

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

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121



4'2021

Выпуск 2

Расстройства сна

МЕДИА  СФЕРА

СОННОВАН®

МЕЛАТОНИН



Регулятор сна и бодрствования*

Легко уснуть. Легко проснуться!

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



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН

www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687

Спрашивайте в аптеках
и на интернет-площадках

здравсити



СБЕР
ЕАПТЕКА

Ютека

apteka.ru

*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

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

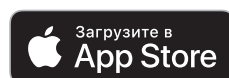
Журнал представлен в следующих
международных базах данных:
**РИНЦ (Российский индекс научного
цитирования), Web of Science (Russian Science
Citation Index — RSCI), PubMed/Medline, Index
Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/
EMBASE, Google Scholar.**

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

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

Адрес редакции:
115522 Москва,
Каширское шоссе, д.34.
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



Подписной индекс по каталогу «Почты России»
ПМ009

Подписано в печать 02.06.2021
Формат 60×90 1/8; тираж 4000 экз.
Усл.печ.л. 15. Заказ №3168
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 121

Выпуск 2. Расстройства сна

4'2021

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 В.Н. Краснов, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора М.Ю. Мартынов, член-корр. 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
Е.А. Катунина, д.м.н., проф.
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.
М.М. Одинак, член-корр. РАН
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)
С.В. Иванов (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)
Э. Перукка (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. Шмирик (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 115522,
Kashirskoye shosse, 34
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

KORSAKOV JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Vol. 121

Issue 2. Sleep disorders

4'2021

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 Krasnov V.N., Dr.Sci., Prof.
Deputy editor-in-chief Martynov M.Yu., corresponding 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
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.
Karlova V.A., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences
Katunina E.A., Dr.Sci., Prof.
Kekelidze Z.I., corresponding member
of the Russian Academy of Sciences

Kinkulskina 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
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.
Odinak M.M., corresponding member of
the Russian Academy of Sciences
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.
Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.
Scoromets 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	Maksimova M.Yu., Moscow, Russia
Bokhan N.A., Tomsk, Russia	Milovanova O.A., Moscow, Russia
Brainin M., Krems, Austria	Mukhin K.Yu., Moscow, Russia
Brusov O.S., Moscow, Russia	Novikova L.B., Ufa, Russia
Vozniuk I.A., Saint-Petersburg, Russia	Perucca E., Pavia, Italy
Gafurov B.G., Tashkent, Uzbekistan	Prokopenko S.V., Krasnoyarsk, Russia
Govorin N.V., Chita, Russia	Pyatnitsky N.Yu., Moscow, Russia
Evtushenko S.K., Donetsk, Ukraine	Sivolap Yu.P., Moscow, Russia
Zavadenko N.N., Moscow, Russia	Toole J., Winston-Salem, NC, USA
Ivanov S.V., Moscow, Russia	Tunyan Yu.S., Yerevan, Armenia
Kalvach P., Praga, Czech Republic	Khasanova D.R., Kazan, Russia
Karakulova Yu.V., Perm, Russia	Chazot G., Lyon, France
Kozyavkin V.I., L'viv, Ukraine	Shimrigk K., Homburg, Germany
Kostyuk G.P., Moscow, Russia	Shmirev V.I., Moscow, Russia
Lebedeva A.V., 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).



Полуэктов М.Г.

Вакцинация и сон 5

ФИЗИОЛОГИЯ СНА*Гузев М.А., Курмазов Н.С., Симонова В.В., Пастухов Ю.Ф., Екимов И.В.*

Создание модели хронического недосыпания для трансляционных исследований 6

Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Дорохов В.Б.

Сон и нейрофизиологические корреляты активации сознания при пробуждении 14

Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Коломейчук С.Н., Банщикова Т.Н.

Пищевое поведение, самооценка сна и особенности эмоциональной сферы личности у студентов крайних хронотипов 19

Рассказова Е.И.

Психологические факторы, связанные с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции (COVID-19): роль тревоги, благополучия, автономии и совладания 24

*Бакаева З.В., Шумов Д.Е., Якунина Е.Б., Старшинов Ю.П., Свешников Д.С., Торшин В.И.,**Дорохов В.Б., Карпов В.И.*

Влияние музыки с эффектом бинауральных биений на параметры сердечного ритма человека в процессе дневного сна 31

РАССТРОЙСТВА СНА*Завалко И.М.*

Возможности повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии 36

Пчелина П.В., Полуэктов М.Г.

К вопросу о первичности и вторичности инсомнических расстройств 41

Самушина М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Бершвили Т.З., Чорбинская С.А., Иванникова Е.И.

Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 49

Калашникова Т.П., Анисимов Г.В.

Особенности организации сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности 55

Полуэктов М.Г.

Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике 61

Колоколов О.В., Салина Е.А., Юдина В.В., Шутьдяков А.А., Руннова А.Е.

Инфекции, пандемии и нарушения сна 68

МЕДИЦИНА СНА*Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г.*

Периодические движения конечностей во сне и клиничко-морфологические проявления церебральной микроангиопатии 75

Фильченко И.А., Коростовцева Л.С., Терещенко Н.М., Цед А.Н., Свиричев Ю.В.

Субъективные нарушения сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом на фоне хронической болезни почек С5д стадии 80

Романова Т.В.

Нарушения сна у больных миастенией гравис 92

Захаров А.В., Калинин В.А., Хивинцева Е.В.

Нарушение сна при синуклеинопатиях 98

*Мадаева И.М., Протопопова Н.В., Сахьянова Н.Л., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б.,**Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.*

Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода 103

Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром обструктивного апноэ сна: возрастные аспекты коморбидности 110

ИСТОРИЯ СОМНОЛОГИИ*Головатюк А.О., Полуэктов М.Г.*

XII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии» 116

Ответственный за выпуск номера доц. М.Г. Полуэктов

<i>Poluektov M.G.</i> Vaccination and sleep	5
--	---

SLEEP PHYSIOLOGY

<i>Guzev M.A., Kurmazov N.S., Simonova V.V., Pastukhov Yu.F., Ekimova I.V.</i> Modeling of chronic sleep restriction for translational studies	6
<i>Cheremushkin E.A., Petrenko N.E., Dorokhov V.B.</i> Sleep and neurophysiological correlates of consciousness activation upon awakening	14
<i>Budkevich R.O., Budkevich E.V., Kolomeichuk S.N., Bانشchikova T.N.</i> Eating behavior, sleep self-assessment and personality traits of students with extreme chronotypes	19
<i>Rasskazova E.I.</i> Psychological factors of sleep and daytime complaints during the COVID-19 Lockdown: the role of anxiety, well-being, autonomy, and coping	24
<i>Bakaeva Z.V., Shumov D.E., Yakunina E.B., Starshinov Yu.P., Sveshnikov D.S., Torshin V.I., Dorokhov V.B., Karpov V.I.</i> The effect of music embedded with binaural beats on heart rate parameters during nap	31

SLEEP DISORDERS

<i>Zavalko I.M.</i> Options to enhance the efficacy of cognitive-behavior therapy of insomnia	36
<i>Pchelina P.V., Poluektov M.G.</i> On the question of a primary and secondary origin of insomnia	41
<i>Samushiya M.A., Kryzhanovsky S.M., Ragimova A.A., Berishvili T.Z., Chorbinskaya S.A., Ivannikova E.I.</i> COVID-19 effect on mental health and sleep disorders	49
<i>Kalashnikova T.P., Anisimov G.V.</i> Features of the organization of sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder	55
<i>Poluektov M.G.</i> The use of psychotropic medications for chronic insomnia in clinical practice	61
<i>Kolokolov O.V., Salina E.A., Yudina V.V., Shuldyakov A.A., Runnova A.E.</i> Infections, pandemics and sleep disorders	68

SLEEP MEDICINE

<i>Spektor E.D., Poluektov M.G.</i> Periodic limb movements in sleep and clinicomorphological features of cerebral small vessel disease	75
<i>Filchenko I.A., Korostovtseva L.S., Tereshchenko N.M., Tsed A.N., Sviryaev Yu.V.</i> Self-reported sleep and wake disorders in patients with osteoarthritis and end-stage renal disease	80
<i>Romanova T.V.</i> Sleep disorders in patients with myasthenia gravis	92
<i>Zakharov A.V., Kalinin V.A., Khivintseva E.V.</i> Sleep disorders in synucleinopathy	98
<i>Madaeva I.M., Protopopova N.V., Sakhyanova N.L., Berdina O.N., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.</i> Sleep apnea syndrome, pregnancy and fetal condition	103
<i>Berdina O.N., Madaeva I.M., Rychkova L.V.</i> Novel coronavirus disease (COVID-19) and obstructive sleep apnea: age aspects of comorbidity	110

HISTORY OF SOMNOLOGY

<i>Golovatyuk A.O., Poluektov M.G.</i> XII All-Russian scientific and practice conference «Modern problems of somnology»	116
---	-----

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Вакцинация и сон

М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Информация об авторе:

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

Автор, ответственный за переписку: Полуэкт Михаил Гурьевич — e-mail: polouekt@mail.ru

Как цитировать:

Полуэкт М.Г. Вакцинация и сон. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):5.

<https://doi.org/10.17116/jnevro20211210425>

Vaccination and sleep

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>

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

To cite this article:

Poluektov M.G. Vaccination and sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210425>

Охватившая в настоящее время весь мир пандемия новой коронавирусной инфекции стала источником новых вызовов для медицины и всего человеческого сообщества. В частности, остро встал вопрос о повсеместном проведении массовых вакцинаций и повышении их эффективности. В связи с этим внимание исследователей привлекает вклад сна в состояние врожденного и приобретенного иммунитета. Было показано, что нехватка сна значительно повышает риск заболевания аденовирусной инфекцией здоровых молодых людей. Так, люди, спавшие 5–6 часов, заболевали вирусной инфекцией в 4 раза чаще по сравнению с теми, кто спал 7 часов и более. В нескольких исследованиях изучалось влияние частичной депривации сна на эффективность вакцинации. У испытуемых, придерживавшихся нормального, 7–8-часового графика сна, титр антител к вирусу гриппа H1N1 оказался в 2,5 раза выше, чем у спавших 4 ч. В исследованиях с использованием полисомнографии было продемонстрировано, что отсутствие сна ночью сразу после иммунизации против вируса гепатита А понижает показатели как гуморального, так и клеточного иммунитета. Следовательно, необходимость улучшения качества сна в общей популяции получает еще и эпидемиологическое обоснование.

Отражением текущих вызовов стали представленные в этом выпуске журнала результаты изучения сна и состояния психической сферы в условиях заболевания и изоляции (М.А. Самушия, Москва) и (Е.И. Рассказова, Москва),

а также аспектов коморбидности новой коронавирусной инфекции и синдрома обструктивного апноэ сна (И.М. Мадаева, Иркутск). В номере нашли отражение сообщения, посвященные вопросам клинической значимости синдрома периодических движений конечностей (Е.Д. Спектор, Москва), и нарушений сна при хронической болезни почек (И.А. Фильченко, Санкт-Петербург). Изучению регуляции сна и биологических ритмов посвящены работы М.А. Гусева из Санкт-Петербурга, Е.А. Черемушкина, З.В. Бакаевой из Москвы, Р.О. Будкевича из Ставрополя.

Вопросы клинической сомнологии освещены в работе по когнитивно-поведенческой терапии и фармакотерапии инсомнии (И.М. Завалко, М.Г. Полуэкт, Москва). Обсуждается роль первичных и вторичных факторов в генезе этого распространенного расстройства сна (П.В. Пчелина, Москва). В разделе «Медицина сна» представлены статьи по нарушениям сна при беременности (И.М. Мадаева, Иркутск), синуклеинопатиях (А.В. Захаров, Самара), миастении гравис (Т.В. Романова, Самара), инфекционных заболеваниях (О.В. Колоколов, Саратов).

В исторической части выпуска представлен обзор проходившей в ноябре 2020 г. очередной конференции по вопросам сна.

Надеемся, что ознакомление с этим выпуском позволит вам, дорогие читатели, и вашим пациентам улучшить качество сна, повысив таким образом эффективность противоэпидемических мероприятий!

Создание модели хронического недосыпания для трансляционных исследований

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

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

Резюме

Цель исследования. Создать модель хронического недосыпания у крыс с применением полифазного режима депривации сна методом качающейся платформы и определить, характерно ли для этой модели нарушение гомеостатических механизмов сна.

Материал и методы. У крыс популяции Вистар (7–8 мес) хронический недостаток сна вызывался 5-дневным циклическим режимом ограничения сна (ОС): 3 ч депривации сна и 1 ч покоя непрерывно в течение суток. Телеметрическую регистрацию полисомнографических данных проводили в течение 24 ч до начала ОС (контроль), на 1, 3 и 5-й дни ОС и в течение 2 сут после окончания ОС (восстановительный период).

Результаты и заключение. В течение всего периода ОС общее время медленноволнового сна (МВС) сократилось на 61%, а парадоксального сна (ПС) — на 55% от исходного уровня. В 1-е сутки восстановления общее время МВС увеличивалось преимущественно в активную фазу суток, а ПС — в активную и неактивную фазы суток; за сутки компенсаторная отдача МВС не превышала исходного уровня, а ПС увеличивалась на 30%. При этом отмечалось увеличение бета- и сигма-ритмов на электроэнцефалограмме в этих состояниях преимущественно в светлое время суток. Потеря глубокого МВС усиливалась по ходу ОС от 1-го дня (50%) к 5-му (75%), и его уровень оставался ниже контрольного на 15–20% в течение 2 сут восстановления после окончания процедуры ОС. Это может свидетельствовать о долговременном нарушении гомеостатической регуляции МВС после 5 дней ограничения сна. В активное время суток восстановительного периода отмечены признаки нарушения циркадианного ритма, на что указывает снижение времени бодрствования одновременно с увеличением представленности МВС. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о нарушении гомеостатических механизмов, направленных на компенсацию потерянного МВС при хроническом недосыпании.

Ключевые слова: хронический недостаток сна, гомеостазис сна, глубокий сон, циркадианые ритмы.

Информация об авторах:

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

Курмазов Н.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7212-6903>

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

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

Екимова И.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4989-0086>

Автор, ответственный за переписку: Гузев Михаил Андреевич — e-mail: miguz85@mail.ru

Как цитировать:

Гузев М.А., Курмазов Н.С., Симонова В.В., Пастухов Ю.Ф., Екимова И.В. Создание модели хронического недосыпания для трансляционных исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):6–13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210426>

Modeling of chronic sleep restriction for translational studies

© М.А. GUZEEV, N.S. KURMAZOV, V.V. SIMONOVA, YU.F. PASTUKHOV, I.V. EKIMOVA

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

Objective. To develop of a chronic sleep restriction model in rats by repeated sleep deprivation using an orbital shaker and to determine whether this model leads to disturbances in sleep homeostatic mechanisms.

Material and methods. Male Wistar rats (7–8 months old) underwent sleep restriction for five consecutive days: 3 h of sleep deprivation and 1 h of sleep opportunity repeating throughout each day. Polysomnograms were recorded telemetrically throughout the day before sleep restriction (baseline), on the 1st, 3rd, 5th day of sleep restriction and 2 days after the end of sleep restriction (recovery period).

Results. During the period of sleep restriction, the total amount of slow-wave sleep (SWS) and rapid eye movement (REM) sleep decreased by 61% and 55%, respectively, compared to baseline. On the first day of recovery, amount of SWS increased mainly in the dark (active) phase of the day, while REM sleep increased in both light and dark phases; there was no marked rebound of daily SWS amount, while REM sleep increased by 30% from baseline. On the first day of recovery, an elevation of EEG beta and sigma power in sleep states was observed mainly in the light phase of the day. The loss of deep SWS throughout the sleep restriction period increased from 50% on 1st day to 75% on 5th day. The level of deep SWS remained below the baseline by 15–20% on the two subsequent days of recovery. The findings suggest that homeostatic mechanisms of SWS are persistently impaired after 5-day chronic sleep restriction. Besides, a decline of wakefulness accompanied by an increase of SWS in the active phase of the recovery period indicates a disruption in circadian rhythm.

Conclusion. The proposed model leads to the disruption of sleep homeostatic mechanisms, which, in turn, impede compensation of SWS loss caused by chronic insufficient sleep.

Keywords: chronic sleep restriction, sleep homeostasis, deep sleep, circadian rhythm.

Information about the authors:

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

Kurmazov N.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7212-6903>

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

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

Ekimova I.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4989-0086>

Corresponding author: Guzeev M.A. — e-mail: miguz85@mail.ru

To cite this article:

Guzeev MA, Kurmazov NS, Simonova VV, Pastukhov YuF, Ekimova IV. Modeling of chronic sleep restriction for translational studies.

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(4 vyp 2):6–13.

(In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210426>

Хронический недостаток сна широко распространен в современном обществе, и за последние 100 лет средняя продолжительность сна сократилась у всего человечества с 8 до 6 ч, а в некоторых случаях до 5 ч и менее [1]. Причины этого очень разнообразны — от экстремальных рабочих графиков, до добровольного ограничения сна без видимых социальных причин [2]. Ранее считалось, что хронический недостаток сна можно компенсировать увеличенным временем сна в выходные дни или воспользоваться режимом полифазного сна. Однако эпидемиологические и экспериментальные исследования с участием добровольцев показывают, что недостаточный ежедневный сон приводит к нарушению когнитивных функций и эмоционального поведения [1, 3], повышает риск развития сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [4–6], сахарного диабета 2-го типа, ожирения [5, 7, 8]. Причины этих нарушений недостаточно изучены.

Во всем мире для борьбы с социально значимыми мультифакториальными заболеваниями развиваются принципы трансляционной медицины, которые направлены на выяснение генной природы и этиологии этих заболеваний. В последнее десятилетие в этом направлении особое внимание уделяется выяснению роли нарушений сна и последствий хронического недосыпания в развитии социально значимых болезней. Активно ведется поиск путей для улучшения качества сна фармакологическими или другими способами, позволяющими снизить риск возникновения когнитивного дефицита, депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Проведение таких исследований с участием человека ограничено из-за угрозы здоровью. Создание адекватных моделей хронического недосыпания на животных позволит ускорить решение этой важной задачи.

Однако такие модели имеют ряд существенных ограничений. Во-первых, в отличие от человека пролонгирование бодрствования у животных вынужденно и поддерживается изменением условий их содержания (колесо или беговая дорожка, побуждающее животное к движению [9–13], диск над водой [14]), что может вызывать дополнительные изменения, не связанные со сном, такие как повышенная локомоторная активность и стресс. Люди в большинстве случаев поддерживают бодрствование добровольно и не испытывают от этого дополнительного дискомфорта, связанного с условиями окружающей среды [15].

Другой проблемой сопоставления результатов, полученных у грызунов и с участием человека, являются различия в организации цикла сон—бодрствование. У людей хроническое недосыпание рассматривается, как правило, на фоне ежесуточного ограничения сна до 4–6 ч в ночное время [3, 16]. Применение аналогичного режима у грызунов широко распространено в исследованиях [9, 10, 12, 13], но может быть неправомерно, так как у этих животных наблюдается полифазный суточный ритм, а длительность естественного цикла сна обычно колеблется от 20 мин до 2 ч и рассматривается как один из примеров универсального окологлобального ритма, характерного для всех живых систем разного уровня организации [17]. Вероятной основой периодики сна, дыхания, сердечных сокращений, пищеварения, активности многих других интегративных функций клеточных и молекулярных систем может быть окологлобальный ритм синтеза белка. По этой причине модели недосыпания у грызунов с полифазным режимом ограничения сна [11], имитирующие ультрадианные ритмы сна, являются предпочтительными при исследовании грызунов и их сопоставлении с данными у других гомеотермов и человека. Кроме того, при полифазном режиме ограничения сна есть возможность анализировать гомеостатические механизмы сна и циркадианную динамику цикла сон—бодрствование. В предыдущих исследованиях мы показывали, что метод качающейся платформы эффективен для краткосрочной тотальной депривации сна у крыс (6 ч) [18]. В восстановительный период в ответ на дефицит сна наблюдается характерная для других типов депривации компенсаторная реакция в виде «отдачи сна», связанная с увеличением как времени, так и интенсивности сна. Этот метод при повторном предъявлении не вызывает признаков адаптации к условиям депривации сна и увеличения локомоторной активности.

Цель данной работы — создать модель хронического недосыпания у крыс с применением полифазного режима депривации сна методом качающейся платформы и определить, характерно ли для этой модели нарушение гомеостатических механизмов сна.

Материал и методы

Исследование проведено на 7 крысах-самцах популяции Вистар в возрасте 7–8 мес, массой тела 350–450 г. Жи-

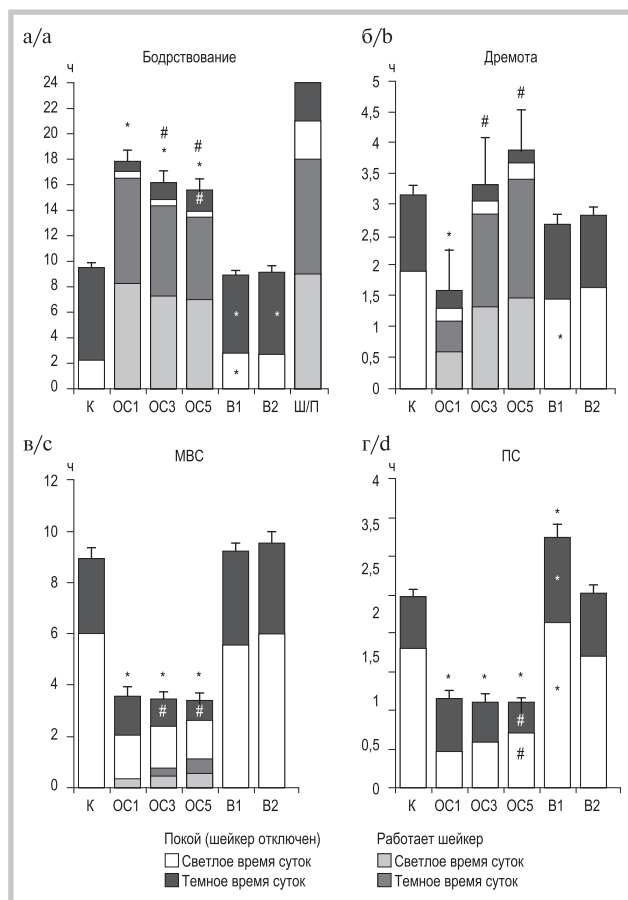


Рис. 2. Общее время разных состояний в часах.

а — общее время бодрствования; б — общее время дремоты; в — общее время МВС; г — общее время ПС. Записи ПСГ в контрольные сутки до ограничения сна (К); OC1, OC3, OC5 и B1, B2. Общее время депривации и покоя (Ш/П) схематично показано на рис. 2: а * — $p < 0,05$ отличие от контроля (критерий Даннета). Знаки над колонкой — отличие за 24 ч; знаки внутри колонок — отличие за 12 ч соответствующего времени суток; # — $p < 0,05$ отличие от OC1 (критерий Тьюки). Знаки над колонкой — отличие за 24 ч; знаки внутри колонок — отличие за 3 ч покоя соответствующего времени суток.

Fig. 2. Total time in hours of wakefulness (a), drowsiness (b), slow-wave sleep (MBC) (c) and rapid eye movement sleep (ПС) (d).

Baseline day (K); 1-st, 3-rd, 5-th days of sleep restriction (OC1, OC3, OC5); 1-st, 2-nd days of recovery (B1, B2). Total time of sleep deprivation and sleep opportunity periods (Ш/П) shown in figure (a). * — $p < 0,05$ statistical significance to K (Dunnet test). Symbols above the bar — comparison for 24-h intervals; symbols within the bar — comparison for 12-h intervals of the corresponding time of day; # — $p < 0,05$ statistical significance to OC1 (Tukey test). Symbols above the bar — comparison for 24-h intervals; symbols within the bar — comparison for 3-h intervals of the corresponding time of day.

ляло 45% от исходного уровня. Общее время дремоты незначительно менялось в период ОС, снижение наблюдалось только в OC1 (см. рис. 2, б).

