличение на 12% превысило снижение PaCO_2 ($p=0,02$), таким образом, ацетазоламид-индуцированное изменение баланса этих эффектов было обратно связано со снижением ИАГ ($r=0,8$, $p=0,045$).

Необходимо подчеркнуть, что исследования как с ацетазоламидом, так и с теофилином включали малые выбор-

ки, были непродолжительными и не сопровождались ожидаемым изменением фракции выброса левого желудочка [23].

В перспективе ожидаются результаты многоцентрового когортного исследования по оценке влияния комплекса сакубитрил+валсартан на НДС [24].

Отдельный интерес представляет изучение НДС у пациентов до и после трансплантации сердца. В ретроспективном исследовании [25] была определена значимая прогностическая роль обструктивного апноэ при трансплантации сердца. Результаты показали, что некорректируемое обструктивное апноэ ассоциировано с развитием поздней дисфункции трансплантата в течение 3 лет наблюдения, в то время как CPAP-терапия снижает риск развития этого осложнения. В проведенном исследовании оценивалась поздняя дисфункция трансплантата (несостоятельность трансплантата после трансплантации >1 года) посредством анализа конкурирующих рисков. Всего в исследование были включены 146 пациентов, из которых 29% имели СОАС (диагностированное с помощью ПСГ) и не получали CPAP-терапию; остальные 79% составили пациенты с СОАС на фоне CPAP-терапии и пациенты без НДС. Между группами не было выявлено различий в отношении ранних осложнений или первичной дисфункции трансплантата, однако у пациентов с СОАС без терапии риск развития поздней дисфункции трансплантата был в 3 раза выше, чем у пациентов, получающих CPAP-терапию/пациентов без НДС: ОР 3,2 (95% ДИ 1,3—7,3) ($p=0,01$). Проведенное исследование обозначило проблему диагностики и коррекции НДС у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, решение которой направлено на снижение рисков развития поздних осложнений (дисфункции трансплантата).

Таким образом, проблема НДС у пациентов с ХСН является актуальной как для клиницистов, так и для исследователей. Результаты обзора продемонстрировали необходимость скрининга НДС на разных этапах сердечно-сосудистого континуума: от факторов риска ХСН до трансплантации сердца. Корректное применение имеющихся в арсенале методов диагностики и терапии, поиск новых способов лечения, улучшения качества жизни и прогноза служат основой для повышения эффективности оказания помощи пациентам с ХСН.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:539-546. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0406oc>
2. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:208-216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>
3. Miyata M, Yoshihisa A, Yamauchi H, Owada T, Sato T, Suzuki S, Sugimoto K, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Takeishi Y. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial damage and metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart Vessels*. 2015;30:318-324. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0479-6>
4. Gottlieb JD, Schwartz AR, Marshall J, Ouyang P, Kern L, Shetty V, Trois M, Punjabi NM, Brown C, Najjar SS, Gottlieb SS. Hypoxia, not the frequency of sleep apnea, induces acute hemodynamic stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1706-1712. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.016>
5. Arikawa T, Toyoda S, Haruyama A, Amano H, Inami S, Otani N, Sakuma M, Taguchi I, Abe S, Node K, Inoue T. Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ*. 2016;25(5):435-441. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.09.011>
6. Ng AC, Davis GM, Chow CM, Coats AJ, Sindone AP, Freedman B. Impact of sleep disordered breathing severity on hemodynamics, autonomic balance and cardiopulmonary functional status in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;141:227-235. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.11.191>

7. Zhao YY, Mehra R. Biomarkers in Sleep Apnea and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14:284-300. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0339-7>
8. Calvin AD, Somers VK, van der Walt C, Scott CG, Olson LJ. Relation of Natriuretic Peptide Concentrations to Central Sleep Apnea in Patients With Heart Failure. *Chest.* 2011;140:1517-1523. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2472>
9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld JA, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:137-161. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>
10. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, 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;373:1095-1105. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1506459>
11. Schwarz EI, Scherff F, Haile SR, Steier J, Kohler M. Effect of Treatment of Central Sleep Apnea/Cheyne-Stokes Respiration on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:1817-1825. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8092>
12. Takama N, Kurabayashi M. Safety and efficacy of adaptive servo-ventilation in patients with severe systolic heart failure. *J Cardiol.* 2014;63:302-307. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.09.008>
13. Perger E, Lyons OD, Inami T, Smith S, Floras JS, Logan AG, Bradley TD. Predictors of One Year Compliance with Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing: Preliminary Data from the ADVENT-HF Trial. *Eur Respir J.* 2019;53:1801626. <https://doi.org/10.1183/13993003.01626-2018>
14. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1174-1179. <https://doi.org/10.1093/europace/eur128>
15. Shantha G, Mentias A, Pothineni NVK, Bhavane PD, Rasmussen T, Deshmukh A, Pelosi F, Giudici M. Role of obstructive sleep apnea on the response to cardiac resynchronization therapy and all-cause mortality. *Heart Rhythm.* 2018;15:1283-1288. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.06.016>
16. Anastasopoulos DL, Chalkias A, Iakovidou N, Xanthos T. Effect of cardiac pacing on sleep-related breathing disorders: a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2016;21:579-590. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9558-3>
17. Barbieri F, Dicht W, Heidbreder A, Brandauer E, Stefani A, Adukauskaitė A, Senoner T, Schgör W, Hintringer F, Högl B. Sleep apnea detection by a cardiac resynchronization device integrated thoracic impedance sensor: A validation study against the gold standard polysomnography. Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE.* 2018;13:e0195573. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195573>
18. Capucci A, Santini L, Favale S, Pecora D, Petracci B, Calò L, Molon G, Cipolletta L, Bianchi V, Schirripa V, Santobuono VE, La Greca C, Campari M, Valsecchi S, Ammirati F, D'Onofrio A. Preliminary experience with the multisensor Heart Logic algorithm for heart failure monitoring: a retrospective case series report. *ESC Heart Fail.* 2019;6:308-318. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12394>
19. Fudim M, Spector AR, Costanzo MR, Pokorney SD, Mentz RJ, Jagielski D, Augostini R, Abraham WT, Ponikowski PP, McKane SW, Piccini JP. Phrenic Nerve Stimulation for the Treatment of Central Sleep Apnea: A Pooled Cohort Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15:1747-1755. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8076>
20. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, Ponikowski P, Augostini R, Goldberg LR, Stellbrink C, McKane S, Meyer TE, Abraham WT, Costanzo MR. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep.* 2019;42:158. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz158>
21. Javaheri S. Acetazolamide Improves Central Sleep Apnea in Heart Failure: A Double-Blind, Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;173:234-237. <https://doi.org/10.1164/rccm.200507-1035oc>
22. Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide Attenuates Hunter-Cheyne-Stokes Breathing but Augments the Hypercapnic Ventilatory Response in Patients With Heart Failure. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:80-86. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201306-201oc>
23. Javaheri S, Lee KB, Rami NK. Update on Apneas of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Emphasis on the Physiology of Treatment Part 2: Central Sleep Apnea. *Chest.* 2020;157(6):1637-1646. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.12.020>
24. Jaffuel D, Molinari N, Berdague P, Pathak A, I Galinier M, Dupuis M, Ricci J-E, Mallet J-P, Bourdin A, Roubille F. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design. Randomized Controlled Trial. *ESC Heart Failure.* 2018;5:222-230. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12270>
25. Afzal A, Tecson KM, Jamil AK, Felius J, Garcha PS, Hall SA, Carey SA. The Effect of Obstructive Sleep Apnea on 3-Year Outcomes in Patients Who Underwent Orthotopic Heart Transplantation. *Am J Cardiol.* 2019;124:51-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.04.005>

Поступила 16.03.2020

Received 16.03.2020

Принята к печати 25.03.2020

Accepted 25.03.2020

К истории наблюдения и некоторым методическим особенностям исследования проявлений локального сна

© И.Н. ПИГАРЕВ¹, М.Л. ПИГАРЕВА²

¹ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Резюме

В последнее время все большее внимание исследователей привлекает понятие локального сна, пришедшее в сомнологию сравнительно недавно. Под этим названием рассматривают две группы явлений. Первая группа — это появления в разных участках коры головного мозга разных рисунков ЭЭГ на фоне общего сна организма. Вторая — отключение отдельных зон коры от обработки экстеро- или проприоцептивных сигналов и их переход на типичную для сна импульсную и медленную электрическую активность на фоне поведенческого бодрствования. Мы считаем, что именно вторую группу явлений можно называть локальным сном. Появление локального сна неразрывно связано с возникновением локального бодрствования. Можно ожидать, что возникновение локального сна будет приводить к пагубным последствиям для поведения в сложных ситуациях, тогда как локальное бодрствование может отрицательно сказаться на висцеральном здоровье организма. Предлагается возможный путь раннего обнаружения развития локального сна. В заключение рассматриваются некоторые методические проблемы на пути электрофизиологических исследований локальных аспектов сна и бодрствования.

Ключевые слова: локальный сон, локальное бодрствование, висцеральные системы, электрофизиология, висцеральная теория сна.

Информация об авторах:

Пигарев И.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-5593-9646>; e-mail: pigarev@iitp.ru

Пигарева М.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0462-4630>

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

Как цитировать:

Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. К истории наблюдения и некоторым методическим особенностям исследования проявлений локального сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):91–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009291>

The history of observations and some methodological features of the studies on local sleep

© I.N. PIGAREV¹, M.L. PIGAREVA²

¹Harkevich Institute of Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

The phenomenon of local sleep, a concept that has come into somnology relatively recently, has been attracting more and more attention of researchers. Under this name, two groups of phenomena are considered. The first is the appearance in different parts of the cerebral cortex of different EEG patterns during general sleep. The second is the disconnection of certain cortical areas from the processing of extero- or proprioceptive signals and their transition to spiking and slow wave electrical activity, which is typical for sleep, while awake. The authors believe that it is the second phenomenon that can be called real local sleep. The appearance of local cortical sleep is inseparably linked with the occurrence of local wakefulness. It can be expected that the occurrence of local sleep will have detrimental consequences for behavior in urgent and complicated situations, while local wakefulness can adversely affect the visceral health of the body. A possible way of early detection of the local sleep development is proposed. In conclusion, some methodological problems on the way of electrophysiological studies of the local aspects of sleep and wakefulness are considered.

Keywords: local sleep, local wakefulness, visceral systems, electrophysiology, visceral theory of sleep.

Information about authors:

Pigarev I.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0462-4630>; e-mail: pigarev@iitp.ru

Pigareva M.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0462-4630>

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

To cite this article:

Pigarev I.N., Pigareva M.L. The history of observations and some methodological features of the studies on local sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 vyp 2):91–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009291>

Введение

В последнее время растет количество публикаций, посвященных исследованиям локальных явлений как при развитии сна, так и на участках его стационарного протекания [1–4]. В настоящей статье представлен критический обзор работ в этой области. Статья не содержит описания новых результатов экспериментов, ее задача — подчеркнуть ряд моментов, существенных для интерпретации результатов, полученных при электрофизиологических исследованиях локального сна, и обратить внимание на важные методические детали изучения локальности электрофизиологических явлений в головном мозге.

Почему понятие локального сна стало обсуждаться в сомнологии сравнительно недавно

Долгое время в сомнологии считали, что нейронная активность, отражающая развитие сна, разворачивается во всех зонах коры головного мозга одновременно. Это заключение базировалось на результатах экспериментов, проводимых на животных, и исследований с участием человека, во время которых исследователи были заинтересованы в том, чтобы как можно скорее получить спящего испытуемого или спящее животное. Для этого в сомнологических лабораториях стремились обеспечить оптимальные условия для развития сна: тишину, низкий уровень освещения, удобные кровати. В этих условиях сопутствующие сну нейрофизиологические процессы развивались достаточно быстро и более или менее одновременно во всех участках коры мозга.