Таким образом, общее время потери МВС за весь период ОС составило 61%, а общее время потери ПС — 55% по сравнению с исходным контрольным уровнем. После окончания процедуры ОС в восстановительный период не наблюдалось компенсаторного увеличения времени МВС за сутки, однако в темное (активное) время суток представленность МВС возрастала (см. рис. 2, в). Вместе с тем время бодрствования в темное время суток снижалось, а в светлое — увеличивалось (см. рис. 2, а). Эти изменения частично сохранялись и в B1. При анализе ПС выяс-

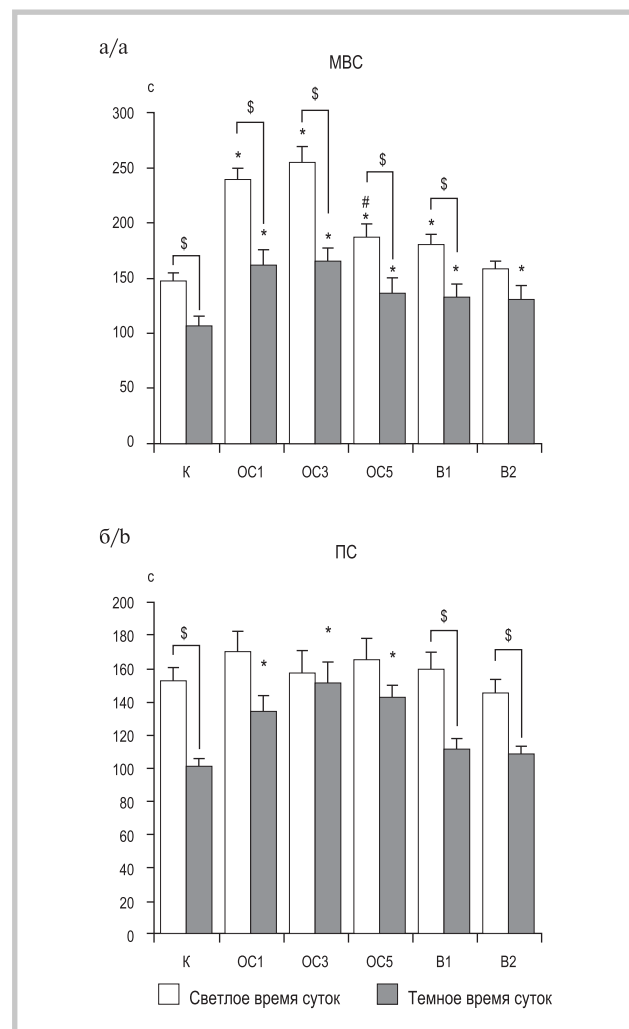


Рис. 3. Средняя длительность эпизодов сна в секундах.

а — средняя длительность МВС; б — средняя длительность ПС. Записи ПСГ в контрольные сутки до ограничения сна (К); OC1, OC3, OC5 и B1, B2. * — $p < 0,05$ отличие от контроля в то же время суток (критерий Даннета); # — $p < 0,05$ отличие от OC1 (критерий Тьюки); \$ — $p < 0,05$ отличие светлого и темного времени суток (t-критерий с учетом поправки на множественные сравнения).

Fig. 3. Mean duration (s) of slow-wave sleep (MBC) (a) and rapid eye movement sleep (ПС) (b) episodes. Baseline day (K); 1-st, 3-rd, 5-th days of sleep restriction (OC1, OC3, OC5) during sleep opportunities; 1-st, 2-nd days of recovery (B1, B2).

* — $p < 0,05$ statistical significance to K in corresponding time of day (Dunnet test); # — $p < 0,05$ statistical significance to OC1 (Tukey test); \$ — $p < 0,05$ statistical significance between light and dark phases (t-test with multiple comparisons correction).

нено, что его представленность возрастала на 30% ($p < 0,01$) по сравнению с контролем только в B2. При этом прирост ПС отмечался как в темное, так и в светлое время суток (см. рис. 2, г).

В периоды покоя во все сутки хронического недосыпания поддержание МВС было связано с увеличением длительности эпизодов МВС в светлую и темную фазы суток по сравнению с контролем. При сопоставлении длительности эпизодов МВС в OC5 по сравнению с OC1 выявлено снижение (рис. 3, а). В отличие от МВС длительность эпизодов ПС возрастала преимущественно в темное время суток (рис. 3, б). В период восстановления после окончания процедуры ОС возрастание представленности МВС в тем-

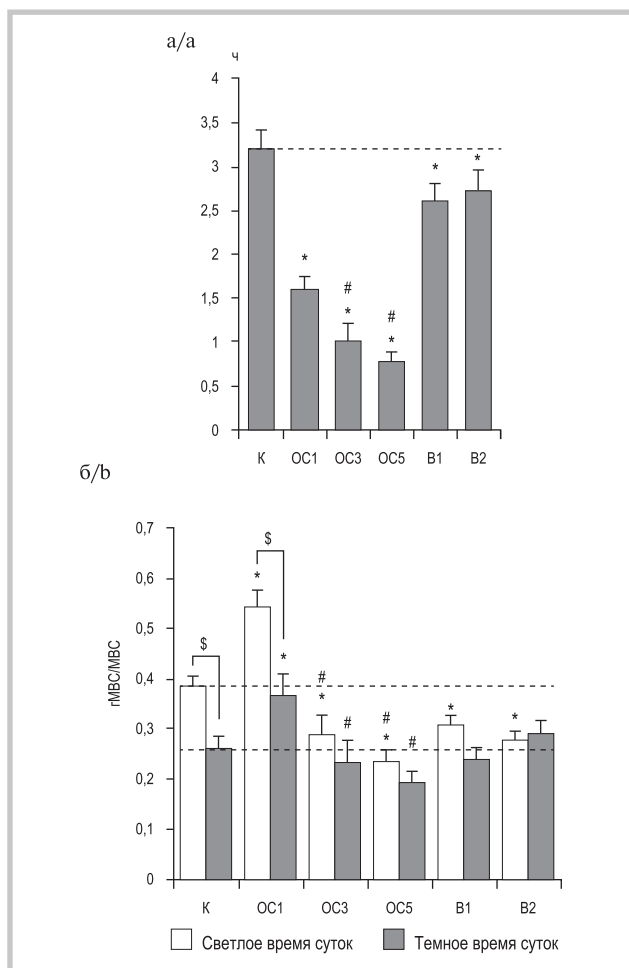


Рис. 4. Анализ данных по гМВС.

а — общее время (часы) гМВС за сутки; б — относительная представленность гМВС в МВС. Записи ПСГ в контрольные сутки до ограничения сна (К); OC1, OC3, OC5 и B1, B2. Пунктирные линии показывают соответствующий контрольный уровень. * — $p < 0,05$ отличие от контроля (критерий Даннета); # — $p < 0,05$ отличие от OC1 (критерий Тьюки); \$ — $p < 0,05$ отличие светлого и темного времени суток (t -критерий с учетом поправки на множественные сравнения).

Fig. 4. Analysis of data on slow-wave sleep.

a — total time (h) of deep slow-wave sleep (rMBC) during the day, b — ratio of deep slow-wave sleep to total slow-wave sleep (MBC). Baseline day (K); 1-st, 3-rd, 5-th days of sleep restriction (OC1, OC3, OC5) during sleep opportunities; 1-st, 2-nd days of recovery (B1, B2). The dotted lines represent the baseline level. * — $p < 0.05$ statistical significance to K (Dunnett test); # — $p < 0.05$ statistical significance to OC1 (Tukey test); \$ — $p < 0.05$ statistical significance between light and dark phases (t-test with multiple comparisons correction). Values are expressed as % of the daily average in the control record. OC1, OC3, OC5 — 1-st, 3-rd and 5-th days of sleep restriction; B1, B2 — 1-st and 2-nd days of recovery. * — $p < 0.05$ statistical significance to control in corresponding time of day (Dunnett test); # — $p < 0.05$ statistical significance to OC1 (Tukey test); \$ — $p < 0.05$ statistical significance between light and dark phases (t-test with multiple comparisons correction).

ную фазу суток происходило преимущественно за счет увеличения длительности эпизодов МВС. Увеличение общего времени ПС, которое отмечалось в B1, было связано с возрастанием количества эпизодов ПС на 30%.

Во время ОС гМВС присутствовал в периоды покоя, но не во время работы шейкера. В OC1 время гМВС сократилось в 2 раза по сравнению с контролем. На OC1 и OC5 потеря гМВС еще больше увеличилась и к OC5 была в 4 раза ниже контрольных значений. Потерянное время гМВС не было компенсировано в восстановительный

период после окончания процедуры ОС; отмечалась отрицательная динамика (рис. 4, а).

В нашем исследовании также оценивали относительную представленность гМВС во всем времени МВС как меру интенсивности МВС. В OC1 интенсивность МВС возросла как в темное, так и в светлое время суток. В OC1 и OC5 интенсивность МВС опустилась ниже контрольного уровня в светлое время суток и оставалась пониженной в течение 2 дней восстановления (рис. 4, б). При анализе ЭЭГ во время бодрствования, дремоты, МВС и ПС отмечался прирост в бета- и сигма-ритмах, который был наиболее выражен на OC1 и OC5 по сравнению с контролем (см. таблицу). Повышенные уровни бета- и сигма-ритмов сохранялись в B1 и возвращались к контрольному уровню в B2.

Обсуждение

По продолжительности воздействия различают острую (<24 ч), промежуточную (1—4 дня) и хроническую (>4 дней) потерю сна. Способы нарушения сна у животных варьируют от бережного подбуживания экспериментатором до применения вращающихся барабанов, дисков над водой, беговых колес или дорожек, которые заставляют животное периодически двигаться и бодрствовать. Для каждой методики есть свои преимущества и недостатки.

Для имитации у грызунов (крыс, мышей) ежедневного недосыпания с учетом их полифазного режима сна наиболее популярным является метод депривации сна с применением беговых колес или дорожки в режиме 3/1 в течение 4 сут или 4/2 в течение 3 сут [11, 12]. Одним из недостатков этого метода является принудительная локомоция в колесе или беговой дорожке, которая может внести определенный вклад в изменение временных и спектральных характеристик сна и бодрствования. Кроме того, применение этого подхода не позволяет моделировать у крыс хроническую (>4 дней) потерю сна из-за высокого уровня поведенческой сонливости на OC5 [11].

Предложенная нами методология ограничения сна у животных с помощью применения полифазного режима депривации сна (3/1 в течение 5 сут) методом качающейся платформы лишена этих недостатков и оказалась эффективной для хронического ОС. На это указывают возрастные времени бодрствования (от 92 до 75% к 5-м суткам), значимое сокращение представленности МВС (от 1,8 до 6% к 5-м суткам) и полное отсутствие ПС в периоды работы шейкера в течение 5 сут. Так как среднее время сна у крыс Вистар составляет 14,5 ч за 24-часовой период, то 6 ч покоя в день недостаточно для получения нормального количества сна, что приводит к хроническому его недостатку. За этим 5-дневным протоколом ОС следует 2 дня сна ad libitum для изучения процессов восстановления.

Данная модель позволила нам исследовать влияние хронического ОС на гомеостатические механизмы сна и паттерны ЭЭГ, равномерно распределенные в неактивную (светлую) и активную (темную) фазы суток во время хронического недосыпания и в период восстановления после окончания процедуры хронического ОС. Используемый в этом исследовании 5-дневный протокол может показаться относительно коротким по сравнению с длительностью хронического недосыпания у людей. Однако данные, имеющиеся в литературе, свидетельствуют, что даже несколько дней недосыпания могут привести к снижению когнитивного функционирования у людей [16, 20],

Относительные изменения спектральной мощности ЭЭГ во время бодрствования, дремоты, МВС и ПС при хроническом ОС у крыс
Relative EEG power variations in wakefulness, drowsiness, slow-wave sleep (SWS) and rapid eye movement sleep (REMS) with chronic sleep restriction in rats

	Диапазон частот	Время суток	Контроль	ОС1	ОС3	ОС5	B1	B2
Бодрствование	Дельта (0,5—4,5 Гц)	Светлое	95,6±0,9	110±2,9*	115±2,9*	113±3,6*	104±1,7*	97±1,7
		Темное	101,3±0,3 [§]	110±2,7*	114±1,7*	113±2,3*	104±1,5	102±1,9
	Тета (5—8,5 Гц)	Светлое	99,7±1,1	110±1,8*	112±3*	106±3,9	107±1,8	98±1,4
		Темное	100,1±0,3	109±1,7*	108±2,5*	107±2,1*	101±1,2	98±1,4
	Сигма (9—13,5 Гц)	Светлое	98,8±0,7	106,2±1,1	121±4,4*	121±5,2*	116±3,4*	105±1,8
		Темное	100,4±0,2	112±1,7*	119±2,1*	120±3,9*	109±2,1*	103±2,2
	Бета (14—29,5 Гц)	Светлое	99,6±0,7	103±1,2	114±2,7*	116±3,5*	113±2,5*	105±1,3
		Темное	100,1±0,2	110±0,9* [§]	116±1,2*	115±3,6*	109±2,2*	104±1,8
	Гамма (30—60 Гц)	Светлое	97,7±0,8	101±1,4	100,2±1	101±2	101,6±1,2	99±0,9
		Темное	100,6±0,2 [§]	102±1,1	105±1,2	106±1,7*	103,5±1,5	102±1,7
	Дельта (0,5—4,5 Гц)	Светлое	98,6±0,4	119±3,7*	114,5±3*	111±2,7*	106±2,1*	100±1,4
		Темное	102,3±0,7	117±4,2*	120,8±3,9*	116±3,7*	107±1,4	104±2
Дремота	Тета (5—8,5 Гц)	Светлое	98,9±0,7	119±4,4*	122±4*	127±6,1*	108±2,4	97±1,6
		Темное	102,2±1,3	121±5*	127,1±6*	117±4,3*	103±1,8	102±2,2
	Сигма (9—13,5 Гц)	Светлое	99,9±0,5	115±5,1*	126,5±5,9*	132±7,3**	113±3	100±1,4
		Темное	100,3±0,8	122±5,6*	129±7,2*	114±4,9*	104,5±2,1	102±2,6
	Бета (14—29,5 Гц)	Светлое	97,3±0,7	106±2,7*	117,5±3,6*	120±4,9 [§]	109,5±2,4*	100±1,2
		Темное	105±1,6 [§]	114,5±3,4	122±4,5*	114±3,4*	107,5±1,9	106±2
	Гамма (30—60 Гц)	Светлое	96,7±0,5	104±1,2*	112±1,5* [#]	112±1,9* [#]	103±1,3*	97±1
		Темное	105±1,2 [§]	112±1,5* [§]	113,6±1,7*	111±2,2*	105±1,2	104±1,1 [§]
	Дельта (0,5—4,5 Гц)	Светлое	98,2±0,6	123±2,8*	114±2,6* [#]	108±1,7* [#]	101,2±0,6	92±0,9*
		Темное	103,4±1,2 [§]	119±2,8*	114±3*	113±2,7*	101,2±0,9	104±1,7 [§]
	Тета (5—8,5 Гц)	Светлое	96,3±0,4	115±1,3*	117±1,3*	115±1,8*	101,4±0,8*	93±0,9
		Темное	107,8±0,7	120±2,3*	123±2*	120±2,1*	104,6±0,8	105±1,9 [§]
МВС	Сигма (9—13,5 Гц)	Светлое	96,3±0,4	109±1,5*	119±2,3**	117±2,5**	104±1*	95±1
		Темное	108±0,9 [§]	121±2,3*	126±2,4*	122±3,6*	107±1,1	105±1,9 [§]
	Бета (14—29,5 Гц)	Светлое	95,6±0,4	107±1,3*	119±2,4* [#]	117±2,4* [#]	107±1*	97,5±0,8
		Темное	109,6±0,8 [§]	121±2,4* [§]	127±3,3* [#]	125±3,7*	112±1,3	108±1,5 [§]
	Гамма (30—60 Гц)	Светлое	96,9±0,4	103±1*	111±2* [#]	110±2,1**	104±1,3*	99±1
		Темное	106,7±0,9 [§]	113±1,5* [§]	117±2,2* [#]	115±2,5*	108±1,2	106±1,1 [§]
	Дельта (0,5—4,5 Гц)	Светлое	101,3±0,4	107±1*	116±1,6* [#]	112±1,8**	107±1,3*	102±1,3
		Темное	96,9±0,8	108±2*	113±2*	110±2,4*	100±1,7	98±2,2
	Тета (5—8,5 Гц)	Светлое	101,1±0,3	103±1,3	109±2,1* [#]	104±2,5*	103±1,2	97,5±1,5
		Темное	97,2±0,9 [§]	103±1,6*	104±1,5*	101±1,9*	94±1,4 [§]	94±0,9
	Сигма (9—13,5 Гц)	Светлое	100,4±0,8	103±2,9	116±3,9* [#]	112±3,4* [#]	108±1,5*	97±1,4
		Темное	100,3±2	105±2,2	115±3,7* [#]	114,5±5**	100±2,8	98±2,5
	Бета (14—29,5 Гц)	Светлое	100,4±0,4	99±0,8	108±2,1* [#]	107±1,9**	107±1,3*	100±1
		Темное	99,6±1	102±1	108±2,4* [#]	107±2,3**	102±1,4	98±1,5
ПС	Гамма (30—60 Гц)	Светлое	99,2±0,1	100,8±0,9	102,3±0,8*	101±1,2	98,7±0,9	98,2±0,8
		Темное	102,7±0,5 [§]	103,6±0,7	104±0,7	101±1,2	101,9±0,8	100±1,3

Примечание. Значения приведены в % от среднесуточного значения в контрольной записи. * — $p < 0,05$ отличие от контроля в то же время суток (критерий Даннета); # — $p < 0,05$ отличие от ОС1 (критерий Тьюки); § — $p < 0,05$ отличие светлого и темного времени суток (t-критерий с учетом поправки на множественные сравнения).

Note. Values are presented as % of the average daily amount in the control record. * - $p < 0.05$ difference from control at the same time of day (Dunnet test); # - $p < 0.05$ difference from sleep deprivation 1 (SD1) (Tukey test); § - $p < 0.05$ difference between day and nighttime (t-test adjusted for multiple comparisons).

а у грызунов привести к активации генов *FosB*/ Δ *FosB* (маркеры хронической нейрональной активации) в структурах головного мозга, отвечающих за сон, функции лимбической системы, адаптацию к стрессу [21], снижению аденозинового сигналинга в гиппокампе [12] и повышению содержания BDNF в головном мозге [22]. Кроме того, грызуны могут быть более чувствительны к потере сна, чем люди, поскольку у крыс более высокий уровень метаболического обмена, более короткий период жизни и более короткие циклы сна [23].

Чтобы оценить, как гомеостатические механизмы регуляции сна реагируют на протокол хронического ОС (3/1), мы изучили изменения сна во время периодических 1-часовых периодов отдыха в течение 5 сут ОС и паттерны сна в течение 2 дней ad libitum восстановления после протокола ОС. Проведенный анализ ПСГ выявил нарушение гомеостатических механизмов регуляции гМВС как в период краткосрочных 1-часовых периодов отдыха в течение ОС, так и во время восстановительного периода после окончания процедуры ОС. Это проявлялось постепенным снижением

ем представленности гМВС во время 1-часовых периодов отдыха в течение 5 сут (см. рис. 4) одновременно с увеличением мощности спектра на ЭЭГ в диапазоне бета- и сигма-ритмов во время МВС, что может свидетельствовать о развитах поверхностного МВС (см. таблицу).

Необходимо отметить, что в наших опытах увеличение бета- и сигма-ритмов на ЭЭГ было верифицировано также в состояниях бодрствования, дремоты и ПС. В течение 2 сут восстановительного периода компенсаторная отдача МВС была ослаблена и не превышала исходного уровня, а время гМВС было ниже контрольных значений. В то же время отдача ПС сохранялась, на что указывает повышение представленности этого состояния на 30% в 1-е сутки. Сходный результат демонстрируют и другие исследования, моделирующие недосыпание у крыс [9–11], что может свидетельствовать о сохранении гомеостатических механизмов регуляции ПС при ОС.

В совокупности полученные результаты указывают, что при хроническом недосыпании страдают преимущественно гомеостатические механизмы, направленные на компенсацию потерянного МВС и гМВС. Однако исследования, проведенные с участием добровольцев, показывают противоречивые результаты — отсутствие гомеостатической реакции сна [24, 25] и ее наличие [26, 27]. Ослабление гомеостатических механизмов регуляции МВС при хроническом недосыпании может быть связано с нарушением как нервных сетей, так и клеточно-молекулярных механизмов, участвующих в формировании МВС и других состояний цикла бодрствование—сон. В соответствии с данными литературы, ОС и вследствие этого длительное бодрствование вызывает устойчивое нарушение в источниках внеклеточного аденозина (уменьшение АТФ, высвобождаемого из астроцитов), что приводит к снижению уровня аденозинового сигналинга через А1R рецепторы, вовлеченные в отдачу МВС, в том числе гМВС, после недосыпания [12, 28].

Ослабление гомеостатических механизмов «отдачи» гМВС и появление высокочастотных составляющих (сигма, бета) на ЭЭГ, характерных для более легких стадий сна, в условиях хронического недосыпания и в восстановитель-

ный период является опасным симптомом, который может способствовать ослаблению восстановительных процессов и повреждению мозга из-за накопления токсических продуктов обмена при хроническом недосыпании и их угнетающем действии на глимфатическую систему [29]. У людей с бессонницей также наблюдается повышение амплитуды бета- и гамма-ритмов [30]. Снижение представленности гМВС, в котором, очевидно, происходит ускорение синтеза белков [31], ранее найдено на начальном этапе развития нейродегенерации у крыс в модели доклинической стадии болезни Паркинсона [32, 33]. В нашем исследовании наряду с ослаблением гомеостатической регуляции МВС при хроническом недосыпании отмечены признаки нарушения циркадианного ритма, на что указывало снижение времени бодрствования одновременно с увеличением представленности МВС в активное время суток восстановительного периода.

Заключение

Таким образом, результаты исследования показали, что применение полифазного режима депривации сна (3/1 в течение 5 сут) методом качающейся платформы позволяет моделировать хроническое недосыпание у крыс. Выяснено, что хроническое недосыпание приводит к нарушению гомеостатических механизмов, направленных на компенсацию потерянного МВС при хроническом ОС. Создание адекватной модели хронического недосыпания у животных ускорит выяснение роли сна в патогенезе социально значимых мультифакториальных болезней. Данная модель может оказаться пригодной и для поиска путей фармакологической коррекции для улучшения качества сна.