В 70-е годы прошлого века широкое распространение получили электрофизиологические эксперименты, проводимые на поведенчески активных животных в хронических условиях. Естественно, исследователи для получения надежных результатов были заинтересованы в наборе максимального количества данных по ходу эксперимента. Однако животные уставали от монотонных условий работы и начинали засыпать. Задачей экспериментаторов стал поиск приемов продления бодрствования для продолжения программы эксперимента. Неожиданно оказалось, что отдельные корковые зоны могут «выходить из работы» у явно бодрствующих животных. С такой ситуацией в свое время столкнулись и мы. Исследуя отдел коры мозга кошки, который по анатомическим связям и топографии должен был быть аналогичен лобному зрительному полю приматов, мы долго не могли получить ответы нейронов на зрительную стимуляцию. Но однажды во время опыта в поле зрения кошки попала севшая на подоконник птица. И тут огромное количество нейронов буквально взорвалось импульсными разрядами. Потом нейроны этой зоны реагировали и на простые зрительные стимулы, движущиеся в их рецептивных полях. Однако со временем ответы стали снижаться, и после того, как кошка совсем успокоилась, зрительные ответы в этой зоне снова прекратились, сменившись нерегулярной пачечной «фоновой» активностью. Это было описано в работе, посвященной лобному зрительному полю кошек [5]. Однако в то время мы еще не связывали это явление с развитием локального сна в лобных зонах коры мозга.

Картину уменьшения реакций нейронов (вплоть до полного прекращения ответов) по ходу длительных экспериментов мы наблюдали довольно часто и при исследовании теменных зрительных зон. Но все больше углубля-

ясь в исследования корковых механизмов сна, мы поняли, что нерегулярная пачечная активность, замещающая ответы на зрительные стимулы, — просто развитие типичной сонной активности у этих нейронов коры. Причем сон развивался на фоне поведенческого бодрствования, при сохранении зрительных ответов в первичной зрительной коре головного мозга.

Документированное описание развития локального сна появилось позже, когда совместно с немецкими коллегами, исследуя свойства нейронов зрительной зоны V4 обезьян, мы наблюдали систематические эпизоды развития локального сна в этом отделе коры мозга [6]. В этом исследовании, посвященном изучению роли внимания при анализе зрительной информации, обезьяна выполняла задачу отставленного сравнения с эталоном. В процессе опыта в зрительной зоне V4 регистрировали одиночные нейроны и предъявляли определенные зрительные стимулы в их рецептивных полях. Весь эксперимент занимал несколько часов. Первое время нейроны в зоне V4 интенсивно реагировали на появление в их рецептивных полях зрительных стимулов. Однако часто минут через 40 после начала опыта ответы нейронов начинали уменьшаться и вскоре полностью прекращались. В их фоновой активности появлялась типичная картина разрядов медленного сна — короткие импульсные пачки, разделенные паузами молчания. Несмотря на отсутствие реакций нейронов этой зоны на зрительные стимулы, обезьяна продолжала работать без заметного снижения качества выполнения задачи. Когда ответы нейронов на предъявляемые стимулы прекращались, мы останавливали задачу. Обезьяна тут же засыпала в кресле. При этом мы продолжали регистрировать фоновую активность этих нейронов, которая теперь имела типичный для сна характер чередующихся импульсных пачек и пауз. Когда обезьяна просыпалась, снова восстанавливались реакции этих же нейронов на зрительные стимулы. У одной обезьяны, отличавшейся повышенной сонливостью, мы регулярно наблюдали подобную картину и отметили важные особенности развития локального сна [6], к анализу которых вернемся ниже.

Изучая историю исследований сна в России [7], мы обнаружили, что явление локального сна было описано еще в лаборатории И.П. Павлова. При изучении механизмов условных рефлексов исследователи также старались максимально продлить поведенческий эксперимент для получения большего материала. При этом собаки после значительного пищевого подкрепления становились сонливыми. В этих ситуациях экспериментаторы заметили, что условные рефлексы на соматические стимулы начинали снижаться вплоть до полного исчезновения, тогда как рефлексы на слуховые и зрительные стимулы сохранялись [8]. Это явление интерпретировали как развитие локального сна в соматосенсорной коре. И.П. Павлов на своих клинических средах также использовал идею развития сна в ограниченных корковых зонах для объяснения ряда феноменов в психиатрии [9]. Вероятно, возможность развития локального сна в коре мозга в то время представлялась совершенно естественным явлением, и оно никогда не было описано в специальных публикациях.

Новый всплеск интереса к явлению локального сна

В настоящее время мы являемся свидетелями того, что локальный сон привлекает все большее внимание ученых, и описания его проявлений становятся более разнообраз-

ными [1–3]. Выпуск журнала «Frontiers in Neuroscience» [4] был полностью посвящен теме локальных аспектов сна и бодрствования. Как это часто случается, популярность явления приводит к размыванию его границ и снижению уровня корректности исследования. На некоторых важных, с нашей точки зрения, моментах в анализе локального сна мы хотим специально остановиться.

Важность определения того, что будет считаться сном в конкретных исследованиях его локальных характеристик

Нам представляется, что для исследования локального сна, прежде всего, важно четко определить, что будет считаться сном в данной конкретной работе. В первых работах в лаборатории И.П. Павлова развитие локального сна определяли по исчезновению реакций животного на некоторые виды внешних раздражителей при сохранности активного поведения и реакций на другие раздражители [8]. Похожий критерий был и в наших работах, когда мы видели локальное исчезновение ответов нейронов на зрительные стимулы у животных, продолжающих хорошо решать зрительные задачи [6].

Позже, в процессе развития висцеральной теории сна, у нас появился и другой, более строгий критерий. Кортикальная зона переходит на режим, свойственный состоянию сна, когда к ней открывается поток interoцептивной информации [10]. При исследовании зрительных зон коры мозга кошек и обезьян было обнаружено, что нейроны, отвечавшие в бодрствовании на зрительные стимулы, во сне устанавливали связи с органами желудочно-кишечного тракта и начинали реагировать на поступающие висцеральные сигналы [11–13].

Появляющиеся при ЭЭГ веретена и последующие дельта-волны, часто используемые как объективный признак развивающегося сна, по нашему мнению, отражают именно начало поступления в кору висцеральной информации. Действительно, органы желудочно-кишечного тракта имеют ритмическую перистальтику, сердечные сокращения и дыхательные движения также имеют свои ритмы. Интерференция приходящих от них ритмически организованных электрических сигналов и отражается в волновом характере ЭЭГ медленной фазы сна. Висцеральная теория сна предполагает, что в фазу быстрого сна в кору больших полушарий мозга для анализа начинает поступать информация от органов, не имеющих выраженной ритмической активности, что и определяет десинхронизированный характер ЭЭГ в эту фазу сна [10]. В наших опытах действительно было показано, что проведение в зрительные зоны коры мозга сигналов от органов желудочно-кишечного тракта, хорошо видное в период медленноволнового сна, прекращается в быстром сне [11–13].