Работа выполнена в рамках государственного задания (№АААА-А18-118012290427-7) при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Полуэктов М.Г. *Загадки сна: От бессонницы до летаргии*. М.: Альпина Паблишер; 2019.
2. Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. *Журнал ВНД*. 2013;63(1):33–47.
3. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: a meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>
4. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:93. <https://doi.org/10.2147/NSS.S31063>
5. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы. *Медицинский Совет*. 2018;1:46–50.
6. Исаев Р.И., Яхно Н.Н. Нарушения сна при болезни Альцгеймера. *Неврологический журнал*. 2017;22(5):228–236.
7. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(4):402. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283479109>
8. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism*. 2018;84:56–66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>
9. Kim Y, Laposky AD, Bergmann BM, Turek FW. Repeated sleep restriction in rats leads to homeostatic and allostatic responses during recovery sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(25):10697–10702. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610351104>
10. Kim Y, Bolortuya Y, Chen L, Basheer R, McCarley RW, Strecker RE. Decoupling of sleepiness from sleep time and intensity during chronic sleep restriction: evidence for a role of the adenosine system. *Sleep*. 2012;35(6):861–869. <https://doi.org/10.5665/sleep.1890>

11. Deurveilher S, Rusak B, Semba K. Time-of-day modulation of homeostatic and allostatic sleep responses to chronic sleep restriction in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(12):R1411-R1425. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00678.2011>
12. Clasadonte J, McIver SR, Schmitt LI, Halassa MM, Haydon PG. Chronic sleep restriction disrupts sleep homeostasis and behavioral sensitivity to alcohol by reducing the extracellular accumulation of adenosine. *J Neurosci*. 2014;34(5):1879-1891. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2870-12.2014>
13. Kim B, Hwang E, Strecker RE, Choi JH, Kim Y. (2020). Differential modulation of NREM sleep regulation and EEG topography by chronic sleep restriction in mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54790-y>
14. Leemburg S, Vyazovskiy VV, Olcese U, Bassetti CL, Tononi G, Cirelli C. Sleep homeostasis in the rat is preserved during chronic sleep restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(36):15939-15944. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002570107>
15. Simpson NS, DiIolombi M, Scott-Sutherland J, Yang H, Bhatt V, Gautam S, Mullington J, Haack M. Repeating patterns of sleep restriction and recovery: do we get used to it? *Brain Behav Immun*. 2016;58:142-151. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.001>
16. Van Dongen H, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*. 2003;26(2):117-126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
17. Бродский В.Я., Нечаева Н.В. *Ритм синтеза белка*. М.: Наука; 1988. Brodskij VYa, Nechaeva NV. *Ritm sinteza belka*. М.: Nauka; 1988. (In Russ.).
18. Симонова В.В., Гузеев М.А., Пастухов Ю.Ф. Восстановление сна после его тотальной депривации в условиях длительного дефицита стресс-индуцибельного шаперона Hsp70. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018;104(8):957-965. Simonova VV, Guzeev MA, Pastukhov YuF. Sleep recovery after total sleep deprivation in conditions of prolonged deficiency of stress-inducible chaperone Hsp70. *Russian Physiology Journal I.M. Sechenov*. 2018;104(8):957-965. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0869813918070055>
19. Maloney KJ, Cape EG, Gotman J, Jones BE. High-frequency γ electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviors in the rat. *Neuroscience*. 1997;76(2):541-555. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(96\)00298-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(96)00298-9)
20. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):519-528. <https://doi.org/10.5664/jcsn.26918>
21. Hall S, Deurveilher S, Ko KR, Burns J, Semba K. Region-specific increases in FosB/ Δ FosB immunoreactivity in the rat brain in response to chronic sleep restriction. *Behav Brain Res*. 2017;322 (Pt A):9-17. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.01.024>
22. Wallingford JK, Deurveilher S, Currie RW, Fawcett JP, Semba K. Increases in mature brain-derived neurotrophic factor protein in the frontal cortex and basal forebrain during chronic sleep restriction in rats: possible role in initiating allostatic adaptation. *Neuroscience*. 2014;277:174-183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.067>
23. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Gilliland MA, Bauer K. Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *Sleep*. 1999;22(1):11-31. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.1.11>
24. Carskadon MA, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology*. 1981;18:107-113. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb02921.x>
25. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, Russo MB, Balkin TJ. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*. 2003;12(1):1-12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00337.x>
26. Brunner DP, Dijk DJ, Borbely AA. Repeated partial sleep deprivation progressively changes in EEG during sleep and wakefulness. *Sleep*. 1993;16:100-113. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.2.100>
27. Akerstedt T, Kecklund G, Ingre M, Lekander M, Axelsson J. Sleep homeostasis during repeated sleep restriction and recovery: Support from EEG dynamics. *Sleep*. 2009;32(2):217-222. <https://doi.org/10.5665/sleep/32.2.217>
28. Bjorness TE, Kelly CL, Gao T, Poffenberger V, Greene R W. Control and function of the homeostatic sleep response by adenosine A1 receptors. *J Neurosci*. 2009;29(5):1267-1276. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2942-08.2009>
29. 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>
30. Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):9-15. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.05.002>
31. 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. *Eur J Neurosci*. 1997;9(2):271-279. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1997.tb01397.x>
32. Pastukhov YF, Simonova VV, Chernyshev MV, Guzeev 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>
33. Ekimova IV, Simonova VV, Guzeev MA, Lapshina KV, Chernyshev MV, Pastukhov YF. 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):463-474. <https://doi.org/10.1134/S1234567816060057>

Поступила 26.02.2021

Received 26.02.2021

Принята к печати 05.03.2021

Accepted 05.03.2021

Сон и нейрофизиологические корреляты активации сознания при пробуждении

© Е.А. ЧЕРЕМУШКИН, Н.Е. ПЕТРЕНКО, В.Б. ДОРОХОВ

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

Резюме

В статье рассматриваются современные представления о нейрофизиологических механизмах пробуждения от сна и результаты собственных электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований пространственно-временной динамики активности коры больших полушарий с использованием разработанной нами экспериментальной модели исследования сознания в парадигме сон—бодрствование. Эта модель основана на непрерывном выполнении монотонного психомоторного теста, выполняемого лежа с закрытыми глазами, она позволяет в течение 1-часового эксперимента наблюдать несколько кратковременных эпизодов сна с последующим спонтанным пробуждением и восстановлением выполнения психомоторного теста. Необходимым условием восстановления деятельности при спонтанном пробуждении является возникновение альфа-ритма ЭЭГ, параметры которого определяют эффективность восстановления психомоторного теста и соответственно достижения определенного уровня сознания, и поэтому это может рассматриваться как нейрофизиологический коррелят его активации при пробуждении. Рассматриваемая экспериментальная модель исследования сознания может быть полезна для анализа нейрофизиологических механизмов его активации у пациентов с хроническими нарушениями сознания и для поиска эффективных методов реабилитации таких больных.

Ключевые слова: спонтанное пробуждение, непрерывно-дискретный психомоторный тест, нейрональные корреляты активации сознания, ЭЭГ, альфа-ритм.

Информация об авторах:

Черемушкин Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6902-8077>

Петренко Н.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-3639-8957>

Дорохов В.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3533-9496>

Автор, ответственный за переписку: Черемушкин Евгений Алексеевич — e-mail: khon@mail.ru

Как цитировать:

Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Дорохов В.Б. Сон и нейрофизиологические корреляты активации сознания при пробуждении.

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4 вып. 2):14–18. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104214>

Sleep and neurophysiological correlates of consciousness activation upon awakening

© Е.А. CHEREMUSHKIN, N.E. PETRENKO, V.B. DOROKHOV

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia

Abstract

The authors discuss modern ideas about the neurophysiological mechanisms of awakening from sleep and the results of own EEG studies of the spatio-temporal dynamics of the activity of the cerebral hemispheres using the own experimental model for studying consciousness in the sleep-wake paradigm. This model is based on continuous execution of a monotonous psychomotor test performed lying down with eyes closed and allows observing several short-term sleep episodes during a 1-hour experiment, followed by spontaneous awakening and restoration of the psychomotor test. A necessary condition for the restoration of activity during spontaneous awakening is the emergence of the EEG alpha rhythm, the parameters of which determine the effectiveness of the restoration of the psychomotor test and, accordingly, the achievement of a certain level of consciousness, and therefore can be considered as a neurophysiological correlate of consciousness activation upon awakening. The considered experimental model of consciousness can be useful for analyzing the neurophysiological mechanisms of consciousness activation in patients with chronic impairments of consciousness and for searching for effective methods for the rehabilitation of such patients.

Keywords: spontaneous awakening, continuous-discrete psychomotor test, neuronal correlates of consciousness, EEG, alpha rhythm.

Information about the authors:

Cheremoushkin E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6902-8077>

Petrenko N.E. — <https://orcid.org/0000-0003-3639-8957>

Dorokhov V.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3533-9496>

Corresponding author: Cheremoushkin E.A. — e-mail: khon@mail.ru

To cite this article:

Cheremushkin EA, Petrenko NE, Dorokhov VB. Sleep and neurophysiological correlates of consciousness activation upon awakening. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104214>

Изучение сознания является важнейшей и наиболее сложной проблемой современной науки, которая находится на стыке ряда дисциплин, таких как медицина, нейробиология, психология и др. В недавних отечественных работах был составлен перечень терминов для описания хронических нарушений сознания (ХНС) и определены соответствующие им диагностические критерии [1, 2]. Тем самым были заложены фундаментальные основы для медико-биологических исследований сознания, систематизации методов диагностики его нарушений и поисков эффективных методов его восстановления.

Одним из направлений в современной медицине является разработка методик, необходимых для обнаружения признаков осознанной деятельности пациентов и оценки сохранности когнитивных функций при ХНС разной степени тяжести и генеза [3–7]. Ряд авторов соотносят нарушения, диагностируемые при ХНС, со сходными изменениями мозговой активности, которые наблюдаются во время сна у здоровых обследуемых [8–10]. Сохранность цикла сон–бодрствование зависит от тяжести ХНС [11–13], что позволяет использовать его как естественную модель для медико-клинических исследований сознания [14].

В основе современного подхода к анализу сознания лежит представление о том, что для каждого эпизода сознания есть соответствующее событие в головном мозге, его нейрональный коррелят [15, 16]. В рамках этой концепции ставится задача: выяснить, какие нейробиологические показатели коррелируют с теми или иными состояниями мозга и содержанием сознания. Понятие «нейрональные корреляты» определяется F. Crick и C. Koch [15] как «минимальный набор нейрональных событий, который порождает определенный аспект сознательного восприятия». Следует отметить, что этот «минимальный набор» не включает в себя все условия, необходимые для бодрствования или сознательного опыта человека.

Большинство исследователей придерживаются точки зрения, что сознание не представляет собой единое целое, и рассматривают несколько его аспектов. Как правило, разделяют уровень и содержание сознания [17]. При этом уровень сознания иногда используется как синоним степени бодрствования или возбуждения, а содержание отождествляется с осознанием или субъективным опытом [17]. Существует несколько направлений при изучении уровней сознания: при обследовании пациентов с ХНС [18–20], во время наркоза разной глубины [21, 22] и в цикле сон–бодрствование [23–26].

В их основе лежит представление о континууме уровней сознания, на одном из полюсов которого оно, по-видимому, отсутствует (кома, глубокий наркоз, III стадия сна), а на другом — наблюдается у здорового субъекта в состоянии активного бодрствования. Равным образом мы в своей исследовательской стратегии рассматриваем весь цикл сон–бодрствование с точки зрения непрерывного изменения уровня сознания. В современных работах обсуждается наличие его признаков как на стадии REM-сна [27, 28], так и на второй стадии медленного сна [24, 29–30]. Поставлен

вопрос о создании теории, в которой разнообразие сознательного опыта распространялось бы на возможно большее количество состояний мозга при засыпании, пробуждении и собственно во сне [31].

Предметом наших исследований является процесс пробуждения и связанная с ним активация сознания [32]. Нейрофизиологические исследования пробуждений начались в 70-х годах XX века, когда были описаны в качестве кратковременных явлений, нарушающих непрерывность сна [33, 34]. Согласно критериям Американской ассоциации по нарушениям сна (ASDA), они определяются как резкие сдвиги частоты электроэнцефалограммы (ЭЭГ), обычно в сторону увеличения, которые возникают после сна длительностью не менее 10 с и продолжаются 3–15 с [35]. Существует мнение, что этот феномен не представляет собой патологический процесс, а является нормальной составной частью самой структуры сна [36, 37].

Изучение ЭЭГ при двух типах пробуждения, самопроизвольном и вызванном внешней стимуляцией, показало, что ее мощностные характеристики отличаются от состояния как бодрствования, так и сна [38]. Независимо от типа биоэлектрическая активность таламуса носит одинаковый характер, а ее спектральный состав соответствует промежуточному состоянию между бодрствованием и сном. При этом изменения на ЭЭГ зависят от стадии сна, области отведения и типа пробуждения [38]. В работе J. Schwabedal и соавт. [39] показано, что у здоровых участников исследования эти кратковременные эпизоды активации, прерывающие ночной сон, так называемые wake after sleep onset periods (WASOs), сопровождаются снижением частотных характеристик альфа-ритма и зависят от длительности пробуждений. У больных с инсомнией подобного изменения его частоты не наблюдается.

При анализе функциональных связей нейронных сетей было обнаружено, что при пробуждении сети с режимом по умолчанию (the default-mode network) и сети гиппокампа (the hippocampal network) сохраняли одинаковый уровень связности и спектральную мощность по сравнению с бодрствованием перед сном. В сенсомоторной сети наблюдалось снижение связности, в то же время связь таламуса с неокортексом улучшилась, при этом в обоих случаях выявлено уменьшение спектральной мощности. Чем глубже был сон, тем больше эти изменения проявлялись при просыпании [40].

Пробуждение не является однородным процессом. По мнению U. Voss [41], существуют две стадии пробуждения: когнитивное и поведенческое. Сначала у человека появляется возможность реагирования на внешние раздражители, но без возможности сознательного поведенческого ответа, который появляется позже [41]. С другой точки зрения утверждается, что просыпание ведет к быстрому восстановлению сознания (consciousness) с последующим относительно медленным восстановлением бдительности (alertness) [42]. Возникновение сознания при пробуждении связывают с процессами гиперполяризации–деполяризации мембраны нейронов. Предпо-

лагается, что определенный уровень деполяризации нейронов коры является необходимой предпосылкой функционирования сознания при бодрствовании. При этом наблюдаемое на медленноволновой стадии сна чередование гиперполяризации и деполяризации (так называемое бистабильное состояние нейронов) может являться признаком его отсутствия [23, 25, 26]. Считается, что эта бистабильность нарушает синхронное взаимодействие корковых областей мозга, необходимое для функционирования сознания.

На основании качественного анализа ЭЭГ в исследованиях самопроизвольного пробуждения после дневного сна с последующим возобновлением выполнения непрерывно-дискретного психомоторного теста В.Б. Дорохов [43] выделил два типа физических активационных ЭЭГ-паттернов, предшествующих пробуждению: альфа-веретена, сопровождаемые высокочастотными составляющими ЭЭГ, и К-комплексы. Тип паттерна зависел от стадии сна, из которой происходило пробуждение [43]. Последующие исследования на этой модели с использованием функциональной МРТ головного мозга показали, что в момент пробуждения происходит активация различных областей мозга: правого таламуса, левого клина, мозжечковых зон и стволовых структур мозга [32].

Исследование спектральных характеристик ЭЭГ перед пробуждением, которое определялось по восстановлению выполнения психомоторного теста после короткого эпизода сна («микросна»), показало рост мощностных спектральных характеристик в дельта- и альфа-диапазонах [44]. Этот результат мы связываем с предшествованием пробуждению К-комплексов разной степени выраженности, на которые накладываются низкочастотные альфа-колебания [44]. Этот ЭЭГ-паттерн (К-комплекс с последующей альфа активностью), может быть связан с действием универсального таламокортикального активирующего механизма, который можно считать нейрональным коррелятом активации последовательных уровней сознания, необходимых для выполнения психомоторного теста.

Упомянутый непрерывно-дискретный психомоторный тест [32, 43] мы рассматриваем как эффективную экспериментальную модель для исследований активации сознания при пробуждении. Процедура выполнения теста была следующей. В течение 1 ч испытуемые, лежа в кровати с закрытыми глазами, выполняли два последовательно чередующихся задания: первое задание — счет «про себя» от 1 до 10, сопровождаемый синхронными нажатиями правой рукой на кнопку («считай и нажимай»), и второе задание — только счет «про себя», без нажатий. Монотонный характер теста способствовал быстрому снижению уровня бодрствования с последующим чередованием эпизодов «микросна» и спонтанных пробуждений. Испытуемому давалась инструкция: при пробуждении возобновить выполнение теста, начиная с первого задания — нажатия на кнопку.

Можно предположить, что спонтанное восстановление нажатий на кнопку запускается мозговыми процессами, связанными с извлечением из памяти гипотетической инструкции «считай и нажимай на кнопку», что требует активации сознания для ее выполнения. Наличие во время одного эксперимента нескольких эпизодов «микросна» и пробуждения позволяет избежать влияния на получаемые результаты различий в мощности разных ритмов, а также исследовать эпизоды пробуждения с разной степенью восстановления психомоторной деятельности.

При анализе данных мы рассматривали полное и частичное восстановление выполнения психомоторного теста при самопроизвольном пробуждении из II стадии сна [45]. Полным считали такое восстановление, при котором испытуемый правильно выполнял первое задание, т.е. нажимал 10 раз на кнопку и после интервала времени, измеримого с длительностью второго задания (10 с счета без нажатий), нажимал на кнопку не менее 1 раза (повторение первого задания). Случаями частичного восстановления инструкции «считай и нажимай» (осуществленной не полностью или полностью) считали эпизоды, при которых ждать следующего нажатия приходилось >1 мин.

Ранее на основе визуальных наблюдений была показана необходимость возникновения альфа-ритма для возобновления деятельности при пробуждении [43]. Количественный анализ ЭЭГ-данных в последующих исследованиях подтвердил эти результаты [44–46]. Было показано наличие связи характеристик альфа-колебаний с эффективностью выполнения психомоторного теста во время спонтанных пробуждений. При его частичном восстановлении в ситуациях с малым (2–5) и относительно большим (6–10) количеством нажатий на кнопку спектральная мощность альфа-ритма была больше в ситуации с более длительными периодами наблюдаемой поведенческой активности. Окончание нажатий возвращало значения показателей альфа-активности к тем, которые наблюдались до пробуждения [46]. При полном восстановлении выполнения теста эта характеристика ЭЭГ была существенно больше, чем в случаях частичного восстановления [45].

Следует отметить, что на временном отрезке, предшествующем моменту восстановления психомоторной деятельности, спектральная мощность альфа-ритма была выше при большем количестве нажатий на кнопку. Это явление наблюдалось в передних областях мозга за 5–6 с до начала нажатий в низкочастотном альфа-диапазоне (8–10,5 Гц) и за 3–4 с — в высокочастотном (11–13,5 Гц). Активация альфа-ритма в передневисочной и вентролатеральной префронтальной коре при пробуждении, опережающая начало деятельности, может отражать процессы, связанные с извлечением инструкции из рабочей памяти, на основании которой планируются дальнейшие действия [44, 46].

Мы полагаем, что эффективность восстановления психомоторного теста после пробуждения определяется уровнем активации сознания, контролирующего функционирование когнитивных процессов, обеспечивающих устный счет и синхронную эффекторную деятельность нажатия на кнопку. Если исходить из этого представления, то рассмотренные выше ситуации с неполным и полным количеством нажатий связаны с разным уровнем активации сознания при переходе от сна к бодрствованию.

Таким образом, разные пространственно-временные, амплитудные и частотные характеристики альфа-ритма могут считаться нейрональными коррелятами активации последовательных уровней сознания при пробуждении от сна.

Интересно отметить, что бессознательное состояние с экспериментальной точки зрения часто определяется как потеря способности реагировать на внешние раздражители [47]. Авторы отмечают, что сознательный опыт до и после бессознательного состояния может быть радикально другим. Хотя человек может быть в состоянии нажать кнопку или жать руку в ответ на команду как до, так и после периода общей анестезии, уровень и содержание сознания сра-

зу после выхода из анестезии, вероятно, обеднены по сравнению с базовым предсознательным состоянием. В наших исследованиях с использованием психомоторного теста ряд испытуемых при самоотчете об эксперименте упоминали о пробуждениях, при которых они не могли нажимать на кнопку (неопубликованные данные).

Использование в медико-биологической практике переходных состояний цикла сон—бодрствование углубляет наши представления об изменениях функциональной активности коры больших полушарий и через исследования нейрофизиологических событий, которые коррелируют

с возникновением и исчезновением сознания, приближают к пониманию его естественнонаучных основ, тем самым расширяя круг поисков эффективных методов реабилитации пациентов с хроническими нарушениями сознания.

Исследование выполнено из средств государственного бюджета и частично при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №20-013-00683а).

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Вознюк И.А., и др. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):5-16. Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, et al. Chronic impairment of consciousness: terminology and diagnostic criteria. Results of the first meeting of the Russian Working Group on Chronic Consciousness Disorders. *Annaly Klinicheskoy i Jekspierimental'noj Nevrologii*. 2020;14(1):5-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
2. Пирадов М.А., ред. *Хронические нарушения сознания*. 2-е изд., перераб. и доп. М. 2020. Piradov MA, red. *Khronicheskie narusheniya soznaniya*. 2-e izd., pererab. i dop. М. 2020. (In Russ.).
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Сергеев Д.В., и др. Структурно-функциональные основы хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(5):6-15. Piradov MA, Suponeva NA, Sergeev DV, et al. Structural and functional bases of chronic disorders of consciousness. *Annaly Klinicheskoy i Jekspierimental'noj Nevrologii*. 2018;12(5):6-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.5.1>
4. Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol*. 2011;258(7):1373-1384. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>
5. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, et al. Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci*. 2011;23(3):570-578. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21488>
6. Schorr B, Schlee W, Arndt M, Bender A. Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome. *J Neurol*. 2016;263:937-953. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8084-5>
7. Peran P, Malagurski B, Nemmi F, et al. Functional and Structural Integrity of Frontoparietal Connectivity in Traumatic and Anoxic Coma. *Crit Care Med*. 2020;48(8):639-647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004406>
8. Noirhomme Q, Laureys S, Boly M. Sleep vs Coma. *Front Neurosci*. 2009;3(3):406-407.
9. Di Perri C, Cavaliere C, Bodart O, et al. Sleep, coma, vegetative and minimally conscious states. In: Chokroverty S, eds. *Sleep Disorders Medicine*. New York: Springer; 2017. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6578-6_43
10. Rosanova M, Fecchio M, Casarotto S, et al. Sleep-like cortical OFF-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients. *Nat Commun*. 2018;9(1):4427. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06871-1>
11. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain*. 2011;134(Pt 8):2222-2232. <https://doi.org/10.1093/brain/awr152>
12. Kotchoubey B, Pavlov Y. Sleep patterns open the window into disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(3):668-669. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.006>
13. Wielek T, Lechinger J, Wislowska M, et al. Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0190458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190458>
14. Mertel I, Pavlov YG, Barner C, et al. Sleep in disorders of consciousness: behavioral and polysomnographic recording. *BMC Med*. 2020;18(1):350. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01812-6>
15. Crick F, Koch C. Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in the Neurosciences*. 1990;2:263-275.
16. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(5):307-321. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22>
17. Mashour GA, Hudetz AG. Bottom-Up and Top-Down Mechanisms of General Anesthetics Modulate Different Dimensions of Consciousness. *Front Neural Circuits*. 2017;11(44):1-6. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00044>
18. Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, et al. EEG Oscillatory States as Neuro-phenomenology of Consciousness as revealed from patients in vegetative and minimally conscious states. *Conscious Cogn*. 2012;21:149-169. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.10.004>
19. Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, et al. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online*. 2013;12(109):1-9. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-12-109>
20. Rizkallah J, Annen J, Modolo J, et al. Decreased integration of EEG source-space networks in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin*. 2019;23:101841. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101841>
21. Lee M, Baird B, Gosseries O, et al. Diversity of functional connectivity patterns is reduced in propofol-induced unconsciousness. *Hum Brain Mapp*. 2017;38(10):4980-4995. <https://doi.org/10.1002/hbm.23708>
22. Yeom SK, Won DO, Chi SI, et al. Spatio-temporal dynamics of multimodal EEG-fNIRS signals in the loss and recovery of consciousness under sedation using midazolam and propofol. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187743>
23. Gemignani A, Menicucci D, Laurino M, et al. Linking Sleep Slow Oscillations with consciousness theories: new vistas on Slow Wave Sleep unconsciousness. *Arch Ital Biol*. 2015;153(2-3):135-143.
24. Lee M, Baird B, Gosseries O, et al. Connectivity differences between consciousness and unconsciousness in non-rapid eye movement sleep: a TMS-EEG study. *Sci Rep*. 2019;9(1):5175. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41274-2>
25. Tagliazucchi E, van Someren EJ. The large-scale functional connectivity correlates of consciousness and arousal during the healthy and pathological human sleep cycle. *Neuroimage*. 2017;15(160):55-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.026>
26. Windt JM, Nielsen T, Thompson E. Does Consciousness Disappear in Dreamless Sleep? *Trends Cogn Sci*. 2016;20(12):871-882. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.09.006>
27. Fazekas P, Nemeth G. Dream experiences and the neural correlates of perceptual consciousness and cognitive access. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1755):20170356. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0356>

28. Pantani M, Tagini A, Raffone A. Phenomenal consciousness, access consciousness and self across waking and dreaming: bridging phenomenology and neuroscience. *Phenom Cogn Sci*. 2018;17(4):175-197. <https://doi.org/10.1007/s11097-016-9491-x>
29. Perogamvros L, Baird B, Seibold M, et al. The phenomenal contents and neural correlates of spontaneous thoughts across wakefulness, NREM sleep and REM sleep. *J Cogn Neurosci*. 2017;29(10):1766-1777. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01155
30. Olcese U, Bos JJ, Vinck M, Pennartz CM. Functional determinants of enhanced and depressed interareal information flow in nonrapid eye movement sleep between neuronal ensembles in rat cortex and hippocampus. *Sleep*. 2018;41(11):1-18. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy167>
31. Windt J. Consciousness in sleep: How findings from sleep and dream research challenge our understanding of sleep, waking, and consciousness. *Philosophy Compass*. 2020;15(4):e12661. <https://doi.org/10.1111/phc3.12661>
32. Dorokhov VB, Malakhov DG, Orlov VA, Ushakov VL. Experimental Model of Study of Consciousness at the Awakening: FMRI, EEG and Behavioral Methods. In: Samsonovich A, ed. *Biologically Inspired Cognitive Architectures 2018*. Springer: Cham; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-99316-4_11
33. Halasz P, Kundra O, Rajna P, et al. Micro-arousals during nocturnal sleep. *Acta Physiol Acad Sci Hung*. 1979;54(1):1-12.
34. Schieber JP, Muzet A, Ferriere PJ. Phases of spontaneous transitory activation during normal sleep in humans. *Arch Sci Physiol (Paris)*. 1971;25(4):443-465.
35. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-184.
36. Boselli M, Parrino L, Smerieri A, Terzan MG. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*. 1998;21(4):351-357.
37. Halász P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*. 2004;13(1):1-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00388.x>
38. Peter-Derex L, Magnin M, Bastuji H. Heterogeneity of arousals in human sleep: A stereo-electroencephalographic study. *Neuroimage*. 2015;123:229-244. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.057>
39. Schwabedal J, Riedel M, Penzel Th, Wessel N. Alpha-wave frequency characteristics in health and insomnia during sleep. *J Sleep Res*. 2016;25(3):278-286. <https://doi.org/10.1111/jsr.12372>
40. Tsai PJ, Chen SC, Hsu CY, et al. Local awakening: regional reorganizations of brain oscillations after sleep. *Neuroimage*. 2014;102(2):894-903. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.032>
41. Voss U. Changes in EEG pre and post awakening. *Int Rev Neurobiol*. 2010;93:23-56. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(10\)93002-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(10)93002-X)
42. Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, et al. The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain*. 2002;125(10):2308-2319. <https://doi.org/10.1093/brain/awf228>
43. Дорохов В.Б. Альфа-веретена и К-комплекс — фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2003;53(4):502-511.
Dorokhov VB. Alpha-spindle and K-complex — phase activation patterns during spontaneous recovery of psychomotor activity disorders at different stages of nap. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2003;53(4):502-511. (In Russ.).
44. Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С., и др. ЭЭГ активность мозга, предшествующая спонтанному восстановлению психомоторной деятельности после эпизодов микросна. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019;105(8):1002-1012.
Cheremushkin EA, Petrenko NE, Gendzhaliyeva MS, et al. EEG brain activity preceding the spontaneous recovery of psychomotor activity after episodes of microsleep. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019;105(8):1002-1012. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S086981391908003X>
45. Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С., Дорохов В.Б. Изменения низкочастотного альфа-ритма электроэнцефалограммы как показатель степени восстановления психомоторной деятельности при спонтанном пробуждении от дневного сна. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(44):26-31.
Cheremushkin EA, Petrenko NE, Gendzhaliyeva MS, Dorokhov VB. Changes in the low-frequency alpha rhythm of the electroencephalogram as an indicator of the degree of recovery of psychomotor activity during spontaneous awakening from daytime sleep. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2019;15(44):26-31. (In Russ.).
46. Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С., и др. Характеристики ЭЭГ в процессе кратковременных самопроизвольных пробуждений разной длительности при изменениях в психомоторной деятельности, вызванных засыпанием. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(3):342-355.
Cheremushkin EA, Petrenko NE, Gendzhaliyeva MS, et al. EEG characteristics in the process of short-term spontaneous awakenings of various durations with changes in psychomotor activity caused by falling asleep. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2020;106(3):342-355. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869813920030036>
47. Mashour GA, Hudetz AG. Neural Correlates of Unconsciousness in Large-Scale Brain Networks. *Trends Neurosci*. 2018;41(3):150-160. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.01.003>

Поступила 15.02.2021

Received 15.02.2021

Принята к печати 18.02.2021

Accepted 18.02.2021

Пищевое поведение, самооценка сна и особенности эмоциональной сферы личности у студентов крайних хронотипов

© Р.О. БУДКЕВИЧ¹, Е.В. БУДКЕВИЧ¹, С.Н. КОЛОМЕЙЧУК², Т.Н. БАНШИКОВА¹

¹Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия;

²Институт биологии Карельского научного центра РАН, Петрозаводск, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявить среди студентов крайних хронотипов различия в пищевом поведении, самооценке сна и их связь с некоторыми психологическими чертами личности.