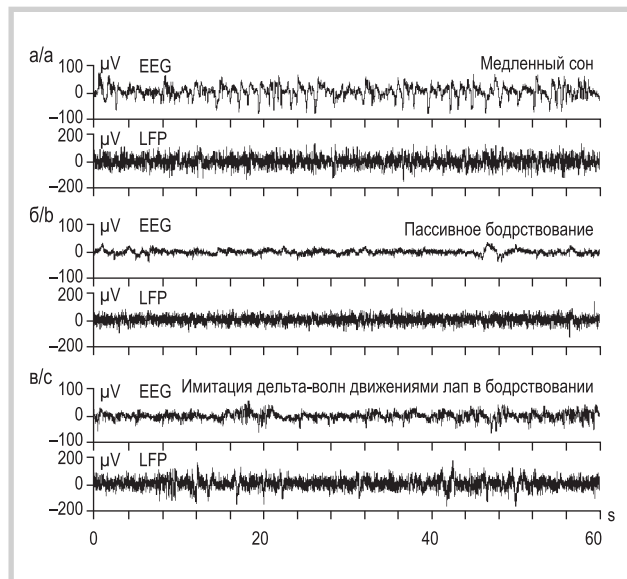
Обнаружение поступления в кору висцеральной афферентации во время сна привело к совершенно естественному и простому заключению. Рисунок ЭЭГ определяется особым характером работы нейронов коры головного мозга в период сна, отличающимся от такового в бодрствовании, а также отражает картину афферентного притока, поступающего в данный момент в кору. В бодрствовании в кору мозга направляется поток экстероцептивной и проприоцептивной информации. Во сне туда же открывается проведение interoцептивной афферентации. Наблюдаемый однообразный рисунок десинхронизации ЭЭГ при пробуждении определен тем, что просыпающиеся в сомнологических ла-

бораториях животные или пациенты вынужденно оказываются в ситуации пассивного бодрствования. У них ограничены движения, в окружающей обстановке тихо, практически отсутствует ритмичная сенсорная стимуляция. В результате нейроны коры проявляют несинхронную активность, отражающуюся в рисунке ЭЭГ «пробуждения». Но даже в условиях лабораторий применение ритмических световых вспышек или звуков сразу приводит к появлению в ЭЭГ медленных волн, идущих с частотой стимуляции, — классический феномен навязывания ритма, открытый еще на заре электроэнцефалографии.

Движения конечностей и тела, связанные с активацией многочисленных проприорецепторов, также должны приводить к активации нейронов соматосенсорных зон коры мозга и появлению медленных волн на ЭЭГ-изображении. Однако при доминирующих сейчас методах регистрации ЭЭГ эти волны маскируются артефактами от вызванных движениями смещений проводов и электродов. В экспериментах на животных, в условиях регистрации, свободных от этих артефактов, движения конечностей действительно сопровождаются волнами, не отличимыми по виду и спектру от типичных волн медленного сна [14]. На рисунке представлены примеры сравнения картин общей ЭЭГ кошки, регистрируемой эпидуральными электродами, и локальных медленных потенциалов (local field potentials — LFP), регистрируемых биполярно в соматосенсорной коре, в период медленного сна (а), в спокойном бодрствовании после пробуждения (б) и в бодрствовании при активных движениях конечностей (в). Для каждого состояния даны две записи. Верхняя запись — это обычная ЭЭГ, регистрируемая между одним «референтным» электродом в затылочной части черепа и вторым «активным электродом», расположенным на поверхности твердой мозговой оболочки над лобными отделами коры. Нижняя запись — регистрация локальной медленной активности между двумя микроэлектродами с расстоянием порядка 300 мкм, погруженными в соматосенсорную кору головного мозга кошки. Обе записи вели одновременно. На записях видно, что в период бодрствования при активных движениях конечностей (фрагмент «в») в локальной ЭЭГ регистрируются медленные волны, не отличимые по характеру от таковых в период медленного сна (фрагмент «а»). Эти волны заметны также и в общей ЭЭГ. Но в этом случае их амплитуда существенно меньше. Это связано с тем, что мы подбирали оптимальные условия стимуляции именно для нейронов коры мозга, расположенных вблизи микроэлектродов. В общей ЭЭГ суммируется активность многих отделов мозга. Однако во время медленного сна во все корковые зоны направляется ритмичная висцеральная афферентация от разных внутренних органов. Интерференцией этих ритмов в объемном проводнике ткани головного мозга и объясняется появление значительных по амплитуде волн в медленном сне.

В ситуациях, когда у человека или животного отсутствуют активные движения, а в окружающей среде нет сильных ритмичных световых или звуковых стимулов, появление медленных волн в ЭЭГ, согласно висцеральной теории сна [10], определяется потоком поступающей в кору висцеральной афферентации. Таким образом, в этих условиях дельта-волны могут свидетельствовать о развитии сна.

Однако тут важно подчеркнуть одно часто забываемое положение. Появление коротких (5–15 с) десинхронизаций в медленноволновой активности во время сна далеко не всегда свидетельствует о пробуждениях. Еще в 70-е го-



Сравнение общей эпидуральной ЭЭГ (EEG), представленной на верхних каналах, и локальных медленных потенциалов (LFP), регистрируемых в соматосенсорной коре кошки от двух микроэлектродов с расстоянием 300 мкм (нижние каналы).

а — период медленноволнового сна; б — период пассивного бодрствования после пробуждения; в — бодрствование при активных движениях конечностей.

Comparison of the general EEG, displayed on the top channels, and local field potentials (LFP) recorded in the somatosensory cortex of a cat from two microelectrodes with the distance between their tips 300 µm (lower channels).

а — slow wave sleep; б — quite wakefulness; в — active movements of the cat's paws during wakefulness.

ды прошлого века этот вопрос исследовали в лаборатории Т. Ониани в Тбилиси [15]. При регистрации ЭЭГ в хронических экспериментах на кошках было показано, что пороги пробуждения, являющиеся лучшим индикатором глубины сна, не снижались в периоды коротких десинхронизаций. Можно было думать, что такие десинхронизации отражают короткие периоды быстрого сна. Однако при этом пороги пробуждения и не возрастали, что свойственно периодам быстрого сна.

Это свидетельствует о том, что короткие десинхронизации, появляющиеся на фоне волн ЭЭГ, как и веретена, и дельта-волны, — просто одна из черт нормального медленного сна. Появление периодов таких десинхронизаций, видимо, связано с резким кратковременным увеличением частоты импульсации в афферентных волокнах, приходящих в кору головного мозга от висцеральных органов. Это предположение поддерживается нашими наблюдениями активности структур желудочно-кишечного тракта в периоды сна. Было показано, что появление в электрической активности желудка мигрирующих миоэлектрических комплексов, связанных с его резкими сокращениями, часто сопровождается короткими десинхронизациями в корковой ЭЭГ медленного сна [14]. Естественно, такая десинхронизация может проявляться не во всех корковых зонах, а только в тех ее отделах, куда в данный момент проецируются сигналы от соответствующих интерорецепторов. Из вышесказанного следует, что короткие десинхронизации, прерывающие медленноволновую активность, в большинстве случаев могут не отражать пробуждение.

Локальная зависимость амплитуды дельта-волн от активности нейронов перед засыпанием (use dependence)

Большинство исследователей, отмечавших локальные аспекты мозговой деятельности в период сна, придерживались интуитивных представлений, согласно которым сон нужен, прежде всего, для восстановления эффективной работы головного мозга. В подтверждение этого приводили результаты работ, демонстрирующих так называемую локальную зависимость глубины сна нейронов коры от их предыдущей активности до засыпания (use dependence) [16, 17]. Глубину сна ограниченных участков коры в этих исследованиях оценивали по амплитудам дельта-волн, регистрируемых над соответствующими точками. Сначала в опытах на крысах, а потом в исследованиях с участием людей было показано, что провоцируемое в эксперименте увеличение активности нейронов ограниченного участка сенсомоторной коры приводило к росту мощности дельта-волн над этим участком [18, 19]. Действительно, придерживаясь мнения о полной сенсорной изоляции нейронов коры мозга во время сна и считая, что активность корковых нейронов в период сна направлена на восстановление их работоспособности, логично предположить, что амплитуда дельта-волн может отражать силу идущих в это время восстановительных процессов. Тогда, естественно, восстановление должно быть более выражено в тех отделах, которые были особо активированы в предыдущем бодрствовании и наоборот.

Однако после того как было обнаружено проведение интероцептивных сигналов от внутренних органов в кору мозга во время сна, феномен «use dependence» получил простое альтернативное объяснение. Это объяснение опирается на известное свойство посттетанической потенциации, проявляющейся в продолжительном снижении порогов у синапсов, находившихся в условиях длительной активации. Так, после продолжительной стимуляции одной конечности у крысы в упомянутых выше экспериментах у нейронов соматосенсорной коры в зоне проекции этой конечности снижались пороги ответов на входные сигналы. При развитии сна к этим нейронам начинала поступать висцеральная афферентация. Нейроны с более низкими порогами реагировали на эти сигналы сильнее, что и приводило к локальному увеличению амплитуд дельта-волн, отражающих эту висцеральную афферентацию. Поскольку эффект посттетанической потенциации постепенно угасает, можно было ожидать, что и амплитуда возросших дельта-волн вскоре после засыпания должна начать снижаться до нормальных средних величин.

Конечно, и зависимое от предыдущей активации увеличение амплитуды дельта-волн в ограниченных участках коры головного мозга, и появление коротких десинхронизаций в медленном сне в одних участках коры и их отсутствие в других могут быть рассмотрены как локальные проявления процессов, происходящих во время сна. Однако в этом, на наш взгляд, нет ничего удивительного. Господствовавшее представление о развитии нейронной активности, свойственной состоянию сна во всех корковых зонах более или менее одновременно, вовсе не предполагало, что в процессе нормального общего сна все нейроны коры должны работать исключительно синхронно и однотипно. Более того, это просто невероятно, исходя хотя бы из известных механизмов взаимодействия возбуждательных и тормозных нейронов. И уже первые многоканаль-

ные записи ЭЭГ во время сна показали, что сигналы, регистрируемые в разных каналах, даже если они повторяли некоторые общие черты сна, позволяющие отнести регистрируемые сигналы к одной и той же фазе сна, всегда отличались в деталях.

Таким образом, нам кажется, что применение термина «локальные аспекты сна» к вышеперечисленным явлениям локальных неоднородностей нейронной активности в период общего сна едва ли оправдано.

С другой стороны, реальный локальный сон, связанный с выключением ряда корковых сенсорных зон из информационного обеспечения поведения в бодрствовании, безусловно, заслуживает большого внимания и изучения.

Локальный сон и проблемы сложного поведения в бодрствовании

Выводы о динамике развития сна, базирующиеся на результатах описания нейронной активности, на данный момент можно сделать лишь по отрывочным наблюдениям, главным образом, при исследовании зрительной системы. Было отмечено, что развитие сна начинается с так называемых экстрастриарных зрительных зон или зон «высокого порядка» [6]. Мы уже говорили о том, что нейроны лобной зрительной зоны включались в обслуживание зрения лишь в фазе активного бодрствования, близкого к стрессовому режиму. Упомянутая зона V4, в которой было проведено первое исследование на обезьянах [6], является зоной 4-го экстрастриарного пояса. Нейроны этой зоны часто выключались при первых признаках развития сонливости, тем не менее их выключение не сказывалось на способности обезьяны решать предложенную зрительную задачу. Видимо, задача была достаточно проста и могла быть решена и с меньшим вычислительным ресурсом. Уже на основе этих наблюдений намечился тренд развития сна от зон «высокого порядка», часто еще называемых ассоциативными, в направлении к затылочным зонам. Поскольку количество таких зон высокого порядка максимально в лобных отделах мозга, этот тренд может представляться и как движение от лобного к затылочному полюсу головного мозга.

Этот тренд прослеживался и в работе, выполненной на соматосенсорных зонах коры крыс, где появление медленноволновой активности отмечалось также в направлении от лобного полюса к теменным отделам [1]. Такой же тренд в развитии мощности медленноволновой ЭЭГ-активности был отмечен у пациентов в исследованиях [20, 21]. Исследования динамики распространения сна у человека представлены в подробном обзоре [22].