Материал и методы. Обследованы 350 соматически здоровых студентов вузов в возрасте от 17 до 23 лет с крайними хронотипами. Оценивали пищевое поведение по трехфакторному тесту питания (TFEQ — R18), проводили самооценку состояния цикла сон—бодрствование (качество сна, гигиена сна, дневная сонливость) и исследовали психофизиологические различия (опросник Айзенка (EPQ); тесты тревожности Спилбергера—Ханина и Дж. Тейлора; тест Стресс).

Результаты и заключение. Обнаружено, что у лиц с вечерними предпочтениями в сравнении с утренним хронотипом повышены показатели нейротизма, психотизма, тревожности по Тейлору и Спилбергеру, снижена устойчивость к стрессу, снижены показатели качества и гигиены сна на фоне роста дневной сонливости. Пищевое поведение вечернего хронотипа, по данным TFEQ — R18, характеризовалось недостаточным когнитивным сдерживанием. Полученные данные могут свидетельствовать о доклинических нарушениях здоровья, что ухудшается факторами образа жизни. Среди студентов с вечерним хронотипом число употреблявших алкоголь выше в 2 раза, а куривших больше чем в 3 раза. Обнаруженные изменения у лиц с вечерним хронотипом требуют дополнительного внимания к здоровью студенческой молодежи.

Ключевые слова: хронотип, пищевое поведение, экстраверсия, нейротизм, психотизм, тревожность.

Информация об авторах:

Будкевич Р.О. — <https://orcid.org/0000-0001-8777-8592>

Будкевич Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4975-5821>

Коломейчук С.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>

Баншикова Т.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6694-6419>

Автор, ответственный за переписку: Будкевич Роман Олегович — e-mail: budkev@mail.ru

Как цитировать:

Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Коломейчук С.Н., Баншикова Т.Н. Пищевое поведение, самооценка сна и особенности эмоциональной сферы личности у студентов крайних хронотипов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):19–23. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104219>

Eating behavior, sleep self-assessment and personality traits of students with extreme chronotypes

© R.O. BUDKEVICH¹, E.V. BUDKEVICH¹, S.N. KOLOMEICHUK², T.N. BANSHCHIKOVA¹

¹North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia;

²Institute of Biology of Karelian Research Centre Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Russia

Abstract

Objective. To identify the differences in eating behavior, sleep self-assessment and personality traits in students with extreme chronotypes.

Material and methods. Students ($n=350$), aged 17 to 23 years, with extreme chronotypes (owls/larks) were studied. Eating behavior was assessed with the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ-R18). Evaluation of the condition of the cycle sleep—wakefulness (sleep quality, sleep hygiene, daytime sleepiness) and psychophysiological differences (Eysenck Personality Questionnaire, Spielberger—Khanin anxiety inventory and the Taylor Manifest Anxiety Scale (TMAS); the Stress test) was performed.

Results and conclusion. Higher neuroticism, psychoticism and anxiety, low resistance to stress, reduced quality and hygiene of sleep with increased daytime sleepiness are found in people with evening preferences in comparison with the morning chronotype. Eating behavior according to TFEQ-R18 is characterized by a lack of cognitive restraint. The results may indicate preclinical health disorders, which are affected by lifestyle factors. The number of alcohol consumers and smokers is two and more than three times higher, respectively, among students with evening chronotype. The changes identified in people with evening chronotype require additional attention to student's health.

Keywords: chronotype, eating behavior, extraversion, neuroticism, psychoticism, anxiety, sleep-wakefulness, higher nervous activity.

Information about the authors:Budkevich R.O. — <https://orcid.org/0000-0001-8777-8592>Budkevich E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4975-5821>Kolomeichuk S.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3104-3639>Banshchikova T.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6694-6419>**Corresponding author:** Budkevich R.O. — e-mail: budkev@mail.ru**To cite this article:**

Budkevich RO, Budkevich EV, Kolomeichuk SN, Banshchikova TN. Eating behavior, sleep self-assessment and personality traits of students with extreme chronotypes. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):19–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104219>

Хронотипология рассматривается как типология людей по предпочтению времени суток. Проявление хроно-типов (ХТ) формируется за счет взаимодействия между генотипическими особенностями [1] и факторами окружающей среды [2]. Люди с утренним ХТ («жаворонки») просыпаются и встают рано утром, устают рано вечером, достигая пика своей умственной и физической активности в утренние часы. Напротив, люди с вечерним ХТ («со-вы») испытывают трудности при пробуждении по утрам и достигают максимального уровня когнитивной и физической активности в конце дня и вечером. ХТ проявляются не только в графике сна и бодрствования, но и в индивидуальных различиях по возрасту, полу, сезону рождения, личностным чертам, стилю жизни и психическим особенностям [3]. Обнаружены различия по ХТ у пациентов с психических расстройствами [4, 5], в том числе пищевыми [6], злоупотреблением психоактивными веществами [7] и при нарушениях сна [8].

Периодическая ритмичность в организме, обусловленная ХТ, тесно связана с метаболизмом. Эпидемиологические исследования показывают связь между изменениями в циркадианной ритмичности и нарушениями обмена веществ. В частности, ожирение, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания и другие признаки метаболического синдрома — все это связано с циркадианными нарушениями у людей [9], что обуславливает не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость изучения данной проблемы в связи с пищевым поведением.

Трехфакторный опросник питания (The Three-Factor Eating Questionnaire, Stunkard and Messick 1985) [10], один из широко используемых опросников в области исследования пищевого поведения, наиболее часто применяемый в форме короткой версии теста из 18 пунктов, — «Трехфакторный опросник питания — R18» (TFEQ-R18) [11, 12], применимый в различных группах населения, в том числе среди подростков и молодежи [13]. С помощью опросника оценивается три аспекта пищевого поведения: «когнитивное сдерживание» (сознательное ограничение потребления пищи для контроля веса тела или содействия снижению веса), «бесконтрольное питание» (тенденция есть больше, чем обычно, из-за потери контроля над потреблением, сопровождаемым субъективным чувством голода) и «эмоциональное питание» (неспособность противостоять эмоциональным сигналам к приему пищи). Опросник TFEQ-R18 прост и понятен респондентам и способен различать различные схемы питания в общей популяции [13]. Пищевое поведение, определяемое данным опросником, коррелирует со свойствами личности, а особенности ХТ опосредуют связь между личностью и пищевым поведением.

В проявлении психофизиологических показателей у различных ХТ также обнаружены различия. Так, при оценке респондентов с вечерним и утренним ХТ с учетом типологии Айзенка показаны разнонаправленные взаимосвязи как экстраверсии, так и нейротизма с ХТ, в то время как высокие значения психотизма чаще обнаруживались у вечернего, чем у утреннего ХТ [3]. Обнаружена вовлеченность ХТ в регуляцию пищевого поведения [14]. Таким образом, на основании данных литературы обнаруживается влияние предпочитаемого времени суток на индивидуальные психофизиологические особенности, однако не показаны отличия крайних ХТ, что может прояснить формирование нарушений у студентов, склонных к нарушениям сна, эмоциональной сферы и пищевого поведения.

Цель исследования — выявить среди студентов крайних ХТ различия в пищевом поведении с использованием опросника TFEQ-R18, самооценки сна и их связь с некоторыми психологическими чертами личности.

Материал и методы

Обследованы 350 соматически здоровых студентов высших учебных заведений Ставрополя из числа жителей Ставропольского края в возрасте от 17 до 23 лет. По некоторым анкетам были получены согласия на заполнение не у всех студентов. Из исследования были исключены студенты, не полностью заполнившие опросники.

Индивидуальный ХТ определяли с использованием опросника Хорна—Остберга [15]. Хронотипы классифицировались на выраженный утренний тип (70—86 баллов), утренний тип (59—69 баллов), недифференцированный тип (42—58 баллов), вечерний тип (42—58) и выраженный вечерний тип (16—30 баллов). В настоящем исследовании выраженный утренний и утренний типы были объединены в группу «утренний ХТ», а выраженный вечерний и вечерний ХТ были отнесены в группу «вечерний ХТ» во избежание получения выборок с крайне малыми размерами.

Пищевое поведение оценивали по TFEQ-R18, необработанные баллы преобразовывались в шкалу от 0 до 100 (%) и рассчитывались по формуле: [(необработанный балл — минимально возможный необработанный балл) / возможный диапазон необработанных баллов] — 100% [13]. Для оценки пищевых пристрастий в отдельную анкету были включены вопросы для оценки употребления алкоголя, курения, вкусовых предпочтений (соленое, сладкое, острое, кислое) и самооценки изменения аппетита при стрессе. Самооценку состояния цикла сон—бодрствование проводили с использованием анкет качества сна, шкалы качества гигиены сна [16], шкалы дневной сонливости (Ер-

worth Sleepiness Scale, ESS) [17]. Личностные черты оценивали с применением ряда психометрических анкет. Оценивали личностные показатели по опроснику Айзенка [18]. Тревогу оценивали с использованием шкалы тревоги (Дж. Тейлор, в адаптации Т.А. Немчина) [19] и шкалы тревоги Спилбергера в адаптации Ю.Л. Ханина [20], что является информативным способом самооценки уровня тревожности в текущий момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Оценивали возможное поведение в стрессовых ситуациях в задачах «стресс» [21].

Исследование одобрено комиссией по биоэтике Института живых систем Северо-Кавказского федерального университета и проведено в соответствии с этическими и методологическими стандартами.

Полученные данные обрабатывались с использованием пакета Statistica 10.0. Для оценки вариационных рядов и анализа соответствия видов распределения использовали критерий Шапиро—Уилка. Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах — значения 25-го и 75-го процентилей соответственно Me (X₂₅; X₇₅). Для сравнения групп применялся критерий Манна—Уитни при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка индивидуальных циркадианных особенностей ХТ позволила выявить в исследуемой группе 64% лиц с индифферентным ХТ («голубей»), утренний ХТ был обнаружен у 23% студентов, остальные 13% проявляли свойства вечернего ХТ.

При проведении сравнения показателей высшей нервной деятельности крайних ХТ обнаружены отличия по некоторым показателям пищевого поведения по данным TFEQ-R18, самооценки сна и некоторым личностным чертам (см. таблицу).

В соответствии с TFEQ-R18 изучаемые показатели не достигали уровня 50%. Обнаружены различия утреннего и вечернего ХТ по показателям «Когнитивное сдерживание» и «Эмоциональное питание». Так, пищевое поведение студентов с вечерним ХТ характеризовалось достоверным двукратным снижением вклада компонентов когнитивного сдерживания питания ($p < 0,01$) и эмоционального питания ($p < 0,05$). Показатель бесконтрольного питания не отличался между исследуемыми группами.

При оценке качества сна обнаружено, что большинство респондентов характеризуют сон как удовлетворительный. В группе утреннего ХТ значения качества сна соответствуют отсутствию значимых нарушений сна, в то время как в группе вечернего ХТ наблюдаются невыраженные нарушения качества сна ($p > 0,001$). В обеих группах отмечается соблюдение правил гигиены сна и отсутствие патологической сонливости. Однако значения по Эпвортской шкале у вечернего ХТ свидетельствовали о более выраженной дневной сонливости в сравнении с утренним ХТ ($p < 0,01$).

У лиц с утренним ХТ показатели по шкале экстраверсия—интроверсия характеризовались склонностью к потенциальной экстраверсии, что соответствовало 17 баллам. Уровень нейротизма и психотизма у них был ниже средних значений. В группе лиц с вечерним ХТ различий по шкале экстраверсия—интроверсия от группы с утренним ХТ не обнаружено, студенты характеризовались склонностью к экстраверсии. Показатели анкеты EPQ у вечернего ХТ были достоверно выше, чем у утреннего ХТ ($p < 0,001$) по шкале нейротизма ($p < 0,02$) и психотизма ($p < 0,05$).

Показатели тревожности у утреннего ХТ приближены к среднему уровню с тенденцией к низкому, что подтверждается значениями шкалы тревоги Спилбергера. Реактивная тревожность составила 15 баллов, а личностная — 27 баллов. При оценке уровня тревожности результаты соответствовали среднему уровню с тенденцией к повышению показателей по шкале тревоги Дж. Тейлор. В сравнении с утренним

Пищевое поведение, самооценка сна, личностные черты у лиц крайних ХТ

Eating habits, sleep self-assessment and personal traits of students with extreme chronotype: descriptive statistics and p-value

Показатель	Утренний ХТ				Вечерний ХТ				p
	n	Me	X ₂₅	X ₇₅	n	Me	X ₂₅	X ₇₅	
Пищевое поведение по TFEQ-R18 (%)									
Когнитивное сдерживание питания	70	39	17	50	40	19	8	33	0,005
Бесконтрольное питание	70	30	11	41	40	28	22	44	0,555
Эмоциональное питание	70	22	11	55	40	11	0	33	0,03
Самооценка качества сна									
Оценка качества сна	71	17	15	19	40	14	12	15	0,000
Шкала качества гигиены сна	71	1	1	2	40	2	2	3	0,001
Дневная сонливость	71	4	2	7	40	7	4	9	0,008
Личностный опросник Айзенка									
Экстраверсия—интроверсия	71	17	14	19	40	15	12,5	19	0,131
Нейротизм	71	7	5	12	40	11	7,5	18	0,001
Психотизм	71	4	3	7	40	5,5	4	8	0,037
Шкала тревоги Дж.Тейлор									
Тревожность	71	14	7	20	40	20,5	13,5	25,5	0,000
Шкала тревоги Спилберга									
Реактивная тревожность	51	15	10	20	24	22,5	16	25	0,002
Личностная тревожность	51	27	22	31	24	35,5	28	38	0,000
Устойчивость к стрессу									
Стрессоустойчивость	59	76	52	88	39	56	44	68	0,000

ХТ тревожность вечернего ХТ была достоверно увеличена ($p < 0,001$). По шкале тревоги Спилбергера у вечернего ХТ реактивная тревожность была низкой, а личностная тревожность — умеренной, что было выше уровня тревожности утреннего ХТ в обоих случаях ($p < 0,005$ и $p < 0,001$).

Утренний ХТ характеризовался средней способностью переносить стрессорные ситуации, в то время как тестовая оценка устойчивости к стрессу у вечернего ХТ указывала на низкую стрессоустойчивость и была достоверно ниже ($p < 0,001$).

Обнаружено, что среди студентов с вечерним ХТ число лиц, употреблявших алкоголь, выше в 2 раза, а куривших больше чем в 3 раза. Соотношение утренний/вечерний ХТ было: употребление алкоголя 27%/60% ($p = 0,0031$), курение 13%/45% ($p = 0,0021$). При оценке вкусовых пристрастий показано, что утренний ХТ чаще ставил на первое место сладкий вкус, а вечерний ХТ — в равной степени сладкий и соленый. Различий в изменении аппетита при стрессе не было выявлено, оба ХТ разделились на равные группы (по 50%) с повышением и понижением аппетита.

При рассмотрении пищевого поведения студентов с крайними ХТ обнаружено, что у утреннего ХТ повышен компонент когнитивного сдерживания в сравнении с вечерним ХТ, что соответствует данным о положительной корреляции между утренним ХТ и когнитивной сдержанностью и отрицательной связью с дезингибированием [22]. Когнитивная сдержанность проявляется в способности постоянно и сознательно ограничивать потребление пищи вместо использования физиологических сигналов, голода и сытости в качестве регуляторов потребления пищи [23]. Эмоциональное питание более выражено у утреннего ХТ и, вероятно, ограничивается за счет когнитивного сдерживания.

В работе Н. Kontinen и соавт. показана связь между предпочтением утреннего бодрствования и эмоциональным питанием. При разделении шкалы ХТ на дополнительные шкалы, обнаружено, что утренняя активность и предпочтение утренних часов отрицательно связаны с симптомами депрессии и эмоциональным питанием [24], что может свидетельствовать о нелинейности шкалы ХТ и необходимости ее изучения с учетом дифференцированной типологии [25].

Все описанные изменения пищевого поведения у вечернего ХТ и личностных черт сопровождаются нарушениями сна (качество сна, гигиена сна и дневная сонливость) и являются возможным проявлением нарушения эмоциональной регуляции. Последние исследования взаимосвязи между ХТ, гигиеной сна, качеством сна, сонливостью и личностными чертами («большая пятерка») выявили корреляцию утреннего ХТ с низким нейротизмом. Вечерний ХТ, плохое качество и гигиена сна, высокая сонливость коррелировали с высоким нейротизмом [26].

По шкале экстраверсия—интроверсия не выявлено достоверных различий между ХТ, однако ранее была показана склонность утреннего ХТ к интроверсии [27]. Это может объясняться взаимосвязью между полиморфизмом генов циркадианных часов с чертами личности, близкими к интроверсии [28]. Нейротизм и психотизм по личностному опроснику Айзенка повышены у вечернего ХТ, хотя

ранее в наших исследованиях эти показатели достоверно не отличались по ХТ [27]. При сравнении с данными литературы также выявляются противоречивые изменения. Исследуемые параметры с помощью личностного опросника Айзенка, а именно нейротизм и психотизм, были отрицательно связаны с утренностью. Автор сообщает, что в их ранних исследованиях более высокие оценки нейротизма обнаружены у утреннего ХТ, при этом по шкале психотизма стабильно высокие оценки — у вечернего ХТ [29]. Тревожность по опроснику Дж. Тейлор и Ч.Д. Спилбергера повышена у вечернего ХТ, что соответствует ряду публикаций [30, 31] и предположительно сопровождается негативными изменениями психического здоровья.

Данные о снижении устойчивости к стрессу вечернего ХТ сложно сопоставить с литературой, поскольку подобные исследования не проводились, однако у студентов изучалась взаимосвязь различных факторов: стресс, качество сна, ХТ и пищевая зависимость. Показана связь между ХТ и пищевой зависимостью через сон и стресс. Сочетание низкого качества сна, увеличения стресса и вечернего ХТ может совместно приводить к развитию пищевой зависимости, поскольку может наблюдаться кумулятивный эффект [32], проявляющийся в других зависимостях. Так, увеличение числа курящих и употребляющих алкоголь среди представителей вечернего ХТ подтверждается аналогичными данными [33], кроме того, в подобных выборках обследованных наблюдается рост психологического стресса и связанных со сном психосоматических симптомов [34]. Доминирование у вечернего ХТ в предпочитаемых вкусах сладкого может указывать на возможность циркадианной системы модулировать настроение и поведение, связанное с вознаграждением [35].

Заключение

Студенты утреннего ХТ характеризовались преобладанием эмоционального питания, которое сопровождается когнитивным сдерживанием без преобладания других исследуемых показателей, что требует дополнительных исследований с использованием дополнительных шкал хронотипологических различий. У вечернего ХТ наблюдаются неадекватная гигиена и ухудшение качества сна, сопровождаемые сонливостью с изменениями в эмоциональной сфере личности. Предпочтение вечернего образа жизни связывают с использованием психоактивных веществ, которые ухудшают качество и количество сна. Именно вечерний ХТ чаще всего ассоциируется с нарушениями здорового образа жизни.

Выявленные различия у студентов крайних ХТ актуализируют вопрос контроля здоровья, пропаганды здорового образа жизни при адаптации молодежи в студенческой среде.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-013-00568.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dorokhov VB, Puchkova AN, Taranov AO, Slominsky PA, Vavilin VA, Ivanov ID, Popov AV, Nechunaev VV, Aizman RI, Budkevich EV, Budkevich RO, Donskaya OG, Putilov AA. A pilot replication study of two PER3 single nucleotide polymorphisms as potential genetic markers for morning and evening earliness-lateness. *Biol Rhythm Res.* 2017;48(4):531-540. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1275400>
2. Natale V, Adan A, Chotai J. Further Results on the Association between Morningness-Eveningness Preference and the Season of Birth in Human Adults. *Neuropsychobiology.* 2002;46(4):209-214. <https://doi.org/10.1159/000067803>
3. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiol Int.* 2012;29(9):1153-1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>
4. Selvi Y, Aydin A, Boysan M, Atli A, Agargun MY, Besiroglu L. Associations between chronotype, sleep quality, suicidality, and depressive symptoms in patients with major depression and healthy controls. *Chronobiol Int.* 2010 Oct;27(9-10):1813-28. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516380>
5. Caci H, Bouchez J, Baylé FJ. Inattentive symptoms of ADHD are related to evening orientation. *J Atten Disord.* 2009 Jul;13(1):36-41. <https://doi.org/10.1177/1087054708320439>
6. Kasof J. Eveningness and bulimic behavior. *Pers Individ Dif.* 200;131(3):361-369. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00142-2](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00142-2)
7. Adan A. Chronotype and personality factors in the daily consumption of alcohol and psychostimulants. *Addiction.* 1994;89(4):455-462. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1994.tb00926.x>
8. Richardson GS. The human circadian system in normal and disordered sleep. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(suppl 9):3-9.
9. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016;5(3):133-152. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>
10. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res.* 1985;29(1):71-83. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90010-8)
11. Hyland ME, Irvine SH, Thacker C, Dann PL, Dennis I. Psychometric analysis of the Stunkard-Messick Eating Questionnaire (SMEQ) and Comparison with the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). *Curr Psychol.* 1989;8(3):228-233. <https://doi.org/10.1007/BF02686751>
12. Karlsson J, Persson L-O, Sjöström L, Sullivan M. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Int J Obes.* 2000;24(12):1715-1725. <https://doi.org/10.1038/sj.sjo.0801442>
13. de Lauzon B, Romon M, Deschamps V, Lafay L, Borys JM, Karlsson J, Ducimetière P, Charles MA; Fleurbaix Laventie Ville Sante Study Group. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 Is Able to Distinguish among Different Eating Patterns in a General Population. *J Nutr.* 2004;134(9):2372-2380. <https://doi.org/10.1093/jn/134.9.2372>
14. Mikhaylova AP, Shtrakhova AV. Eating Behavior in Norm, in Conditions of Stress and in the Presence of Pathology: Bibliographic Review. *Bull South Ural State Univ Ser «Psychology».* 2018;11(3):80-95. <https://doi.org/10.14529/psy180310>
15. Horne JA, Ostberg O. A self assessment questionnaire to determine Morningness Eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 1976;4(2):97-110.
16. Будкевич Р.О., Бакуменко О.Е., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В. Влияние ночного употребления пищи у студентов на некоторые их физиологические показатели. *Вопросы питания.* 2014;83(3):17-24. Budkevich RO, Bakumenko OE, Evdokimov IA, Budkevich EV. Effects of nighttime snacking in students on their physiological parameters. *Voprosy Pitaniya.* 2014;83(3):17-24. (In Russ.).
17. Johns MW. Reliability and Factor Analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992;15(4):376-381. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.4.376>
18. Hanin Y, Eysenck SBG, Eysenck HJ, Barrett P. A cross-cultural study of personality: Russia and England. *Pers Individ Dif.* 1991;12(3):265-271. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90112-O](https://doi.org/10.1016/0191-8869(91)90112-O)
19. Личностная шкала проявлений тревоги (Дж. Тейлор, адаптация Т.А. Немчина). Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. Дерманова И.Б. СПб.: Речь; 2002.
20. Ханин Ю.Л. Исследование тревоги в спорте. *Вопросы психологии.* 1978;6:94-107. Hanin YuL. Issledovanie trevogi v sporte. *Voprosy Psihologii.* 1978;6:94-107. (In Russ.).
21. Управление персоналом организации. Под ред. Кибанова А.Я. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ИНФРА-М; 2008. *Upravlenie personalom organizacii.* Pod red. Kibanova A.Ya. 2-e izd., pererab. i dop. M.: INFRA-M; 2008. (In Russ.).
22. Schubert E, Randler C. Association between chronotype and the constructs of the Three-Factor-Eating-Questionnaire. *Appetite.* 2008;51(3):501-505. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.03.018>
23. Preedy VR, Watson RR, Martin C.R. (eds). *Handbook of Behavior, Food and Nutrition.* New York, NY: Springer-Verlag; 2011. Accessed February 20, 2019. <https://www.springer.com/gp/book/9780387922706>
24. Kontinen H, Kronholm E, Partonen T, Kanerva N, Männistö S, Haukka A. Morningness — eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: A population-based study. *Chronobiol Int.* 2014;31(4):554-563. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.877922>
25. Putilov AA, Donskaya OG, Budkevich E V., Budkevich RO. Reliability and external validity of the six scales of 72-item Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ). *Biol Rhythm Res.* 2017;48(2):275-285. <https://doi.org/10.1080/09291016.2016.1254872>
26. Duggan KA, Friedman HS, McDevitt EA, Mednick SC. Personality and Healthy Sleep: The Importance of Conscientiousness and Neuroticism. Arias-Carrion O, ed. *PLoS One.* 2014;9(3):e90628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090628>
27. Вербийский Е.В. Сон и тревожность (в гл. индивидуальность циркадианных показателей цикла сон—бодрствование. Будкевич Р.О.). Ростов-на-Дону: изд-во ЮНЦ РАН; 2008. Verbijskij EV. *Son i trevozhnost' (v gl. individual'nost' cirkadiannykh pokazatelej cikla son-bodrstvovanie. Budkevich R.O.).* Rostov-na-Donu: izd-vo YUNC RAN; 2008. (In Russ.).
28. Putilov AA, Ivanov ID, Nechunaev VV, Vavilin VA. Blessed are the meek for they shall inherit the earth: the quietness component of introversion is associated with single nucleotide polymorphisms in two circadian clock genes. *Biol Rhythm Res.* 2018;49(2):277-290. <https://doi.org/10.1080/09291016.2017.1354489>
29. Mecacci L, Rocchetti G. Morning and evening types: stress-related personality aspects. *Pers Individ Dif.* 1998;25(3):537-542. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00087-7)
30. Antypa N, Verkuil B, Molendijk M, Schoevers R, Penninx BWJH, Van Der Does W. Associations between chronotypes and psychological vulnerability factors of depression. *Chronobiol Int.* 2017;34(8):1125-1135. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1345932>
31. Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and Mental Health: Recent Advances. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(8):59. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0925-8>
32. Najem J, Saber M, Aoun C, El Osta N, Papazian T, Rabbaa Khabbaz L. Prevalence of food addiction and association with stress, sleep quality and chronotype: A cross-sectional survey among university students. *Clin Nutr.* 2020 Feb;39(2):533-539. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.038>
33. Borisenkov MF, Polugrudov AS, Paderin NM, Bakutova LA. Young inhabitants of the North with late chronotype and social jetlag consume more high-calorie foods and alcohol. *Biol Rhythm Res.* 2019;50(3):418-428. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1455867>
34. Wittmann M, Paulus M, Roenneberg T. Decreased Psychological Well-Being in Late 'Chronotypes' Is Mediated by Smoking and Alcohol Consumption. *Subst Use Misuse.* 2010;45(1-2):15-30. <https://doi.org/10.3109/10826080903498952>
35. Parekh PK, McClung CA. Circadian Mechanisms Underlying Reward-Related Neurophysiology and Synaptic Plasticity. *Front Psychiatry.* 2016 Jan 12;6:187. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00187>

Поступила 19.12.2019

Received 19.12.2019

Принята к печати 15.01.2020

Accepted 15.01.2020

Психологические факторы, связанные с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции (COVID-19): роль тревоги, благополучия, автономии и совладания

© Е.И. РАССКАЗОВА^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Выявление психологических (тревоги, совладания со стрессом, автономии) и поведенческих (защитное поведение, отслеживание информации) факторов, связанных с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции весной 2020 г. при пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В исследовании приняли участие 203 человека (106 мужчин и 97 женщин) в возрасте от 18 до 59 лет. Заполнение опросников производилось через 1—2 нед после начала самоизоляции и через 3—4 нед после первой оценки.

Результаты и заключение. Жалобы на нарушения сна и дневного функционирования за период самоизоляции распространены в 19—30% случаев и зависят не столько от уровня и содержания тревоги, сколько от возможности повышения до дисфункционального уровня, мешающего повседневным делам ($\beta=0,17-0,27$, $p<0,05$, $\Delta R^2=2,8-7,4\%$). Жалобы на нарушения сна чаще коморбидны жалобам на боли ($r=0,43$), чем жалобам на аффективные симптомы ($r=0,33$), а жалобы на нарушения дневного функционирования более распространены среди молодых людей и студентов ($F=3,48$, $p<0,05$, $\eta^2=0,05$). 14,8—24,6% респондентов на фоне самоизоляции отмечали улучшение сна и дневного функционирования. Независимо от наличия тревоги более частое отслеживание информации о COVID-19 оказалось связано с жалобами на нарушения сна ($\beta=0,15$, $p<0,05$, $\Delta R^2=2,0\%$), а общий отрицательный эмоциональный фон — с жалобами на нарушения дневного функционирования и аффективными симптомами ($\beta=0,19-0,22$, $p<0,01$, $\Delta R^2=3,4-4,1\%$). Жалобы на нарушения сна и дневного функционирования в ситуации пандемии характерны для людей, склонных заставлять и контролировать себя ради внешних целей ($\beta=0,17$, $p<0,05$, $\Delta R^2=2,1-2,8\%$).

Ключевые слова: сон, COVID-19, пандемия, нарушения сна, нарушения дневного функционирования, тревога, автономия, совладание.

Информация об авторе:

Рассказова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9648-5238>

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

Как цитировать:

Рассказова Е.И. Психологические факторы, связанные с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции (COVID-19): роль тревоги, благополучия, автономии и совладания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):24—30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104224>

Psychological factors of sleep and daytime complaints during the COVID-19 Lockdown: the role of anxiety, well-being, autonomy, and coping

© Е.И. RASSKAZOVA^{1, 2}

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To reveal psychological (anxiety, coping with pandemic stress, autonomy) and behavioral (compliance with recommendations, monitoring information) factors associated with complaints of sleep and daytime functioning disturbances during the lockdown period in the spring of 2020.

Material and methods. Two hundred and three adults (106 men and 97 women), aged 18 to 59 years, participated in the study. Participants filled the questionnaires 1—2 weeks after the start of the lockdown and 3—4 weeks after the first measurement.

Results and conclusion. Complaints of sleep and daytime functioning difficulties during the period of self-isolation are common in 19—30% and depend not so much on the level and content of anxiety, but on its dysfunctional level that interferes with everyday activities ($\beta=0,17-0,27$, $p<0,05$, $\Delta R^2=2,8-7,4\%$). Complaints of sleep are more often comorbid with complaints of pain ($r=0,43$) than with complaints of affective symptoms ($r=0,33$), and complaints of poor daytime functioning are more common among younger people and students ($F=3,48$, $p<0,05$, $\eta^2=0,05$); 14.8—24.6% report improvement in sleep and daytime functioning during lockdown. Regardless of the presence of anxiety, more frequent monitoring of information about the coronavirus is associated with complaints of sleep ($\beta=0,15$, $p<0,05$, $\Delta R^2=2,0\%$), while general negative emotions— with complaints of day-

time functioning and affective symptoms ($\beta=0.19-0.22$, $p<0.01$, $\Delta R^2=3.4-4.1\%$). Complaints of sleep and daytime functioning in a pandemic are more typical for people who tend to control themselves for extrinsic goals ($\beta=0.17$, $p<0.05$, $\Delta R^2=2.1-2.8\%$).

Keywords: sleep, COVID-19, pandemic, sleep disturbances, disturbances in daytime functioning, anxiety, autonomy, coping.

Information about the author:

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

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

To cite this article:

Rasskazova E.I. Psychological factors of sleep and daytime complaints during the COVID-19 Lockdown: the role of anxiety, well-being, autonomy, and coping. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104224>

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется распространенностью жалоб на различные психопатологические и соматические симптомы. Жалобы на нарушения сна также относятся к числу распространенных, занимая третье-четвертое место в ряду психопатологических и соматических жалоб после тревоги, депрессии и симптомов посттравматического стресса [1]. Так, по данным первых исследований, распространенность жалоб на нарушения сна варьировала в диапазоне 12,5–18,2% [2–3]. В дальнейшем были опубликованы данные, которые в значительной степени превосходят эти показатели: в них жалобы на нарушения сна достигли 42,3% [4] и 55,8% [5]. Жалобы на нарушения дневного функционирования в период пандемии встречались еще чаще (48,6%) и включали преимущественно засыпание днем (35,2%) и сонливость (19,9%). Учет в исследовании нарушений сна, достигающих клинического уровня, и сравнение с ситуацией до периода самоизоляции приводит к менее значимым цифрам распространенности: так, частота клинически значимых нарушений сна возросла от 36,0% до пандемии до 50,5% во время периода самоизоляции, т.е. увеличилась на 13,5% [6].

Поведенческие факторы, связанные с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в ситуации пандемии COVID-19

Изменения поведения во время пандемии касаются следования предписанным рекомендациям [7], выбору защитного поведения [8] и стратегий совладания с трудностями (например, приема алкоголя в период самоизоляции [9]), используемым в качестве зависимых переменных. Жалобы на нарушения сна более характерны для людей, отмечающих необходимость соблюдения режима самоизоляции, и менее характерны для продолжавших активно работать [4]. Также клинически значимые жалобы на нарушения сна за время пандемии оказались более характерны для людей, чаще употребляющих алкоголь и больше времени уделяющих просмотру телепередач [6].

Были выделены три типа изменений режима сна и бодрствования во время пандемии: по типу отсроченного укладывания, уменьшения и увеличения времени в постели [6]. Новые клинически существенные жалобы на трудности засыпания чаще предъявляли люди со стратегией более позднего укладывания, а трудности поддержания сна и ранних утренних пробуждений — люди со стратегией сокращения времени в постели. Обе эти стратегии — позднего укладывания и сокращения времени в постели — были сопряжены с большим уровнем стресса, тревоги и депрессии.

Психологические факторы, связанные с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в ситуации пандемии COVID-19

Накоплен обширный объем данных о психологических коррелятах жалоб на нарушения сна за время пандемии: в первую очередь это воспринимаемые стресс, тревога и другие психопатологические и психологические жалобы, общее ухудшение психического здоровья, связанные с пандемией [4–6]. Факторами-буферами, препятствующими психопатологическим жалобам и поддерживающими субъективное благополучие при пандемии, выступают самоконтроль [10] и оптимизм [11–13], а жалобы на нарушения сна связаны с ухудшением социальной поддержки [5] и низким уровнем физической активности за время пандемии [14]. В данной работе в качестве ключевого психологического ресурса саморегуляции оценивались показатели автономного функционирования [15]. Под автономным функционированием понимается опора на себя в выборе стратегии действия, поиск конгруэнтных собственным ценностям и значимых для себя решений. Автономное функционирование тесно связано с субъективным благополучием, продуктивностью деятельности и совладанием с трудными ситуациями [16–18], что позволяет предполагать, что оно будет связано с лучшим совладанием и с тревожной пандемией.

Цель данного исследования — выявление психологических (тревоги, совладания со стрессом, автономии) и поведенческих (защитное поведение, отслеживание информации) факторов, связанных с жалобами на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции весной 2020 г. при пандемии COVID-19.

Для достижения цели выдвигались следующие гипотезы:

1. Субъективные жалобы на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции распространены и связаны с тревожной пандемией.

2. Субъективные жалобы на нарушения сна и дневного функционирования в период самоизоляции не являются проявлениями клинически очерченного расстройства сна (например, нарушения сна и нарушения дневного функционирования могут быть не связаны; нарушения сна связаны не только с жалобами на аффективные симптомы, но и с жалобами на боли) и объясняются иными причинами, в частности изменением образа жизни.

3. Независимо от тревоги пандемии группу риска по увеличению жалоб на нарушения сна, дневного функционирования и аффективных симптомов за период самоизоляции составляют люди, чаще отслеживающие ин-

формацию о пандемии и использующие деструктивные стратегии совладания (избегание проблемы, прием «успокоительных» средств) в ситуации пандемии.

4. Жалобы на нарушения сна и дневного функционирования при самоизоляции менее выражены у людей с более высоким уровнем субъективного благополучия и автономным функционированием (людей, ориентирующихся на важное им лично в принятии решений, а не на мнение других; в отличие от стремления заставлять и контролировать себя).

Материал и методы

Исследование проводилось в Москве и Московской области в два этапа: в апреле 2020 г. (через 1—2 нед после объявления периода самоизоляции в Москве и Московской области) и через 3—4 нед после первой оценки по опросникам (конец мая 2020 г.). Данные собирались дистанционным образом с использованием электронных средств связи.

В исследовании приняли участие 203 человека (106 мужчин и 97 женщин) в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст $32,8 \pm 12,5$ года). На момент второй оценки (май 2020 г.) 28 (13,8%) человек не работали, 60 (29,6%) человек ответили, что они студенты. Профессиональная деятельность остальных респондентов была закодирована (на основе их открытых ответов) как деятельность, не требующая обязательного выхода на работу при пандемии (99 человек, 48,8%), и требующая очного присутствия на рабочем месте (продавцы продуктовых магазинов, полицейские, медицинский персонал и др., 16 (7,9%) человек).

Из них 140 (69,0%) человек отметили, что за время самоизоляции не посещали место работы или учебы, 33 (16,2%) человека делали это иногда и 30 (14,8%) человек делали это постоянно.

При первой оценке респонденты заполняли следующие опросники:

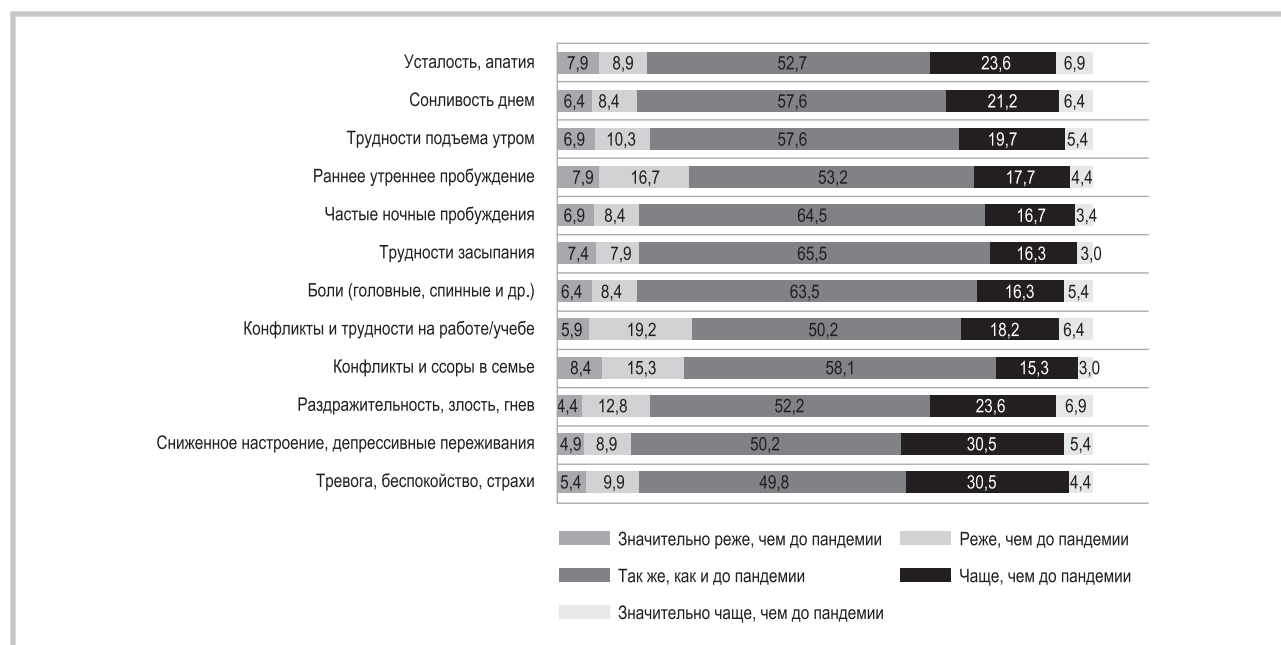
1. *Оценка тревоги заражения и негативных последствий пандемии, защитных действий и отслеживания информации о COVID-19* опиралась на апробированные ранее в ситуации пандемии шкалы [8].

2. *Методика диагностики совладающего поведения (COPE)* [19, 20] использовалась в ситуативном варианте — респондентов просили оценить стратегии совладания с ситуацией пандемии. Опросник позволяет оценить 15 общих копинг-стратегий: 1) активное совладание, 2) планирование, 3) подавление конкурирующей деятельности, 4) сдерживание совладания, 5) поиск инструментальной социальной поддержки, 6) поиск эмоциональной социальной поддержки, 7) концентрация на эмоциях, 8) позитивное переформулирование, 9) отрицание, 10) принятие, 11) обращение к религии, 12) использование «успокоительных» (алкоголя, успокоительных средств, лекарств), 13) юмор, 14) поведенческий уход от проблемы и 15) мысленный уход от проблемы.

3. *Субъективное благополучие* оценивалось в соответствии с моделью Э. Динера: для оценки ее когнитивного компонента применялась шкала удовлетворенности жизнью [21, 22]. Также использовалась шкала позитивных и негативных эмоциональных переживаний [23, 24].

4. *Индекс автономного функционирования* ([15] в апробации Е.Н. Осина) направлен на оценку автономии как опору на собственные чувства и мнение, свой личный выбор и включает три шкалы: авторство, самоконгруэнтность, подверженность контролю и интерес к себе.

Через 3—4 нед после первой оценки респонденты повторно заполняли шкалы тревоги пандемии, защитных действий и субъективного благополучия, а также заполняли разработанную для данного исследования анкету изменения симптомов за время пандемии. Анкета включала 12 симптомов (см. рисунок), 3 из которых касались аффективных симптомов (жалобы на тревогу, депрессивные переживания, раздражительность, альфа Кронбаха 0,70); 3 — нару-



Распространенность (в %) жалоб на нарушения сна на фоне других психических и соматических жалоб в ситуации пандемии.

The prevalence (in percentage) of complaints of sleep disturbances comparing to other mental and somatic complaints in a pandemic situation.

шений сна (жалобы на трудности засыпания, частые ночные пробуждения и раннее утреннее пробуждение, альфа 0,62); 3 — нарушений дневного функционирования (трудности подъема утром, усталость, апатия, сонливость днем, альфа 0,69). Респонденты оценивали их по шкале Лайкерта от 1 («Значительно реже, чем до пандемии») до 5 («Значительно чаще, чем до пандемии») баллов. Пункты для оценки нарушений сна и дневного функционирования были модифицированы на основе индекса тяжести инсомнии [25, 26]. Три дополнительных вопроса о симптомах включали оценку изменения в выраженности болей, а также конфликтов на работе/в учебе и в семье.

Обработка данных проводилась в программе SPSS Statistics 23.0 и включала оценку надежности—согласованности связей и различий между группами (χ^2 Пирсона, t -критерий Стьюдента, дисперсионный анализ), корреляционный анализ и иерархический регрессионный анализ. Критическим уровнем значимости был выбран $p < 0,05$. Во всех случаях дополнительно рассчитывались показатели величины статистического эффекта. Достоверность результатов обеспечивается использованием методик с установленными психометрическими характеристиками и апробированными ранее в ситуации пандемии, а также подбором статистических методов анализа.

Результаты

Оценки изменения эмоционального состояния, сна и бодрствования в период пандемии и самоизоляции

Как показано на рисунке, жалобы на эмоциональные нарушения за 3—4 нед самоизоляции относятся к наиболее распространенным; усиление различных эмоциональных трудностей отмечают у себя 30,5—35,9% респондентов. Жалобы на нарушения сна представлены в меньшей степени, но тем не менее характерны для 19,3—22,1% людей, тогда как жалобы на нарушения дневного функционирования встречаются у 25,1—30,5% выборки.

Для сравнения 18,3—24,6% указывают на усиление или появление за время пандемии болей разной локализации и нарастание конфликтов и трудностей, особенно на рабочем месте.

Интересно, что улучшение соматического и эмоционального состояния за 3—4 нед самоизоляции отмечают 13,8—25,1% респондентов, в частности 14,8—17,2% — говорят об улучшении дневного функционирования, 15,3—24,6% — об улучшении сна.

В дальнейшем статистическом анализе, направленном на выявление факторов эмоциональных и соматических жалоб при пандемии, используются перекодированные переменные, в которых улучшение или отсутствие изменений оценивается как 0 баллов, а ухудшение — как 1 балл.

На нарастание тревоги, беспокойства и страхов за время самоизоляции чаще жалуются женщины (45,4% женщин и 25,5% мужчин; $\chi^2 = 8,81$, $p < 0,01$, Cramer's $V = 0,21$) и люди более старшего возраста по сравнению с более молодыми людьми (сравнивался возраст людей, предъявляющих и не предъявляющих соответствующие жалобы; по t -критерию Стьюдента, $t = -3,56$, $p < 0,01$, $d = 0,53$), тогда как гендерных различий в жалобах на нарушения сна, апатию, раздражительность, депрессивные переживания и нарастание конфликтов выявлено не было. Жалобы на боль, дневную сонливость, а также усталость и апатию бо-

лее характерны для молодых респондентов (по t -критерию Стьюдента, $t = 1,99$, $p < 0,05$, $d = 0,34$; $t = 2,74$, $p < 0,01$, $d = 0,44$ и $t = 3,00$, $p < 0,01$, $d = 0,46$ соответственно). В целом возраст оказался не связан с жалобами на аффективные симптомы и нарушения сна за время самоизоляции, но связан с меньшей выраженностью жалоб на нарушения дневного функционирования (по результатам корреляционного анализа, $r = -0,22$, $p < 0,01$).