В последнее время в индустриальных обществах отмечается среднее сокращение продолжительности сна. На этом фоне можно ожидать и учащение случаев появления локального сна. На первых этапах короткие включения локального сна могут и не затронуть качество работы людей в рутинных задачах. Однако неожиданное появление сложных ситуаций, требующих принятия быстрых нестандартных решений, может привести к драматическим ошибкам. Вероятно, именно развитие локального сна у операторов, управляющих сложными технологическими процессами, становится причиной того, что техногенные катастрофы тяготеют к ночному времени. Этот вопрос обсуждался нами ранее [23, 24], а также затронут в упомянутом выше специальном выпуске [25, 26].

К сожалению, людям не дано ощущать состояние своих висцеральных органов, и мозг тут не является исключе-

нием. В результате можно чувствовать сонливость, но невозможно оценить, до какой степени кора мозга выключена из обслуживания активного поведения. Это создает большую потенциальную опасность, и обнаружение первых признаков развития локального сна представляется задачей особой важности для прикладной нейрофизиологии. Для подхода к решению этой задачи были сделаны первые наблюдения. Оказалось, что даже в пределах одной зрительной зоны смена афферентации, связанная с развитием локального сна, развивается неравномерно, а засыпание начинается с представительства периферии поля зрения [6]. Таким образом, можно ожидать, что первым признаком локального сна в зрительном поведении будет возрастание порогов обнаружения сигналов, предъявляемых на периферии поля зрения. Это открывает путь к целенаправленному исследованию в этом направлении и последующему созданию устройств, детектирующих по этому критерию первые признаки появления локального сна.

Локальное бодрствование и проблемы обеспечения полноценного висцерального здоровья

Очевидно, что локальный сон и локальное бодрствование — это два неразрывно связанных и всегда идущих параллельно процесса. Действительно, если развивается локальный сон и часть корковых зон выключается из обслуживания поведения, можно сказать, что организм продолжает активность в состоянии локального бодрствования. Состояние локального бодрствования может быть длительным и хроническим у короткоспящих людей. И если первоначально это может не отражаться на поведении, несмотря на неизбежный при этом локальный сон, то, безусловно, начнет отрицательно сказываться на работе висцеральных систем. Эффективное управление висцеральным статусом организма, учитывая сложности решаемых при этом задач, всегда требует участия всех корковых зон головного мозга. Выключение части коры из этого процесса обязательно даст о себе знать. Распространенное в последнее время увлечение так называемыми осознанными сновидениями — это просто искусственное поддержание состояния локального бодрствования и выключение части корковых зон из полноценного процесса поддержания жизнедеятельности висцеральных органов. Современное знание о механизмах сна позволяет уверенно говорить о большой опасности подобных проявлений для здоровья организма. И следует подчеркнуть, что это особенно важно для здоровья женского организма, висцеральная организация которого намного сложнее мужского, и недостаточность полноценного сна может сказываться не только на здоровье самого организма, но и на жизнеспособности потомства.

Другим состоянием, проявляющим черты локального бодрствования или локального сна, можно считать инерцию сна. Мы не будем разбирать в статье это достаточно хорошо известное явление, поскольку оно было детально представлено в недавнем обзоре [27].

Методические аспекты электрофизиологических исследований локального сна

В электрофизиологических исследованиях локального сна важно быть уверенным в том, что источник регистрируемого сигнала находится вблизи от используемых электродов. Этой проблемой обычно не возникает при записи импульсной активности одиночных нейронов. Однако к результатам, полученным при использовании ЭЭГ или LFP,

даже при регистрации микроэлектродом, но с использованием удаленного референтного электрода, необходимо относиться с большой осторожностью. До настоящего времени распространено заблуждение, что уменьшение размера регистрирующего электрода увеличивает локальность отведения электрического сигнала. Часто считают, что при внутрикорковой регистрации медленных потенциалов микроэлектродом относительно отставленного референтного электрода отводимый сигнал генерируется непосредственно вблизи микроэлектрода. Однако это глубоко ошибочное мнение. Этот вопрос недавно был детально разобран [28]. Размер электрода не улучшает локальности отведения. Регистрируемые таким методом «локальные медленные потенциалы» — это просто интракортикальная ЭЭГ. В этих сигналах могут отражаться наряду с процессами вблизи микроэлектрода и процессы, происходящие вблизи референтного электрода, а также в объеме головного мозга между референтным электродом и микроэлектродом, что может существенно исказить оценку локальности того или иного явления.

В последние годы для эффективного решения проблемы локальности отведения при регистрации импульсной активности нейронов и локальной медленной активности головного мозга мы стали использовать отведение от двух параллельно перемещаемых микроэлектродов с расстоянием между их кончиками около 300 мкм. Такой способ отведения увеличивает количество одновременно регистрируемых нейронов и дает возможность получить действительно локальное отведение медленной электрической активности. Конечно, надо иметь в виду, что если оба кончика микроэлектродов попадут одновременно на одну и ту же эквипотенциальную поверхность вокруг активного диполя, они не будут регистрировать никакого сигнала. Однако такое явление маловероятно, а уверенность, что источник регистрируемого сигнала при таком отведении всегда находится непосредственно рядом с кон-

чиками микроэлектродов, перекрывает этот недостаток. Были опасения, что при столь малом расстоянии между кончиками микроэлектродов при биполярном отведении просто не будет регистрироваться какой-либо сигнал. Но реальность оказалась контринтуитивной. Амплитуда регистрируемого таким образом сигнала (локальная ЭЭГ) существенно превышает амплитуду традиционно регистрируемой ЭЭГ даже при эпидуральном расположении макроэлектродов. Это хорошо видно при сравнении амплитуды сигналов, регистрируемых на каналах ЭЭГ, и локальных медленных потенциалов (LFP) на рисунке.

Заключение

В заключение отметим, что в последнее время в экспериментальной сомнологии все чаще начинают проводить исследования на крысах и мышах. У мышей количество функциональных корковых зон мозга за пределами первичных представительств минимально. Следовательно, и возможностей для развития реального локального сна на фоне какого-либо поведения остается гораздо меньше. Но это еще не все. Законы распространения электрического тока в объемном проводнике одинаковы для любых размеров головного мозга. А вот размеры отдельных корковых зон у мелких животных гораздо меньше. Таким образом, относительная пространственная разрешающая способность электрофизиологических методик при работе с мелкими животными тоже неминуемо будет намного хуже. Это обстоятельство также нужно иметь в виду при любых исследованиях локальных аспектов сна.