Не было выявлено различий ни по одной из жалоб за время пандемии в зависимости от необходимости ездить на работу, но жалобы на тревогу и страхи были более выражены у работающих людей, особенно если их профессиональная деятельность требовала очного присутствия (50,0% при очной работе, 40,4% при иной профессиональной деятельности, 35,7% у неработающих и 21,7% у студентов; по критерию χ^2 Пирсона, $\chi^2 = 7,55$, $p < 0,06$, Cramer's $V = 0,19$). Жалобы на конфликты и трудности в работе/учебе за период пандемии были наиболее распространены у студентов и редко встречались у лиц, профессиональная деятельность которых требовала очного присутствия на рабочем месте (6,3% при очной работе, 21,2% при иной профессиональной деятельности, 21,4% у неработающих и 36,7% у студентов; по критерию χ^2 Пирсона, $\chi^2 = 8,37$, $p < 0,05$, Cramer's $V = 0,20$). Тот же паттерн был характерен для жалоб на усталость и апатию, которые были наиболее характерны для студентов и наименее характерны для людей, профессиональная деятельность которых требовала выхода на работу (18,8% при очной работе, 22,2% при иной профессиональной деятельности, 32,1% у неработающих и 46,7% у студентов; по критерию χ^2 Пирсона, $\chi^2 = 11,67$, $p < 0,01$, Cramer's $V = 0,24$). В целом жалобы на нарушения дневного функционирования наиболее выражены у студентов и наименее — у лиц, которым необходимо очно работать по профессиональной деятельности (по результатам дисперсионного анализа, $F = 3,48$, $p < 0,05$, $\eta^2 = 0,05$), тогда как жалобы на нарушения сна и аффективные симптомы от особенностей профессиональной деятельности не зависели.

Жалобы на нарушения сна связаны с жалобами на нарушения дневного функционирования, но не настолько тесно, как этого можно было бы ожидать ($r = 0,28$, $p < 0,01$). Напротив, и жалобы на нарушения сна ($r = 0,33$, $p < 0,01$), и жалобы на нарушения дневного функционирования ($r = 0,41$, $p < 0,01$) за время самоизоляции тесно связаны с жалобами на аффективные нарушения. Жалобы на нарушения сна практически не связаны с жалобами на нарастание конфликтных ситуаций в семье или на работе/в учебе, но тесно связаны с жалобами на боль ($r = 0,43$, $p < 0,01$). Жалобы на нарушения дневного функционирования в средней степени связаны с жалобами на конфликты и боль ($r = 0,20$ — $0,30$, $p < 0,01$).

Связь тревоги пандемии и защитных действий с жалобами на нарушения сна, функционирования и аффективные симптомы при пандемии COVID-19

С целью выявления связи тревоги пандемии с риском жалоб на нарушения сна, дневного функционирования и аффективных симптомов за время самоизоляции проводился пошаговый регрессионный анализ, независимыми переменными в котором выступали три типа тревоги (см. таблицу): тревога заражения, тревога негативных последствий пандемии и выраженность признаков дисфункциональной тревоги (ДТ), выраженность которой нарушает привычную деятельность. ДТ в начале самоизоляции высту-

Психологические факторы жалоб на нарушения сна, функционирования и аффективные симптомы: результаты пошагового регрессионного анализа

Psychological factors of complaints on sleep, daytime functioning and affective symptoms: results of stepwise hierarchical regression analysis

Пошаговый регрессионный анализ	Жалобы на аффективные симптомы		Жалобы на нарушения сна		Жалобы на нарушения дневного функционирования	
	β^1	ΔR^2	β	ΔR^2	β	ΔR^2
Шаг 1: тревога при пандемии	Тревога заражения $\beta=0,20^{**}$, ДТ $\beta=0,16^*$	8,3%**	ДТ $\beta=0,27^{**}$	7,4%**	ДТ $\beta=0,17^*$	2,8%**
Шаги 2 и 3: отслеживание информации о COVID-19 и субъективное благополучие	Негативные эмоции $\beta=0,22^{**}$	4,1%**	Отслеживание информации о COVID-19 $\beta=0,15^*$	2,0%*	Негативные эмоции $\beta=0,19^{**}$	3,4%**
Шаги 4 и 5: совладание в ситуации пандемии и индекс автономного функционирования	Позитивная переоценка $\beta= -0,16^*$	2,3%**	Подверженность контролю $\beta=0,17^*$	2,1%*	Подверженность контролю $\beta=0,17^*$	2,8%*

Примечание. * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$. 1 — β — стандартизованные коэффициенты регрессионного уравнения, ΔR^2 — изменение процента объясненной дисперсии зависимой переменной от предыдущего шага модели к следующему.

Note. * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$. 1 — β — standardized regression coefficients, ΔR^2 — change in the variance explained by the model from one step to the next one.

пала предиктором как жалоб на нарушения сна, так и жалоб на нарушения дневного функционирования. Соответственно предсказательной «силой» модели считается процент дисперсии в ответах людей о жалобах на нарушения сна и дневного функционирования, который удается объяснить (предсказать) на основе независимых переменных (предикторов). Увеличение процента объясняемой дисперсии после добавления в модель тревоги заражения и тревоги негативных последствий пандемии, если оно достигало значимости $p<0,05$, означало, что тревога улучшает предсказательную «силу» модели. В данном исследовании добавление в модель тревоги не приводило к ее улучшению.

Напротив, жалобы на аффективные симптомы были связаны не только с ДТ, но и с тревогой заражения в начале пандемии, тогда как учет в модели тревоги негативных последствий пандемии не приводил к ее улучшению (т.е. увеличению процента предсказанной дисперсии по жалобам людей, который достиг уровня $p<0,05$).

Ни жалобы на нарушения сна, ни сонливость и апатия, ни жалобы на нарастание негативных эмоциональных переживаний не были связаны с защитными действиями в ситуации пандемии ($r<0,11$, $p>0,10$), соответственно защитные действия не включались в дальнейший статистический анализ.

Связь субъективного благополучия, отслеживания информации о COVID-19, совладания и автономии с жалобами на нарушения сна, функционирования и аффективные симптомы при пандемии

Второй шаг пошагового регрессионного анализа был посвящен проверке гипотезы о том, что субъективное благополучие в начальном периоде самоизоляции может характеризовать уязвимость респондентов к ситуации пандемии и потому выступать фактором риска жалоб на аффективные симптомы, нарушения сна и функционирования. Согласно результатам (см. таблицу), после статистического контроля (добавления в регрессионную модель) тревоги пандемии, удовлетворенность жизнью и позитивные эмоции оказались не связаны с жалобами, тогда как негативные эмоции выступают предиктором жалоб на аффективные симптомы и нарушения дневного функциониро-

вания, но не коррелируют с жалобами на нарушения сна. Другими словами, независимо от тревоги как реакции на пандемию, респонденты, которые в начале ситуации самоизоляции испытывали более выраженные негативные эмоции, были склонны к жалобам на аффективные симптомы и нарушения дневного функционирования через 3–4 нед.

На третьем шаге в модель добавлялось отслеживание информации о COVID-19, которое оказалось предиктором жалоб на нарушения сна, но не нарушения дневного функционирования, после статистического учета в модели тревоги пандемии.

Добавление в модель (четвертый шаг) стратегий совладания с пандемией привело к установлению лишь одного эффекта: люди, склонные к позитивной переоценке ситуации пандемии, реже жалуются на аффективные симптомы за период пандемии. Наконец, учет в модели индекса автономного функционирования показал, что подверженность контролю связана как с жалобами на нарушения сна, так и с жалобами на нарушение дневного функционирования, но не связана с жалобами на аффективные симптомы.

Обсуждение

Полученные нами данные распространенности жалоб на нарушения сна во время пандемии соответствуют тем исследованиям, которые применяли более строгие критерии оценки [2, 3, 6]. Так, жалобы на усиление или развитие нарушений сна предъявляли 19,3–22,1% респондентов, а жалобы на нарушения дневного функционирования — 25,1–30,5%, и обе группы жалоб часто сопутствуют жалобам на аффективные нарушения. Полученные в данном исследовании результаты позволяют указать на два важных уточнения.

Во-первых, вследствие онлайн-формата и отсутствия клинической диагностики в таких исследованиях неизвестно, имеют ли жалобы отношение к клиническому диагнозу инсомнии, хотя долгосрочная самоизоляция может быть сопряжена с риском ее развития и хронификации вследствие нарушения гигиены сна и бодрствования, режима дня [6].

Нарастание сонливости, усталости и апатии, опережающее по распространенности собственно жалобы на нару-

шения сна и не настолько сильно с ними связанное, как это можно было бы ожидать ($r=0,28$), может объясняться нарушением гигиены сна, спровоцированным изменением режима за время самоизоляции. Косвенно подтверждая это предположение, что согласуется и с другими данными [4], такие жалобы более распространены среди молодых людей и студентов, для которых нарушения гигиены сна с переходом на дистанционное обучение более ожидаемы, нежели для работающих людей (особенно тех, чья профессиональная деятельность требовала очного присутствия на рабочем месте). Кроме того, по нашим данным, жалобы на нарушения сна чаще оказываются коморбидны жалобам на боли ($r=0,43$), чем жалобам на аффективные симптомы ($r=0,33$) и нарушения дневного функционирования ($r=0,28$).

Во-вторых, 13,8—25,1% респондентов отмечают улучшение сна, дневного функционирования и эмоционального состояния за время пандемии. Иными словами, выводы об однозначно негативном эффекте пандемии и самоизоляции представляются неточными; правомернее обсуждать группы риска и факторы риска усиления и развития тех или иных жалоб и симптомов, а также психологические факторы-буферы, препятствующие этому развитию [13].

Психологические факторы жалоб на нарушения сна и дневного функционирования в ситуации пандемии. В начале режима самоизоляции доминирующее содержание тревоги определялось не риском заражения, а возможными негативными последствиями пандемии, в первую очередь экономическими [8]. В связи с этим интересен тот результат, что если статистически контролировались другие типы тревоги, то тревога негативных последствий пандемии не была предиктором жалоб на аффективные симптомы, нарушения сна или дневного функционирования через 3—4 нед. Ключевым предиктором нарушения сна и дневного функционирования является дисфункциональная выраженность тревоги (при любом ее содержании): т.е. нарушения сна, дневного функционирования и аффективные симптомы в ситуации пандемии отмечают люди, тревога которых мешала их привычным делам, нарушала обычный образ жизни. Следует отметить, что связь выраженности тревоги с жалобами на нарушения сна подтверждается и в других исследованиях [4—6], однако, насколько нам известно, в них не выделялся дисфункциональный уровень тревоги как отдельный феномен. С практической точки зрения это означает, что реалистичная, соответствующая ситуации тревога заражения и тревога негативных последствий не требует психологического вмешательства и не является однозначным фактором риска жалоб на нарушения сна. Жалобы на аффективные симптомы при пандемии оказались дополнительно связаны с тревогой заражения.

Вопреки предложенной гипотезе, следование режиму самоизоляции и защитные действия не определялось че-

рез 3—4 нед. Стратегии совладания со стрессом, связанным с пандемией, также не предсказывали жалоб на нарушения сна и дневного функционирования, хотя жалобы на аффективные симптомы были менее характерны для людей, склонных к позитивной переоценке ситуации пандемии. По всей видимости, выбор стратегий поведения в ситуации пандемии и способов совладания с тревогой и трудностями практически не связан с субъективным ухудшением эмоционального состояния и проблем со сном и бодрствованием. Этот результат косвенно согласуется с высказанным выше предположением о том, что многие жалобы при пандемии, в том числе жалобы на нарушения сна и бодрствования, не специфичны по отношению к пандемии. Чаще они являются следствием нарушения привычного режима, включая гигиену сна, общих дисфункциональных стратегий совладания и тревожности/депрессивности [6]. Другими словами, ситуация пандемии скорее актуализирует имеющиеся трудности саморегуляции или совладания с эмоциональным состоянием, чем действительно порождает какие-либо симптомы.

Заключение

Таким образом, многие жалобы на нарушения сна и дневного функционирования за период самоизоляции не являются проявлением инсомнии как клинически оформленного расстройства; чаще коморбидны жалобам на боли, чем жалобам на аффективные симптомы; более распространены среди молодых людей и студентов и зависят не столько от уровня и содержания тревоги, сколько от того, достигают ли тревожные переживания дисфункционального уровня, мешая повседневным делам человека. У каждого 6—7-го респондента отмечается улучшение сна и дневного функционирования на фоне самоизоляции. Независимо от тревоги в ситуации пандемии более частое отслеживание информации о COVID-19 связано с жалобами на нарушения сна, а общий отрицательный эмоциональный фон — с жалобами на нарушения дневного функционирования и аффективные симптомы. И жалобы на нарушения сна, и жалобы на нарушение дневного функционирования в ситуации пандемии более характерны для людей, склонных заставлять и контролировать себя ради внешних целей.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 20-013-00740 «Развитие и нарушения психологической системы регуляции сна и бодрствования: подход психологии телесности».

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Longitudinal Study on the Mental Health of General Population during the COVID-19 Epidemic in China. *Brain Behav Immun.* 2020;87:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
2. Roy D, Tripathy S, Kar SK, et al. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr.* 2020;8(51):102083. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102083>

3. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>
4. Pérez-Carbonell L, Meurling JJ, Wassermann D, et al. Impact of the novel coronavirus (COVID-19) pandemic on sleep. *J Thorac Dis.* 2020;12(suppl 2):163-175. <https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020-015>
5. Li D-J, Ko N-Y, Chen Y-L, et al. COVID-19-related factors associated with sleep disturbance and suicidal thoughts among the Taiwanese public: a Facebook survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12):4479. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124479>
6. Robillard R, Dion K, Pennestri MH, et al. Profiles of sleep changes during the COVID-19 pandemic: Demographic, behavioural and psychological factors. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13231. <https://doi.org/10.1111/jsr.13231>
7. Yıldırım M, Geçer E, Akgül Ö. The impacts of vulnerability, perceived risk, and fear on preventive behaviours against COVID-19. *Psychol Health Med.* 2021;26(1):35-43. <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1776891>
8. Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. Психологическое содержание тревоги и профилактики в ситуации инфодемии: защита от коронавируса или порочный круг тревоги. *Консультативная психология и психотерапия.* 2020;28(2):70-89. Tkhostov ASH, Rasskazova EI. Psychological content of anxiety and prophylaxis in infodemic: defense against coronavirus or virtual cycle of anxiety. *Konsul'tativnaja Psihologija i Psihoterapija.* 2020;28(2):70-89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17759/cpp.2020280204>
9. Rodriguez LM, Litt DM, Stewart SH. Drinking to cope with the pandemic: The unique associations of COVID-19-related perceived threat and psychological distress to drinking behaviors in American men and women. *Addict Behav.* 2020;110:106532. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106532>
10. Li JB, Yang A, Dou K, Cheung RY. Self-control moderates the association between perceived severity of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) and mental health problems among the Chinese public. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(13):4820. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134820>
11. Maftai A, Holman AC. Cyberchondria during the coronavirus pandemic: the effects of neuroticism and optimism. *Front Psychol.* 2020;11:567345. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.567345>
12. Arslan G, Yıldırım M, Tanhan A, Buluş M, Allen K-A. Coronavirus stress, optimism-pessimism, psychological inflexibility, and psychological health: psychometric properties of the coronavirus stress measure. *Int J Ment Health Addict.* 2020;4:1-17. <https://doi.org/10.1007/s11469-020-00337-6>
13. Gordeeva TO, Sychev OA, Semenov YuI. COVID-19: Constructive Optimism, Defensive Optimism, and Gender as Predictors of Autonomous Motivation to Follow Stay-at-Home Recommendations during the COVID-19 Pandemic. *Psychology in Russia: State of the Art.* 2020;13(4):38-54. <https://doi.org/10.11621/pir.2020.0403>
14. Szovák E, Varga K, Pelyva IZ, et al. Insights gained in the aftermath of the COVID-19 pandemic: a follow-up survey of a recreational training program, focusing on sense of coherence and sleep quality. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:9201. <https://doi.org/10.3390/ijerph17249201>
15. Weinstein N, Przybylski AK, Ryan RM. The index of autonomous functioning: Development of a scale of human autonomy. *J Res Personality.* 2012;46:397-413. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2012.03.007>
16. Ryan RM, Deci EL. *Self-determination theory: Basic psychological needs in motivation, development, and wellness.* New York: Guilford Publications; 2017.
17. Ryan RM, Deci EL. An overview of self-determination theory. In: Deci EL, Ryan RM, eds. *Handbook of self-determination research.* University of Rochester Press; 2002;3-33.
18. Weinstein N, Ryan RM. A self-determination theory approach to understanding stress incursion and responses. *Stress Health.* 2011;27(1):4-17. <https://doi.org/10.1002/smi.1368>
19. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *J Pers Soc Psychol.* 1989;56(2):267-283. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.56.2.267>
20. Рассказова Е.И., Гордеева Т.О., Осин Е.Н. Копинг-стратегии в структуре деятельности и саморегуляции: психометрические характеристики и возможности применения методики COPE. *Психология. Журнал Высшей школы экономики.* 2013;10(1):82-118. Rasskazova EI, Gordeeva TO, Osin EN. Coping strategies in the structure of activity and self-regulation: psychometric characteristics and opportunities of COPE. *Psychology. Journal of Higher School of Economics.* 2013;10(1):82-118. (In Russ.).
21. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction with Life Scale. *J Pers Assess.* 1985;49(1):71-75. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13
22. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Краткие русскоязычные шкалы диагностики субъективного благополучия: психометрические характеристики и сравнительный анализ. *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены.* 2020;1:117-142. Osin EN, Leontiev DA. Brief Russian versions of scale for diagnostics of subjective well-being: psychometric characteristics and comparative analysis. *Monitoring Obshhestvennogo Mnenija: Jekonomicheskie i Social'nye Peremenny.* 2020;1:117-142. (In Russ.). <https://doi.org/10.14515/monitoring.2020.1.06>
23. Diener E, Wirtz D, Tov W, et al. New well-being measures: short scales to assess flourishing and positive and negative feelings. *Social Indicators Res.* 2010;97:143-156.
24. Рассказова Е.И., Лебедева А.А. Скрининговая шкала позитивных и негативных переживаний Э. Динера: апробация русскоязычной версии. *Психология. Журнал Высшей школы экономики.* 2020;17(2):250-263. Rasskazova EI, Lebedeva AA. E. Diener's Screening scale of positive and negative experiences: validation of the Russian version. *Psychology. Journal of Higher School of Economics.* 2020;17(2):250-263. (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/1813-8918-2020-2-250-263>
25. Morin CM. *Insomnia: psychological assessment and management.* NY: Guilford Press; 1993.
26. Рассказова Е.И., Тхостов А.Ш. *Клиническая психология сна и его нарушений.* М.: Смысл; 2012. Rasskazova EI, Tkhostov ASH. *Clinical psychology of sleep and its disturbances.* M.: Smyssl; 2012. (In Russ.).

Поступила 19.02.2021

Received 19.02.2021

Принята к печати 05.03.2021

Accepted 05.03.2021

Влияние музыки с эффектом бинауральных биений на параметры сердечного ритма человека в процессе дневного сна

© З.В. БАКАЕВА¹, Д.Е. ШУМОВ², Е.Б. ЯКУНИНА¹, Ю.П. СТАРШИНОВ¹, Д.С. СВЕШНИКОВ¹,
В.И. ТОРШИН¹, В.Б. ДОРОХОВ², В.И. КАРПОВ¹

¹Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФБГУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Проверка гипотезы о том, что музыка с эффектом бинауральных биений (ББ) способна усиливать активацию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПОВНС) по мере углубления дневного сна.

Материал и методы. Параметром сравнения была мощность высокочастотной составляющей спектра variability сердечного ритма испытуемых, вычисляемая на последовательных 2-минутных интервалах в течение 20-минутного дневного сна. Параметр сравнивали при засыпании на фоне музыки с эффектом ББ (стимул) и при засыпании в тишине (контроль).

Результаты и заключение. Статистическое сравнение показало более высокую активацию ПОВНС по мере засыпания на фоне стимула по сравнению с контролем. Это согласуется с выводами других публикаций о положительном влиянии звуковых стимулов с эффектом ББ на ПОВНС.

Ключевые слова: бинауральные биения, засыпание, инсомния, вариабельность сердечного ритма.

Информация об авторах:

Бакаева З.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7795-0897>

Шумов Д.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-5755-5563>

Якунина Е.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-7962-1971>

Старшинов Ю.П. — <https://orcid.org/0000-0002-1836-6209>

Свешников Д.С. — <https://orcid.org/0000-0002-1050-7871>

Торшин В.И. — <https://orcid.org/0000-0002-3950-8296>

Дорохов В.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-3533-9496>

Карпов В.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2511-6264>

Автор, ответственный за переписку: Шумов Дмитрий Ефимович — e-mail: dmitry-shumov@yandex.ru

Как цитировать:

Бакаева З.В., Шумов Д.Е., Якунина Е.Б., Старшинов Ю.П., Свешников Д.С., Торшин В.И., Дорохов В.Б., Карпов В.И. Влияние музыки с эффектом бинауральных биений на параметры сердечного ритма человека в процессе дневного сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):31–35. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104231>

The effect of music embedded with binaural beats on heart rate parameters during nap

© Z.V. BAKAEVA¹, D.E. SHUMOV², E.B. YAKUNINA¹, YU.P. STARSHINOV¹, D.S. SVESHNIKOV¹, V.I. TORSHIN¹,
V.B. DOROKHOV², V.I. KARPOV¹

¹Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To test hypothesis that music embedded with binaural beats can boost activity of parasympathetic part of autonomic nervous system (PPANS) with the development of nap.

Material and methods. The power of high-frequency component of heart rate variability spectrum computed on successive 2-minute intervals during 20-minute nap was a comparison criterion. The criterion was compared during nap accompanied by music with embedded binaural beats (stimulus condition) and nap in silence (control condition).

Results and conclusion. Statistical comparison revealed the increase of PPANS activity during nap in stimulus condition vs. control condition. It is consistent with conclusions of other papers about positive effect of sound stimuli embedded with binaural beats on PPANS.

Keywords: binaural beats, falling asleep, insomnia, heart rate variability.

Information about the authors:

Bakaeva Z.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7795-0897>

Shumov D.E. — <https://orcid.org/0000-0002-5755-5563>

Yakunina E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-7962-1971>

Starshinov Yu.P. — <https://orcid.org/0000-0002-1836-6209>

Sveshnikov D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1050-7871>

Torshin V.I. — <https://orcid.org/0000-0002-3950-8296>

Dorokhov V.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3533-9496>

Karpov V.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2511-6264>

Corresponding author: Shumov D.E. — e-mail: dmitry-shumov@yandex.ru

To cite this article:

Bakaeva ZV, Shumov DE, Yakunina EB, Starshinov YuP, Sveshnikov DS, Torshin VI, Dorokhov VB, Karpov VI. The effect of music embedded with binaural beats on heart rate parameters during nap. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 вып 2):31–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104231>

Биения — это объективное физическое явление, возникающее при наложении двух колебательных процессов близкой частоты. В психоакустике различают «бинауральные» и «монауральные», или акустические, биения. Акустические низкочастотные биения проще всего услышать, если 2 электрических сигнала постоянной, но немного отличающейся частоты (например, 248 и 252 Гц), наложить и подать в звуковой преобразователь (динамик), — в результате мы услышим периодическое нарастание и снижение (пульсацию) громкости звука на разностной частоте, в данном случае 4 Гц. Эти сигналы можно также одновременно подать на 2 близко расположенных динамика и услышать идентичные биения. В данном случае место сложения сигналов не влияет на конечный результат, поскольку до уха он доходит в одном и том же виде — колебаний промежуточной среды-носителя — воздуха. Имеется еще один вариант наложения этих сигналов — непосредственно в головном мозге слушателя. Для этого надо подать те же сигналы 248 и 252 Гц раздельно — один в правое, а другой в левое ухо (например, с использованием стереонаушников). В этом случае также ощущаются биения и с той же частотой 4 Гц, но иметь они будут уже иную природу, связанную с физиологическими механизмами пространственной локализации источника звука. Такие биения называются бинауральными (ББ). В отличие от монауральных биений (МБ) они не имеют промежуточного физического носителя в виде воздуха или иной среды. Впервые ББ были открыты немецким исследователем Н. Dove [1] и в дальнейшем описаны S. Thompson [2].

Следует отметить, что словосочетания «ББ в звуке» или «звук с ББ» не совсем корректны, поскольку, во-первых, речь идет не об 1, а о 2 звуках, во-вторых, нельзя сказать, что данное явление объективно: человек ощущает ББ не слуховой сенсорной системой, а ЦНС. Кроме того, степень восприимчивости к ББ зависит от уровня внимания к ним слушателя [3], а некоторые люди, например страдающие болезнью Паркинсона, вообще не способны их ощутить [4]. В этом состоит интерес к данному явлению, размыывающему границу между «объективным» и «субъективным».