Работа частично поддержана грантами РФФИ 19-04-00215 и 20-013-00176.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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>
2. Fernandez LM, Vantomme G, Osorio-Forero A, Cardis R, Béard E, Lüthi A. Thalamic reticular control of local sleep in mouse sensory cortex. *Elife*. 2018;7:e39111. <https://doi.org/10.7554/eLife.39111>
3. Krueger JM, Nguyen JT, Dykstra-Aiello CJ, Taishi P. Local sleep. *Sleep Med Rev*. 2018;43:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.10.001>
4. Research Topic. *Local Aspects of Sleep and Wakefulness*. Frontiers; 2020. Accessed August 20, 2020. <https://www.frontiersin.org/research-topics/8460/local-aspects-of-sleep-and-wakefulness#articles>
5. Пигарев И.Н. Новая зрительная зона на нижней стенке крестовидной борозды мозга кошек. *Нейрофизиология*. 1984;16(6):766–773. Pigarev IN. New visual area on the lower bank of the cruciate sulcus. *Neurophysiologia*. 1984;16(6):766–773. (In Russ.).
6. Pigarev IN, Nothdurft H-Ch, Kastner S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport*. 1997;8:2557–2560.
7. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Долгий и трудный путь к пониманию назначения сна. Этап до эпохи появления электрофизиологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4-2):91–97.
8. Рожанский Н.А. *Материалы к физиологии сна*. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1954. Rozjanskiy NA. *Materials to sleep physiology*. M.: Gos. Isd-vo med. lit-ry; 1954. (In Russ.).
9. Павлов И.П. Материалы к физиологии сна (совместно с д-ром Л.Н. Вознесенским). В кн.: Павлов И.П. *Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных*. М.: Наука; 1973. Pavlov IP. Materials to sleep physiology (together with Dr. L.N. Voznesenskiy). In: Pavlov I.P. *Dvadcatiletnyi opit ob'ektivnogo isuchenia vissshey nervnoy deyatel'nosty (poivedenia)ivotnih*. M.: Nauka; 1973. (In Russ.).
10. 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.).
11. Pigarev IN. Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep. *Neuroscience*. 1994;62:1237–1243.
12. Pigarev IN, Almirall H, Pigareva ML, Bautista V, Sánchez-Bahillo A, Barcia C, Herrero MT. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep: study in monkeys. *Acta Neurobiol Exp*. 2016;66:69–73.

13. Pigarev IN, Bagaev VA, Levichkina EV, Fedorov GO, Busigina II. Cortical visual areas process intestinal information during slow-wave sleep. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:268–275.e169. <https://doi.org/10.1111/nmo.12052>
14. Pigarev IN, Pigareva ML. Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:75. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00075>
15. Ониани Т.Н., Коридзе М.Г., Кавказидзе М.Г., Гветадзе Л.Б. *Динамика возбудимости различных структур мозга в разные фазы цикла бодрствование—сон.* В сб.: Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование—сон. Под ред. Ониани Т.Н. Тбилиси: Мецниереба; 1974. Oniani TN, Koridze MG, Kavkasidze MG, Gvetadze LB. *The dynamics in excitability of various brain structures during different phases of wakefulness—sleep cycle.* In: *Neirofiziolgia Emotsii i Tsikla Bodrstvovanie-Son*, ed Oniani T.N. Tbilisi: Metsniereba; 1974. (In Russ.).
16. Krueger JM, Obál F. A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res.* 1993;2:63–69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1993.tb00064.x>
17. Kattler H, Dijk DJ, Borbély AA. Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep EEG in humans. *J Sleep Res.* 1994;3:159–3164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00123.x>
18. Rector DM, Topchiy IA, Carter KM, Rojas MJ. Local functional state differences between rat cortical columns. *Brain Res.* 2005;1047:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.002>
19. Huber R., Ghilardi MF, Massimini M, Ferrarelli F, Riedner BA, Petersen MJ, Tononi G. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci.* 2006;9(9):1169–1176. <https://doi.org/10.1038/nn1758>
20. Werth E, Achermann P, Borbély AA. Brain topography of the human sleep EEG: antero-posterior shifts of spectral power. *Neuroreport.* 1996;8:123–127. <https://doi.org/10.1097/00001756-199612200-00025>
21. Werth E, Achermann P, Borbély AA. Fronto-occipital EEG power gradients on human sleep. *J Sleep Res.* 1997;6:102–112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.d01-36.x>
22. Ferrara M, De Gennaro L. Going local: insights from EEG and stereo- EEG studies of the human sleep-wake cycle. *Curr Top Med Chem.* 2011;11:2423–2437. <https://doi.org/10.2174/156802611797470268>
23. Pigarev IN, Pigareva ML. Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Front Neurosci.* 2014;8:75. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00075>
24. 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. *Неврология и психиатрия (Спецвыпуск «Сон и его расстройства»).* 2014;22:6–14. Pigarev IN, Pigareva ML. Asynchronous development of sleep as probable reason of reduction of cognitive functions and pathological conditions connected with sleep—wakefulness cycle. *Effectivnaia Pharmacoterapia. Nevrologia i Psihiatria (Spec. vipusk «Son i ego rasstroystva»).* 2014;22:6–14. (In Russ.).
25. Andriillon Th, Windt J, Silk T, Drummond SPA, Bellgrove MA, Tsuchiya N. Does the Mind Wander When the Brain Takes a Break? Local Sleep in Wakefulness, Attentional Lapses and Mind-Wandering. *Front Neurosci.* 2019;13:949. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00949>
26. D'Ambrosio S, Castelnovo A, Guglielmi O, Nobili L, Sarass S, Garbarino S. Sleepiness as a Local Phenomenon. *Front Neurosci.* 2019;13:1086. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01086>
27. Руткова Е.М. Инерция сна. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия (Спецвыпуск. «Сон и его расстройства-4»).* 2016;19:16–23. Rutskova EM. Sleep Inertia. *Effectivnaya Pharmacoterapia. Nevrologia i Psihiatria (Spec. vipusk «Son i ego rasstroystva-4»).* 2016;19:16–23. (In Russ.).
28. Herreras O. Local Field Potentials: Myths and Misunderstandings. *Frontiers in Neural Circuits.* 2016;10(101):1–16. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00101>

Поступила 18.03.2020

Received 18.03.2020

Принята к печати 09.07.2020

Accepted 09.07.2020

Памяти Льва Иосифовича Сумского (08.09.1944—09.04.2020)

© А.Ю.МИХАЙЛОВ

Как цитировать:

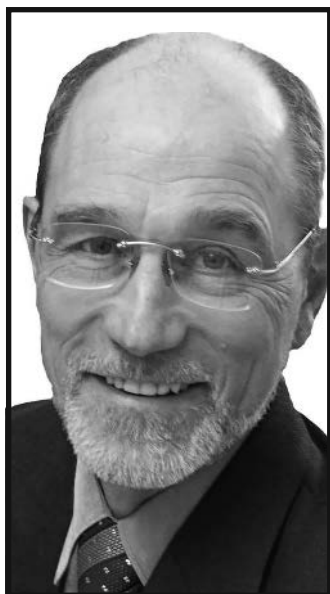
Михайлов А.Ю. Памяти Л.И. Сумского. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):98–99.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012009298>

In memory of L.I. Sumsky (08.09.1944—09.04.2020)

© A.YU. MIKHAILOV

To cite this article:

Mikhailov AYU.. In memory of L.I. Sumsky. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9 вып 2):98–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009298>



На 76-м году жизни скончался главный научный сотрудник отделения ультразвуковых и функциональных методов исследований НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, доктор медицинских наук, профессор Лев Иосифович Сумский.

Более 45 лет своей научно-практической деятельности Лев Иосифович посвятил наукам нейрофизиологии и сомнологии. Область его научных интересов была сконцентрирована на общетеоретических представлениях о нейрофизиологических механизмах работы головного мозга, в частности о механизмах поддержания необходимого уровня бодрствования и сознания; ночного сна, развития эпилепсии.

Лев Иосифович родился 8 сентября 1944 г. в Москве. В 1968 г. он окончил 1-й Московский медицинский инсти-

тут им. И.М. Сеченова. Начатую еще в студенческие годы научную деятельность он продолжил с 1968 г. в Лаборатории по изучению нервных и гуморальных регуляций, основанной академиком АМН СССР Н.И. Гращенковым, в которой зарождалась отечественная сомнология. В этой лаборатории под руководством известных ученых А.М. Вейна и Л.П. Латаша Лев Иосифович вместе с Н.Н. Яхно и В.С. Ротенбергом впервые в СССР проводил непрерывные полиграфические записи ночного сна у здоровых испытуемых и пациентов. Одновременно он работал в отделе клинической физиологии 1-го ММИ им. И.М. Сеченова. Итогом этой деятельности стала защита в 1971 г. кандидатской диссертации на тему «Роль лимбической системы в физиологических механизмах ночного сна человека».

На протяжении последующих 47 лет Л.И. Сумский трудился в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, пройдя путь от должности младшего научного сотрудника отделения неотложной нейрохирургии до руководителя лаборатории клинической физиологии. В этой лаборатории Лев Иосифович организовал нейрофизиологическую группу и обучил ее сотрудников регистрации вызванных потенциалов мозга и полисомнографии.

В 1986 г. Л.И. Сумский защитил докторскую диссертацию на тему «Нейрофизиологические механизмы церебральной комы». В этой работе на основе данных ночного полиграфического исследования больных в коматозном состоянии вследствие черепно-мозговой травмы и нарушения мозгового кровообращения он выявил существенные отличия естественного сна от пониженной реактивности при коме.

Лев Иосифович руководил направлением клинической ординатуры по специальности «Функциональная диагностика», преподавал основы клинической нейрофизиологии, читал курс лекций по сомнологии. Под его руководством выполнялись работы, посвященные изучению структуры ночного сна при нарушении кровоснабжения в бассейне внутренней сонной артерии, локализации источников сон-

ных веретен у здоровых испытуемых и веретенообразной активности у больных в коме, вопросам локального сна.

В 90-х годах прошлого века он основал и длительное время возглавлял Ассоциацию клинических нейрофизиологов и электроэнцефалографистов. Будучи председателем комиссии по физиологическим приборам и аппаратам Комитета по новой медицинской технике Министерства здравоохранения РФ, он активно способствовал внедрению нового медицинского оборудования в отечественное здравоохранение.

Лев Иосифович прожил яркую и насыщенную жизнь ученого и практика, всегда занимал активную жизненную позицию, его отличали глубокая человечность, доброта, душевность, подлинная интеллигентность, высокий профессионализм, жизнелюбие и неиссякаемый оптимизм.

Редколлегия журнала выражает глубокие и искренние соболезнования семье Льва Иосифовича, его коллегам, друзьям, ученикам.

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. 29 журналов, 500 000 экземпляров в год, 16 журналов — в базе Scopus, 16 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!



Ночные кошмары

Агрессия

Утомляемость

Замкнутость

Нервозность

Тревога

Не вызывает
привыкания
и сонливости!

- Способствует снижению тревожности
- Помогает засыпанию



Рег. уд. ЛСР-006558/09

Меньше стресса
с Гомеостресом!



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

ВОЗМОЖНОСТИ БИОРЕГУЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ В НЕВРОЛОГИИ

Нервохель®¹:

- Применяется для коррекций нарушений сна
- Способствует облегчению невротоподобных состояний в климактерическом периоде
- Подходит для детей с 3 лет

Валерианахель®²:

- Обладает седативным действием при неврозах и состояниях повышенной нервной возбудимости
- Может применяться при астении
- Подходит для детей с 6 лет



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Нервохель®, РУ: П N012837/01 от 24.12.2008.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Валерианахель®, РУ: П N013341/01 от 08.02.2008.

RU-MED.HCP.Nerv.04.25092020

Рег. Номера и дата: П N012837/01 от 24.12.2008, П N013341/01 от 08.02.2008.

ООО "Хеель Рус",

125040, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 15, стр.12,
этаж 3, помещение IV, комнаты №2-4, тел. +7 (495) 937-78-25.

www.heel-russia.ru

-Heel
Healthcare designed by nature

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