Самая очевидная разница между ББ и МБ состоит в том, что ББ слышимы только в случае низких производящих, или «несущих», частот. Лучше всего они воспринимаются в случае несущей частоты в районе 440 Гц; с ее повышением различимость биений падает. Оптимальным для восприятия считается диапазон от 200 до 900 Гц. По данным последних исследований, отчетливо различаются человеком ББ с несущей частотой вплоть до 1400 Гц, при этом уровень различимости спадает линейно с ростом несущей от 700 до 1400 Гц [5]. Что касается частоты самих ББ, то они ощу-

щаются в диапазоне от 2 до 35 Гц [6]. При меньшей разнице частот между каналами ощущается просто изменение пространственной локализации звука (стереопанорамы), при большей — каждое ухо слышит свой отдельный тон.

Еще одним отличительным качеством ББ является их низкая амплитуда. Например, обычные акустические биения, полученные наложением двух звуков одинаковой громкости, будут иметь громкость от нуля до 4-кратной громкости каждого из звуков. ББ же ощущаются только как слабая модуляция по громкости одиночного звука. Оценка глубины этой модуляции дает результат около 3 дБ, или примерно десятую долю от громкости шепота [4].

Привлекательность данного эффекта для улучшения сна заключается в том, что человек способен ощутить его воздействие при очень малой громкости, граничащей с порогом восприятия [4], т.е. такой стимул создает мало помех процессу расслабления. Несмотря на то что в настоящее время имеется ряд исследований, показывающих улучшение характеристик человеческого сна под влиянием звуковых стимулов на основе ББ, воздействие ББ на сон изучено недостаточно. Особенно это касается объективных исследований, выполненных на основе анализа электрофизиологических параметров, например электроэнцефалограммы (ЭЭГ) или электрокардиограммы (ЭКГ). На данный момент можно найти небольшое количество работ, удовлетворяющее этим требованиям [7–10].

С другой стороны, имеются исследования, демонстрирующие эффективность музыки для терапии инсомнии. Этот метод набирает популярность в последние годы благодаря отсутствию побочных эффектов [11–13]. Согласно опросам [14], примерно 25% людей используют музыку в качестве средства, облегчающего засыпание. Влиянию музыки на процесс сна посвящены научные обзоры [13, 15–18]. Поэтому логично предположить, что сочетание музыки и правильно подобранных ББ также должно улучшать сон, что и было показано в работе [10]. В этой работе для анализа эффективности звукового стимула использован параметр консолидации сна, определяемый вероятностью нахождения испытуемого в состоянии медленного сна. Но в качестве такого параметра можно использовать и вариабельность сердечного ритма (ВСР). Более того, в ряде случаев, когда полноценный мониторинг сна невозможен, именно анализ ВСР позволяет сделать простую оценку функционального состояния человека.

Высокочастотная компонента ВСР (HF-компонента) соответствует активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ПОВНС), в то время как роль низкочастотной (LF) компоненты до сих пор не выяснена [19–21]. Возможно, она отражает как симпатическую, так

и парасимпатическую активность. Относительный вклад этих ветвей описывается отношением соответствующих спектральных мощностей ВСП (так называемый индекс вегетативного баланса, $ИВБ = P_{LF}/P_{HF}$), а также нормализованными значениями спектральной мощности:

$$HF_{n.u.} = P_{HF}/(P_{LF} + P_{HF}) \text{ и } LF_{n.u.} = P_{LF}/(P_{LF} + P_{HF}) \text{ [22].}$$

Таким образом, LF- и HF-компоненты спектра ВСП можно использовать как количественную меру симпатической и парасимпатической реакции на тот или иной стимул. Во всяком случае, этот подход уместен для анализа активности ПОВНС, поскольку HF-компонента ВСП определяется исключительно ею [23].

Интересно, что в то время, как активность ВНС во время ночного сна более-менее изучена [24], ее профиль в дневном сне до сих пор исследован недостаточно. В том числе мало изучена кратковременная устойчивость спектральных компонент ВСП в течение дневного сна, что ограничивает надежность данных единичных исследований. Тем не менее было показано, что в процессе медленного сна (как дневного, так и ночного) в ВНС человека преобладает парасимпатическая активация. Количественно это выражается в росте мощности HF-компоненты спектра ВСП [25, 26]. То же самое наблюдается в процессе отдыха после физической нагрузки [27, 28].

Цель данного исследования — проверка гипотезы, что музыка на основе ББ с частотами тета- и дельта-диапазона ЭЭГ способна усиливать активацию ПОВНС по мере углубления дневного сна. Тем более, что подобное качество было обнаружено у монотонных звуковых стимулов на основе ББ тета-диапазона ЭЭГ при восстановлении после дозированной физической нагрузки [29].

Материал и методы

А. Испытуемые

Экспериментальная группа состояла из 22 студентов медицинского университета (12 мужчин; возраст от 18 до 22 лет, средний — $19,8 \pm 0,8$ года). С каждым участником было подписано информированное согласие на участие в эксперименте. Испытуемый должен был участвовать в 2 опытах, в одном из которых он засыпал под музыку, а в другом — без нее (контроль). Порядок опытов был контрбалансирован по выборке; при этом в результате случайного выбора у 13 человек из 22 первым по порядку шел «контроль». Эксперимент с каждым участником проводили в дневное время, с 13 до 16 ч, с промежутком между двумя опытами от 1 до 15 дней. Из 22 испытуемых для сравнительного анализа ВСП были использованы данные 20. Данные оставшихся 2 испытуемых оказались непригодны для анализа вследствие большого количества артефактов на записи ЭКГ.

Б. Оборудование и процедура эксперимента

Звуковой стимул представлял собой электронную музыкальную композицию длительностью 20 мин 16 с, с наложенными ББ 4 и 2 Гц. Из этого времени звучания первые 19 мин были «запрограммированы» для засыпания, а оставшееся время — для постепенного пробуждения. Стимул предъявляли через полноразмерные стереонаушники Bose QC-25 (чувствительность 97 дБ, сопротивление 32 Ом, с отключенной системой активного шумоподавления). Громкость подбирали индивидуально, с тем, чтобы

музыка хорошо прослушивалась, но в то же время не мешала засыпанию, она составляла от 55 до 57 дБ уровня звукового давления.

Испытуемый находился в звукоизолированном светозащищенном помещении, при стабильной температуре 24 °С. В течение опыта вели запись полисомнограммы (ПСГ) с частотой дискретизации 500 Гц, которая состояла из 16 каналов ЭЭГ, подключенных по монополярной схеме 10-20, а также одного канала ЭКГ и одного канала электроокулограммы (ЭОГ), при помощи беспроводного аппаратно-программного комплекса Нейрополиграф 24 (ПО «Нейротех», Таганрог).

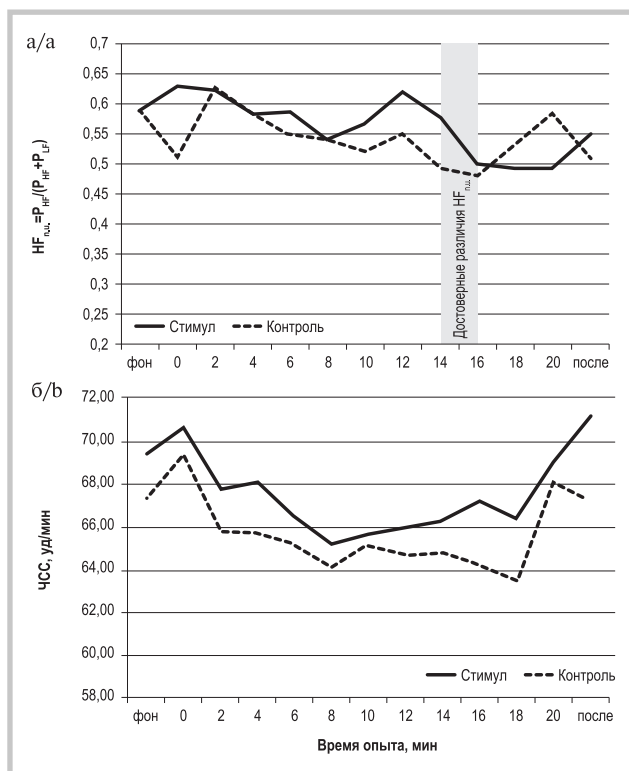
После наложения электродов испытуемый располагался на кушетке и первые 15 мин находился в горизонтальном положении для стабилизации сердечного ритма. При этом следили, чтобы он не засыпал. Затем давали команду закрыть глаза, и 3 мин вели фоновую регистрацию ПСГ. Далее включали музыку, а спустя 21 мин, по окончании музыки, испытуемого будили (если он заснул) и записывали еще 3 мин фоновой ПСГ с закрытыми глазами. В контрольных опытах схема была такой же, за исключением того, что стимул не предъявляли, а просто ставили стартовую метку на записи.

В. Обработка данных

Для анализа ВСП из общей ПСГ выделяли в отдельный файл сигнал ЭКГ, который затем загружали в пакет обработки Kubios HRV 2.1 [30], где из него в свою очередь выделяли и анализировали последовательность R-R интервалов (далее — «сигнал»). Средствами вышеупомянутого пакета сигнал предварительно подвергали детрендингу с использованием параметра сглаживания $\lambda=500$ (с оценочной частотой среза фильтра $f_c=0,035$ Гц). Данная процедура устраняет медленный тренд, в том числе нелинейный, который иначе приводит к искажению сигнала. Затем ЭКГ визуально исследовали на предмет артефактов, и с их учетом выполняли сначала ручную коррекцию выделенного сигнала, а затем интерполяционную средствами встроенного в Kubios HRV алгоритма уровня «medium» [30]. Границы частотных диапазонов ВСП задавали следующим образом: HF — 0,15—0,6 Гц; LF — 0,04—0,15 Гц. Сами частотные диапазоны вычисляли с использованием быстрого преобразования Фурье (FFT), основанного на методе периодограммы Уэлша [30] с шириной окна 256 с и перекрытием 50%. В качестве частоты интерполяции использовали стандартное значение 4 Гц.

После детрендинга и коррекции артефактов сигнал разделили на тринадцать 2-минутных интервалов, обеспечивающих адекватную длительность для анализа частотных диапазонов ВСП согласно [23]: 1 — фон, 2 — эпоха 1, 3 — эпоха 2, ... 12 — эпоха 11, 13 — последствие. Для анализа парасимпатической активности средствами пакета Kubios HRV 2.1 на выделенных 13 интервалах вычисляли нормализованную спектральную плотность мощности ВСП в диапазоне высоких частот $HF_{n.u.}$. Анализ ИВБ в данной работе не приводится ввиду его взаимно однозначной связи с $HF_{n.u.}$ и, следовательно, избыточности: $ИВБ = 1/(1+HF_{n.u.})$.

Статистическая обработка данных. Ввиду значительного отклонения распределения данных от нормального для описания данных использовались медианные значения, а не средние. Сравнение было произведено с помощью двух парных непараметрических критериев: критерия знаков и критерия Уилкоксона. Уровень значимости был принят $p<0,05$.



Изменения медианных по выборке значений показателей в ходе опыта.

а — изменения медианных по выборке испытуемых значений высокочастотной компоненты спектра ВСП (HF_{nu} , ось ординат) в ходе опыта. Полосой выделена 2-минутная эпоха, на которой наблюдались достоверные различия HF_{nu} в условиях стимуляции и контроля (критерий Уилкоксона $p=0,021$; критерий знаков $p=0,0037$); б — изменения медианных по выборке значений ЧСС (ось ординат) в ходе опыта. Статистически значимых отличий ЧСС испытуемых в условиях стимуляции и контроля не наблюдалось.

Median values rather than medium ones are depicted on the Figure for the statistical distribution of values cannot be considered normal.

а — how does the median sample value of high-frequency HRV spectrum component (HF_{nu} , ordinate axis) change through the trial. 2-minute epoch of significant difference observed in HF_{nu} between stimulus condition and control condition is marked by the stripe (Wilcoxon Matched Pairs Test $p=0.021$; Sign Test $p=0.0037$); б — how does the median sample value of HR (ordinate axis) change through the trial. There is no statistically significant difference in HR values observed for stimulus condition and control condition.

Результаты

Ниже приводятся результаты проверки сформулированного в обзорной части статьи предположения, что музыка на основе ББ с частотами тета- и дельта-диапазонов ЭЭГ способна усиливать активацию ПОВНС по мере углубления дневного сна. Также была проверена гипотеза о влиянии указанной музыки на частоту сердечного ритма испытуемых (ЧСС).

Для каждой из 13 2-минутных эпох (включая фон и последствие) нулевая гипотеза состояла в отсутствии на этой эпохе значимых различий между контрольной и опытной выборками значений HF_{nu} . Аналогичным образом нулевые гипотезы были сформулированы для ЧСС.

Различия HF_{nu} оказались достоверны на 9-й эпохе, т.е. с 14-й по 16-ю минуту: $p<0,05$ по критерию связанных пар Уилкоксона, $p<0,01$ по критерию знаков. На остальных эпохах, включая фон и последствие, различия не были достоверными (см. рисунок, а). Также на указанных 13 эпохах произведено сравнение ЧСС. Достоверных различий

между условиями стимула и контроля здесь не обнаружено ни на одной из эпох (см. рисунок, б).

Обсуждение

Таким образом, нулевая гипотеза относительно HF_{nu} была опровергнута на 1 эпохе сравнения из 13, что свидетельствует о значимых различиях активации ПОВНС на этой эпохе, обусловленных предъявлением музыкального стимула на основе ББ. Следует отметить, что однозначного тренда повышения активности ПОВНС, отражаемой параметром HF_{nu} , в течение времени опыта не наблюдалось в условиях как стимула, так и контроле (см. рисунок, а). Хотя такой тренд ожидаем в силу доказанного роста активности ПОВНС при углублении сна [25]. Очевидно, его отсутствие связано с наличием кратковременных пробуждений испытуемых, которых в контроле было значительно больше, чем в условиях стимуляции, что и обусловило значительно более высокую консолидацию сна в последнем случае [10]. Что же касается активности ПОВНС, то ее значения (HF_{nu}) в течение большей части опыта были выше в условиях стимуляции, чем в контроле; при этом достоверные различия наблюдались ближе к концу опыта, с 14-й по 16-ю минуту (см. рисунок, а). Отсутствие значимых различий HF_{nu} на первой 2-минутной эпохе сравнения закономерно, поскольку свидетельствует об отсутствии различий параметров сердечного ритма испытуемых перед началом опыта.

Спорным остается вопрос об изменении ЧСС под влиянием эффекта ББ (см. рисунок, б). В данном исследовании значимых отличий между опытной и контрольной сериями выявлено не было. Не зафиксировано их и в работах [29, 31]. С другой стороны, значимые изменения ЧСС под влиянием музыки с эффектом тета-ББ наблюдались в работе [32].

Причина наблюдаемых противоречий может заключаться в разных экспериментальных протоколах, в том числе разной длительности стимулов, разным наборе использованных биений и их несущих частот, разным уровне внимания испытуемых по отношению к стимулу [3], а также сильных отличиях индивидуальной реакции на этот стимул [33]. Кроме того, в ряде случаев доверие к результатам снижается из-за недостаточного контроля условий эксперимента, недостаточно полного описания экспериментального протокола, а также отсутствия данных о параметрах ЭЭГ и других автономных функций (ЭКГ, дыхания, оксиметрии и т.п.).

Заключение

Таким образом, данное исследование показывает, что анализ ВСП можно применять при оценке консолидации дневного сна у человека; использованный метод является критерием активности вегетативной нервной системы. Результаты данной работы согласуются с результатами [10] о положительном влиянии музыки с эффектом ББ на консолидацию дневного сна, а также с выводами [29] о положительном влиянии ББ тета-диапазона на активацию ПОВНС в процессе расслабления после физической нагрузки.

Работа выполнена в рамках проекта №19-013-00747а Российского фонда фундаментальных исследований.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dove HW. Über die Kombination der Eindrücke beider Ohren und beider Augen zu einem Eindruck. *Monatsberichte der Berliner preussische Akademie der Wissenschaften*. 1841;41:251-252.
2. Thompson SP. XXXVI. On binaural audition. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1877;4(25):274-276. <https://doi.org/10.1080/14786447708639338>
3. Schwarz DWF, Taylor P. Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(3):658-668. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.014>
4. Oster G. Auditory beats in the brain. *Sci Am*. 1973;229(4):94-103. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican1073-94>
5. Pasqual AM, Yehia HC, Vieira MN. A Psychoacoustical Evaluation of the Frequency Influence on the Human Binaural-Beat Perception. *Acta Acustica United With Acustica*. 2017;103(5):892-895. <https://doi.org/10.3813/AAA.919117>
6. Licklider JCR, Webster JC, Hedlun JM. On the frequency limits of binaural beats. *J Acoust Soc Am*. 1950;22(4):468-473. <https://doi.org/10.1016/j.fhnm.2018.00387>
7. Shumov DE, Arsen'ev GN, Sveshnikov DS, Dorokhov VB. Comparative analysis of the effect of the stimulation with binaural beat and similar kinds of sound on falling asleep process: a brief note. *Moscow Univ Biol Sci Bull*. 2017;72(1):33-36. <https://doi.org/10.3103/s0096392517010047>
8. Jirakittayakorn N, Wongsawat Y. A novel insight of effects of a 3-Hz binaural beat on sleep stages during sleep. *Front Human Neurosci*. 2018;12:387. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00387>
9. Shumov DE, Yakovenko IA, Dorokhov VB, et al. Napping between Scylla and Charybdis of N1 and N3: latency to N2 in a brief afternoon nap can be reduced by binaural beating. *Biological Rhythm Res*. 2019;52(2):227-236. <https://doi.org/10.1080/09291016.2019.1587839>
10. Шумов Д.Е., Яковенко И.А., Алипов Н.Н., и др. Влияние музыки, содержащей бинауральные биения, на динамику дневного засыпания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):39-44. Shumov DE, Yakovenko IA, Aliпов NN, et al. The effect of music containing binaural beats on daytime fall-asleep dynamics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):39-44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012002139>
11. Trahan T, Durrant SJ, Müllensiefen D, Williamson VJ. The music that helps people sleep and the reasons they believe it works: A mixed methods analysis of online survey reports. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206531>
12. Picard LM, Bartel LR, Gordon AS, et al. Music as a sleep aid in fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2014;19:272108. <https://doi.org/10.1155/2014/272108>
13. Jespersen KV, Koenig J, Jennum P, Vuust P. Music for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD010459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010459.pub2>
14. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med*. 2006;7(2):123-130. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.08.008>
15. De Niet G, Tiemens B, Lendemeijer B, Hutschemaekers G. Music-assisted relaxation to improve sleep quality: meta-analysis. *J Adv Nurs*. 2009;65(7):1356-1364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.04982.x>
16. Feng F, Zhang Y, Hou J, et al. Can music improve sleep quality in adults with primary insomnia? A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018;77:189-196. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.10.011>
17. Wang C-F, Sun Y-L, Zang H-X. Music therapy improves sleep quality in acute and chronic sleep disorders: a meta-analysis of 10 randomized studies. *Int J Nurs Stud*. 2014;51(1):51-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2013.03.008>
18. Dickson GT, Schubert E. How does music aid sleep? Literature review. *Sleep Med*. 2019;63:142-150. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.05.016>
19. Berntson GG, Bigger TJJr, Eckberg DL, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997;34(6):623-648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
20. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013;4:26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>
21. Montano N, Porta A, Cogliati C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(2):71-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.07.006>
22. Parekh A, Lee CM. Heart rate variability after isocaloric exercise bouts of different intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(4):599-605. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000159139.29220.9A>
23. Malik M, Camm JA, Bigger TJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
24. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, et al. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol*. 2013;4:294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00294>
25. Cellini N, Whitehurst LN, McDevitt EA, Mednick SC. Heart rate variability during daytime naps in healthy adults: Autonomic profile and short-term reliability. *Psychophysiol*. 2016;53(4):473-481. <https://doi.org/10.1111/psyp.12595>
26. de Zambotti M, Cellini N, Baker FC, et al. Nocturnal cardiac autonomic profile in young primary insomniacs and good sleepers. *Int J Psychophysiol*. 2014;93(3):332-339. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2014.06.014>
27. Terziotti P, Schena F, Gulli G, Cevese A. Post-exercise recovery of autonomic cardiovascular control: a study by spectrum and cross-spectrum analysis in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2001;84(3):187-194. <https://doi.org/10.1007/s004210170003>
28. Gladwell VF, Sandercock GRH, Birch SL. Cardiac vagal activity following three intensities of exercise in humans. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010;30(1):17-22. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2009.00899.x>
29. McConnell PA, Froeliger B, Garland EL, et al. Auditory driving of the autonomic nervous system: Listening to theta-frequency binaural beats post-exercise increases parasympathetic activation and sympathetic withdrawal. *Front Psychol*. 2014;5:1248. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01248>
30. Tarvainen MP, Niskanen JP; Biosignal Analysis and Medical Imaging Group (BSAMIG), University of Kuopio. *Kubios HRV analysis: User's guide*. Finland; 2008.
31. Carter C. Healthcare performance and the effects of the binaural beats on human blood pressure and heart rate. *J Hosp Mark Public Relations*. 2008;18(2):213-219. <https://doi.org/10.1080/15390940802234263>
32. Hill EM, Frederick CM. Physiological Effects of Binaural Beats and Meditative Musical Stimulation. *Undergraduate Research Journal for the Human Sciences*. 2016;15(1). Accessed Mar 30, 2021. <https://www.kon.org/urc/v15/hill.html>
33. Reedijk SA, Bolders A, Colzato LS, Hommel B. Eliminating the attentional blink through binaural beats: a case for tailored cognitive enhancement. *Front Psychiatry*. 2015;6:82. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00082>

Поступила 28.01.2021

Received 28.01.2021

Принята к печати 05.02.2021

Accepted 05.02.2021

Возможности повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии

© И.М. ЗАВАЛКО

ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) является «золотым стандартом» лечения при бессоннице, однако только у 60—80% пациентов отмечается наличие клинического результата от ее прохождения. Еще одной причиной снижения эффективности является недостаточная приверженность терапии: 10—39% пациентов не проходят курс лечения до конца. В статье обсуждаются способы повысить результативность терапии за счет применения комплексного подхода к лечению, индивидуального подбора техник, повышения уровня мотивации пациентов и их окружения, а также применения комбинации КПТ-И со снотворными препаратами.

Ключевые слова: когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, приверженность терапии, снотворные лекарственные средства.

Информация об авторе:

Завалко И.М. — <https://orcid.org/0000-0001-7618-8730>

Автор, ответственный за переписку: Завалко Ирина Михайловна — e-mail: somnolog.zavalco@gmail.com

Как цитировать:

Завалко И.М. Возможности повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):36–40. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104236>

Options to enhance the efficacy of cognitive-behavior therapy of insomnia

© I.M. ZAVALKO

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

Abstract

Cognitive-behavior therapy of insomnia (CBT-I) is first-line treatment for insomnia, but it produces a clinical significant result only in 60—80% of patients. Addition reason of reduction of CBT-I efficacy is a relatively low adherence: the attrition rate is 10—39%. The authors discuss options to enhance efficacy of the therapy by usage of complex approach, individualized choice of technics, motivating a patient and his relatives, and combination of CBT-I with hypnotics.

Keywords: cognitive-behavior therapy of insomnia, treatment adherence, hypnotics.

Information about the authors:

Zavalco I.M. — <https://orcid.org/0000-0001-7618-8730>

Corresponding author: Zavalco I.M. — e-mail: somnolog.zavalco@gmail.com

To cite this article:

Zavalco IM. Options to enhance the efficacy of cognitive-behavior therapy of insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104236>

Согласно большинству рекомендаций, «золотым стандартом» лечения бессонницы является когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) [1, 2]. Причина этого — сопоставимая с лекарственными препаратами эффективность КПТ-И в краткосрочной перспективе [3], и сохранение (в отличие от препаратов) более длительного эффекта от лечения после окончания терапии [4]. Также к преимуществам КПТ-И можно отнести меньшее ко-

личество побочных эффектов и противопоказаний. Основным негативным эффектом является частичная депривация сна, к которой она может приводить.

Однако, по разным данным, только у 60—80% пациентов, прошедших курс КПТ-И, наблюдается клинически значимое улучшение [5, 6]. Кроме того, еще 10—39% отказываются от прохождения курса лечения или прерывают его в процессе терапии [7].

ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина
в форме капель для приёма внутрь

для крепкого сна...



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010



Возможность выбора
индивидуальной дозы способствует
повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница
упрощает дозирование



Начало действия – в течение
30 минут после приёма,
продолжительность сна 3-6 часов

РЕКЛАМА
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ,
ВКЛЮЧАЯ СИСТЕМУ НМО

ПРЯМОЕ ОБЩЕНИЕ С ЛЕКТОРАМИ В РЕЖИМЕ ON- И OFF-LINE

БОЛЕЕ 100 ТРАНСЛЯЦИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ
КОНГРЕССОВ И ФОРУМОВ В ГОД

10-ЧАСОВОЙ РЕЖИМ ВЕЩАНИЯ 5 ДНЕЙ В НЕДЕЛЮ

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

1MED TV

Реклама



@1MEDTV



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ



8 800 100 17 86



INFO@1MED.TV

Цель данной статьи — обсуждение факторов, влияющих на приверженность к КПТ-И и эффективность этого метода, а также способов улучшить эти показатели.

Комплексная методика КПТ-И

В отличие от привычных для врача методов лечения КПТ-И не является единичным воздействием, а состоит из комплекса техник, которые можно разделить на 3 компонента:

- психообразование (гигиена сна или правила хорошего сна);
- поведенческие техники. Наиболее часто используются техники снижения времени пребывания в постели (sleep restriction) и терапия контроля стимула (stimulus control therapy). Именно эти две методики в наибольшей степени подтвердили свою эффективность в научных исследованиях, однако приверженность к ним у пациентов крайне низкая [8]. Поэтому вышеописанные техники могут быть заменены и/или дополнены постепенным сокращением времени сна (sleep compression), техниками релаксации (самые часто применяемые: прогрессивная мышечная релаксация по Якобсону, позитивная визуализация и диафрагмальное дыхание) и парадоксальной интенции (техника, объединяющая поведенческий и когнитивный компоненты) [8];
- когнитивные техники. В их основе лежит когнитивная модель, сформулированная Аароном Бекон. В КПТ-И применяются типичные техники когнитивной терапии, такие как поведенческие эксперименты, сократический диалог и др., направленные в первую очередь на изменение дисфункциональных убеждений в отношении сна и бессонницы, декатастрофизацию последствий бессонницы и смену охранительного поведения на другие копинг-стратегии [8].

Большинство экспертов придерживаются мнения, что при лечении бессонницы в любом случае целесообразно использовать все 3 компонента КПТ-И.

В недавно проведенном метаанализе было показано: объяснение пациенту исключительно правил гигиены сна, что часто является единственным немедикаментозным лечением бессонницы на приеме у врача, обладает крайне малым эффектом и значительно уступает КПТ-И и отдельным техникам поведенческой терапии [9, 10].

При сравнении эффективности поведенческих техник и КПТ-И ситуация несколько сложнее. Краткосрочное применение отдельных техник, таких как сокращение времени пребывания в постели, терапия контроля стимула, парадоксальная интенция и КПТ-И, не показало преимущественной эффективности какой-либо из них [6, 10].

В то же время преимущество использования комбинации поведенческих техник и когнитивной терапии выявляется при оценке долгосрочного результата лечения. Так, в исследовании A. Harvey и соавт. [5] сравнивалась эффективность этих 3 наборов методик при их использовании в виде 8 еженедельных консультаций. Позитивным ответом на терапию считали снижение балла по шкале тяжести инсомнии на 8 баллов. Эффективность КПТ-И сразу после терапии составила 67,3% и сохранялась через 6 мес примерно на том же уровне (67,6%). Поведенческие методики также были эффективны, и после их применения был получен сопоставимый с КПТ-И позитивный ответ на терапию (67,4%). Однако через 6 мес число пациентов, у которых сохранился положительный результат после про-

веденных терапевтических методик, снизилось до 44,4%. В то время как когнитивные методики имели обратную динамику развития результата: сразу после курса терапии только 42,4% больных имели положительный результат, однако через 6 мес уже у 62,3% пациентов, прошедших когнитивную терапию, наблюдалось снижение по шкале тяжести инсомнии на 8 баллов [5].

Таким образом, КПТ-И, являясь комбинацией когнитивной и поведенческой терапии, дает более стойкий результат по сравнению с использованием только поведенческих техник и более эффективна в момент проведения курса терапии по сравнению с использованием только когнитивных методик.

Объем и формат терапии

Обсуждение эффективности применения сокращенных вариантов КПТ-И (по сравнению с изначальной, включающей 8 сессий с интервалом в 1 нед), а также не только индивидуальной, но и групповой терапии, онлайн- и библиоформата подачи заслуживает отдельной статьи.

Терапия в меньшем объеме и в формате онлайн-КПТ остается результативной, хотя эффективность и приверженность к терапии снижается. Учитывая высокую стоимость и недостаточное число высококвалифицированного персонала для проведения КПТ-И по всему миру, использование других вариантов признается целесообразным [1, 4].

Приверженность к КПТ-И

Следует отметить, что не все больные готовы к прохождению КПТ-И, выполняют все рекомендации и завершают курс терапии. Несмотря на то что при проведении рандомизированных контролируемых исследований процент дроп-аута (выбывания) составляет всего от 0 до 8% [11—14], в реальной клинической практике этот показатель выше. К сожалению, нет данных для российской популяции, но по данным зарубежных источников этот показатель составляет от 10 до 39% [7].

Помимо отказа от терапии, возможно невыполнение или неполное выполнение пациентом рекомендаций врача или психолога (недостаточная приверженность к терапии), что также приводит к снижению эффективности проводимого лечения. Таким образом, повышение приверженности к терапии является одним из способов увеличения эффективности КПТ-И.

Выраженность нарушений сна может оказывать частичное влияние на отказ от терапии. По данным некоторых авторов, те пациенты, которые отказались от участия до середины курса КПТ-И, имели большее количество пробуждений и меньшую продолжительность сна до начала лечения [7, 15].

В большинстве опубликованных исследований, изучающих приверженность к КПТ-И, авторы не находили взаимосвязи с демографическими (пол, возраст и т.д.) показателями, хотя есть данные, что молодые пациенты хуже соблюдают рекомендации специалистов по времени подъема, чем пожилые [16].

С повышением выраженности тревоги и депрессии, а также с увеличением количества признаков дистимии наблюдается снижение приверженности к терапии [17—19]. Пациенты с более выраженными депрессивными расстройствами хуже придерживаются рекомендаций по более раннему времени подъема и сокращению времени пребывания в постели [17]. Наличие депрессии и тревоги также

увеличивает вероятность отказа пациента от продолжения онлайн-КПТ-И курса [20].

Безусловно, пациенты с более высоким уровнем мотивации к прохождению терапии, изменению своего поведения в отношении сна, а также с наличием большей уверенности в эффективности КПТ-И до начала лечения лучше придерживаются рекомендаций специалистов, что повышает приверженность к терапии [21–24]. Среди важных факторов, положительно влияющих на приверженность к терапии, можно выделить низкий уровень дисфункциональных убеждений в отношении сна [23], отсутствие значимого количества личных негативных ожиданий относительно выполнения рекомендаций (дискомфортно, скучно, сделают меня тревожным или помешают моим близким) и меньшую сонливость до начала терапии [16]. Значимую положительную роль в повышении приверженности к терапии также играют помощь и поддержка близкого окружения в выполнении полученных рекомендаций [20].

Проведенные ранее исследования показали, что для повышения приверженности к терапии и эффективности применения техник КПТ-И важное значение имеют взаимоотношения медицинского специалиста и пациента. Так, при проведении групповой терапии суммарное время бодрствования снижалось в большей степени у больных, которые воспринимали медицинского специалиста как поддерживающее лицо. Особенно актуальным это было для пациентов, которые сомневались в эффективности терапии. Напротив, при критическом отношении медицинского специалиста к больному отмечалось снижение приверженности к терапии, что часто приводило к отказу от лечения, особенно у пациентов с изначально высокими ожиданиями результата от лечения [21].

Для формирования высокого уровня приверженности к терапии важное значение имеет скорость наступления эффекта: пациенты, у которых улучшения сна возникают быстрее, более склонны выполнять рекомендации и проходить курс терапии до конца [10, 18, 19].

Следует отметить, что уровень приверженности пациентов к техникам, применяемым в КПТ-И, различен. Эффективными техниками, которые дают значимый положительный результат, являются сокращение времени пребывания в постели и терапия контроля стимула, однако в сравнении с другими методиками приверженность к этим техникам значительно ниже [18]. Приверженность именно к данным техникам часто определяется скоростью достижения эффекта в виде ускорения засыпания и уменьшения суммарной продолжительности ночных пробуждений [10, 19]. Однако при выполнении этих техник у больных регистрируется большое количество побочных эффектов, среди которых наиболее часты усталость (100% пациентов), выраженная сонливость (94%), снижение мотивации и повседневной активности (89%), головная боль (72%), изменение аппетита (72%), раздражительность (61%), сниженное настроение (61%) и др. [25].

Объективные измерения при проведении техники сокращения времени пребывания в постели также подтверждают наличие побочных эффектов в виде снижения продолжительности сна по данным полисомнографии, увеличения времени реакции и количества ошибок по данным Psychomotor vigilance task (PVT) [26].

В долгосрочной перспективе (через 1 год после проведения курса КПТ-И) сохранению результата терапии в виде быстрого засыпания и короткой продолжительности бодр-

ствования способствует продолжение использования пациентом техник контроля стимула и сокращения времени в кровати, а также техник когнитивной реструктуризации [10]. У 41% больных приверженность сохранялась к каждому из этих вариантов техник.

Таким образом, улучшению приверженности к терапии и снижению количества отказов от продолжения лечения могут способствовать:

1) отбор пациентов с более выраженными нарушениями сна. Также наш клинический опыт и опыт международных экспертов свидетельствует о большей эффективности терапии при наличии мишеней для КПТ-И в виде типичных изменений поведения и реагирования в ответ на нарушения сна [27];

2) повышение уровня мотивации пациента на прохождение терапии за счет информирования о подтвержденной эффективности лечения и объяснения принципов, лежащих в основе техник. При необходимости возможно проведение просветительской работы с окружением (родственники, друзья), а также в целом увеличение информированности населения о существовании и преимуществах КПТ-И;

3) индивидуальный подбор используемых техник с обсуждением и совместным с пациентом принятием решения о применении более четко действующих вариантов, сопровождающихся меньшим количеством побочных эффектов, или выборе какой-либо персонализированной стратегии с использованием другого набора техник;

4) ускорение наступления эффекта от лечения и снижение уровня депривации сна за счет применения лекарственных препаратов.

Комбинирование КПТ-И с лекарственными препаратами

Как обсуждалось выше, частыми проблемами при КПТ-И являются отказ пациента от продолжения терапии и плохая переносимость наиболее эффективных поведенческих техник. Частично низкая приверженность к КПТ-И обусловлена медленным развитием эффекта, требующего до 4 нед [28]. В то же время быстрое улучшение сна во время терапии увеличивает шанс на прохождение пациентом полного курса КПТ-И и получение положительного результата [10, 18, 19]. Этому может способствовать комбинация медикаментозного лечения и КПТ-И.

В ряде исследований сравнивалась эффективность снотворных препаратов из группы бензодиазепинов и Z-препаратов с КПТ-И и комбинированным применением медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Часть исследователей подтверждали преимущество комбинированного лечения: 1) применение комбинации медикаментозных и немедикаментозных методов лечения приводило, хоть и в небольшой степени, к более выраженному положительному эффекту (снижению времени засыпания и длительности ночных пробуждений, увеличению эффективности и продолжительности сна как по дневникам сна, так и по полисомнографии) в процессе терапии [13, 29, 30]; 2) скорость развития терапевтического эффекта при комбинированной терапии наступала быстрее — через 1 нед, в то время как при применении только КПТ-И эффект возникал лишь на 2–3-й неделе лечения [31]. Применение комбинации лекарственных средств и КПТ-И может способствовать увеличению приверженности к терапии и уменьшению числа пациентов, которые отказываются от продолжения лечения, однако для подтверждения этой гипотезы требуется дальнейшее проведение исследований.

В то же время часть работ не подтверждает более выраженного улучшения сна при комбинированном подходе или, наоборот, лучшего результата при изолированном использовании КПТ-И [12, 32]. И, что более важно, по данным всех проведенных исследований, если медикаментозная терапия и КПТ-И прекращались одновременно (через 6—8 нед), то эффект от комбинированного подхода снижался так же выражено и быстро (в течение 3—24 мес), как при применении только снотворных препаратов [12, 13, 29, 32]. Поэтому С. Morin и соавт. предложили схему лечения, при которой после курса КПТ-И в комбинации со снотворными препаратами проводился еще полугодовой поддерживающий курс КПТ-И. Такой подход позволил избежать рецидивов после отмены препарата, и на протяжении 2 лет после окончания обоих видов терапии удалось сохранить эффект, аналогичный или превышающий таковой по сравнению с изолированным продолженным курсом КПТ-И. При длительном наблюдении результат при полной отмене снотворного был лучше, чем при сохраняющейся на протяжении полугода возможности принимать снотворное ситуативно [30, 33].

Исследование комбинированного применения КПТ-И с препаратами из группы седативных антидепрессантов представляется важным для клинической практики. К сожалению, при поиске литературы удалось найти лишь одну подобную работу с препаратом тразодоном на маленькой выборке. В данном исследовании был получен лучший результат от комбинированного лечения в виде большей длительности дельта-сна, однако не проводилась оценка результата после отмены лечения [34].

Так, согласно исследованию, применение снотворного препарата может увеличить эффективность КПТ-И за счет более быстрого и выраженного развития эффекта, что может способствовать повышению приверженности пациентов к немедикаментозному лечению. Однако для сохранения долгосрочного эффекта важно, чтобы отмена снотворного препарата проводилась в процессе продолжения КПТ-И.

Какие характеристики снотворного препарата важны при комбинированном использовании с КПТ-И? Помимо типичных параметров, таких как эффективность препарата, сохранение естественной структуры сна и минимальный риск привыкания и зависимости, удобным для комбинированного лечения будет препарат с возможностью выбора индивидуальной дозы и постепенной отмены. Этим критериям отвечает снотворный препарат Валокордин-Доксиламин («Krewel Meuselbach GmbH», Германия), выпускаемый в форме капель. Эффективность доксиламина при лечении бессонницы показана в исследованиях под руководством А.М. Вейна и других авторов [35, 36]. Данный препарат обладает принципиально другим механизмом действия: в отличие от большинства снотворных лекарственных средств, действующих на ГАМКергические системы, доксиламин является блоком Н1-гистаминовых рецепторов. Таким образом, данное лекарство снижает уровень бодрствования, в результате не изменяя естественную структуру сна [37] и не вызывая выраженного эффекта привыкания [38].

Преимуществом при комбинированном применении с КПТ-И является форма выпуска Валокордина-Доксиламина в виде капель с возможностью индивидуального дозирования. Терапевтическая доза (25 мг) содержится в 22 каплях, хотя часть пациентов отмечают достаточный эффект и на фоне приема меньшей дозы препарата. При этом при достижении терапевтического результата на фоне продолжения КПТ-И можно очень плавно снижать дозу препарата, тем самым уменьшая вероятность ухудшения сна на фоне отмены снотворного препарата и не провоцируя беспокойство пациента, которое может возникать при более резкой отмене снотворного лекарственного средства.

Исследование проведено при поддержке «Krewel Meuselbach GmbH».

The study was supported by «Krewel Meuselbach GmbH».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-133. <https://doi.org/10.7326/M15-2175>
- Smith MT, Perlis ML, Park A, et al. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):5-11. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.5>
- van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:3-16. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.02.001>
- Harvey AG, Bélanger L, Talbot L, et al. Comparative efficacy of behavior therapy, cognitive therapy, and cognitive behavior therapy for chronic insomnia: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2014;82(4):670-683. <https://doi.org/10.1037/a0036606>
- Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998—2004). *Sleep.* 2006;29(11):1398-1414. <https://doi.org/10.1037/a0036606>
- Ong JC, Kuo TF, Manber R. Who is at risk for dropout from group cognitive-behavior therapy for insomnia? *J Psychosom Res.* 2008;64(4):419-425. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.10.009>
- Perlis M, Aloia M, Kuhn B, eds. *Behavioral Treatments for Sleep Disorders: A Comprehensive Primer of Behavioral Sleep Medicine Interventions.* 1st ed. Academic Press; 2011;404.
- Chung KF, Lee CT, Yeung WF, et al. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract.* 2018;35(4):365-375. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz122>
- Harvey L, Inglis SJ, Espie CA. Insomniacs' reported use of CBT components and relationship to longterm clinical outcome. *Behav Res Ther.* 2002;40(1):75-83. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(01\)00004-3](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00004-3)
- Edinger JD, Wohlgenuth WK, Radtke RA, et al. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(14):1856-1864. <https://doi.org/10.1001/jama.285.14.1856>
- Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med.* 2004;164(17):1888-1896. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.17.1888>

13. Morin CM, Colecchi C, Stone J, et al. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(11):991-999. <https://doi.org/10.1001/jama.281.11.991>
14. Sivertsen B, Omvik S, Pallesen S, et al. Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(24):2851-2858. <https://doi.org/10.1001/jama.295.24.2851>
15. Perlis M, Aloia M, Millikan A, et al. Behavioral treatment of insomnia: a clinical case series study *J Behav Med*. 2000;23(2):149-161. <https://doi.org/10.1023/a:1005413117932>
16. Vincent N, Lewycky S, Finnegan H. Barriers to engagement in sleep restriction and stimulus control in chronic insomnia. *J Consult Clin Psychol*. 2008;76(5):820-828. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.76.5.820>
17. Manber R, Bernert RA, Suh S, et al. CBT for insomnia in patients with high and low depressive symptom severity: adherence and clinical outcomes. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):645-652. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1472>
18. McChargue DE, Sankaranarayanan J, Visovsky CG, et al. Predictors of adherence to a behavioral therapy sleep intervention during breast cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):245-252. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1060-1>
19. Vincent NK, Hameed H. Relation between adherence and outcome in the group treatment of insomnia. *Behav Sleep Med*. 2003;1(3):125-139. https://doi.org/10.1207/S15402010BSM0103_1
20. Hebert EA, Vincent N, Lewycky S, Walsh K. Attrition and adherence in the online treatment of chronic insomnia. *Behav Sleep Med*. 2010;8(3):141-150. <https://doi.org/10.1080/15402002.2010.487457>
21. Constantino MJ, Manber R, Ong J, et al. Patient expectations and therapeutic alliance as predictors of outcome in group cognitive-behavioral therapy for insomnia. *Behav Sleep Med*. 2007;5(3):210-228. <https://doi.org/10.1080/15402000701263932>
22. Vincent N, Lionberg C. Treatment preference and patient satisfaction in chronic insomnia. *Sleep*. 2001;24(4):411-417. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.4.411>
23. Tremblay V, Savard J, Ivers H. Predictors of the effect of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia comorbid with breast cancer. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77(4):742-750. <https://doi.org/10.1037/a0015492>
24. Matthews EE, Schmiede SJ, Cook PF, et al. Adherence to cognitive behavioral therapy for insomnia (CBTI) among women following primary breast cancer treatment: a pilot study. *Behav Sleep Med*. 2012;10(3):217-229. <https://doi.org/10.1080/15402002.2012.666220>
25. Kyle SD, Morgan K, Spiegelhalter K, Espie CA. No pain, no gain: an exploratory within-subjects mixed-methods evaluation of the patient experience of sleep restriction therapy (SRT) for insomnia. *Sleep Med*. 2011;12(8):735-747. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.016>
26. Kyle SD, Miller CB, Rogers Z, et al. Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. *Sleep*. 2014;37(2):229-237. <https://doi.org/10.5665/sleep.3386>
27. Smith MT, Perlis ML. Who is a candidate for cognitive-behavioral therapy for insomnia? *Health Psychol*. 2006;25(1):15-19. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.25.1.15>
28. Cheung J, Ji X, Morin C. Cognitive Behavioral Therapies for Insomnia and Hypnotic Medications: Considerations and Controversies. *Sleep Med Clin*. 2019;14(2):253-265. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.01.006>
29. Wu R, Bao J, Zhang C, et al. Comparison of sleep condition and sleep-related psychological activity after cognitive-behavior and pharmacological therapy for chronic insomnia. *Psychother Psychosom*. 2006;75(4):220-228. <https://doi.org/10.1159/000092892>
30. Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(19):2005-2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.682>
31. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, et al. Speed and trajectory of changes of insomnia symptoms during acute treatment with cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication. *Sleep Med*. 2014;15(6):701-707. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.004>
32. Hauri PJ. Can we mix behavioral therapy with hypnotics when treating insomniacs? *Sleep*. 1997;20(12):1111-1118. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.12.1111>
33. Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Guay B, Morin CM. Long-Term Maintenance of Therapeutic Gains Associated with Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Delivered Alone or Combined with Zolpidem. *Sleep*. 2017;40(3):zxx002. <https://doi.org/10.1093/sleep/zxx002>
34. Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, et al. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):895-901.
35. Вейн А.М. Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией. М. 1997. Wein AM. *Otchet ob issledovanii Donormila u bolnih insomniey*. М. 1997. (In Russ.).
36. Sjöqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther*. 1967;8(1):48-54. <https://doi.org/10.1002/cpt.196781part148>
37. Hausser Hauw C, Fleury B, Scheck F, et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers. *Sep Hop Paris*. 1995;71(23-24):742-750.
38. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1027-1038. <https://doi.org/10.1017/s1092852900017089>

Поступила 02.03.2021

Received 02.03.2021

Принята к печати 18.03.2021

Accepted 18.03.2021

К вопросу о первичности и вторичности инсомнических расстройств

© П.В. ПЧЕЛИНА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Резюме

Около 30% пациентов с инсомнией имеют сопутствующие соматические, неврологические и психиатрические заболевания. Перед врачом стоит вопрос определения того, какое заболевание является первичным, поскольку от этого зависит выбор метода лечения. Вторичная инсомния может развиваться вследствие поражения нервных центров, вовлеченных в патогенез первичного поражения ЦНС. Однако в некоторых случаях инсомния и коморбидное заболевание развиваются одновременно, имеют одинаковые провоцирующие факторы, а также одинаковые генетические, нейрофизиологические и функциональные характеристики. Такая связь прослеживается при тревожных расстройствах, депрессиях и хронических болевых синдромах. В статье представлена концепция коморбидности инсомнии, согласно которой воздействие на общие механизмы патогенеза вызывает симптомы инсомнии и коморбидного расстройства. Такая коморбидность может иметь место благодаря вовлечению в патологический процесс близкорасположенных нервных структур, ответственных за развитие инсомнии и коморбидной патологии, что приводит к перекрытию их симптомов. Это подтверждается и тем, что лекарственное, психотерапевтическое или поведенческое лечение одного из коморбидных состояний вызывает улучшение симптомов второго заболевания.

Ключевые слова: сон, инсомния, тревожные расстройства, депрессия, болевой синдром, коморбидность, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии.

Информация об авторах:

Пчелина П.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5051-2106>

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

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

Как цитировать:

Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. К вопросу о первичности и вторичности инсомнических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):41–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104241>

On the question of a primary and secondary origin of insomnia

© P.V. PCHELINA, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University), Moscow

Abstract

Approximately 30% insomnia patients have associated somatic, neurological and psychiatric conditions. Clinician has to define causality of these conditions to determine a treatment plan. Secondary insomnia can result from the symptoms of a primary condition or form an impairment of central nervous system due to neurological disorder. Some associated conditions are characterized by high coincidence with insomnia, similar triggers and crossing genotype, neurophysiological and functional findings. This association with insomnia is observed in anxiety disorders, depression, chronic pain syndromes. The paper presents a concept of comorbid insomnia disorder which proposes the existence of a common neural structure which when affected causes the symptoms of both insomnia and comorbid disorder. Comorbid disorders can also be interconnected due to the overlap of the responsible nerve centers. Positive effect of specific pharmacological, psychotherapeutical and behavioral treatment on both conditions evidences this concept.

Keywords: insomnia, anxiety disorders, depression, pain syndrome, comorbidity, cognitive behavioral therapy.

Information about the authors:

Pchelina P.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5051-2106>

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

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

To cite this article:

Pchelina PV, Poluektov MG. On the question of a primary and secondary origin of insomnia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104241>

Жалобы на трудности засыпания или поддержания сна могут как иметь место при изолированном инсомническом расстройстве, так и являться одним из важных проявлений различных психических и неврологических заболеваний. То, как пациенты и врачи интерпретируют такие жалобы, влияет на показатели распространенности инсомнии. Так, по результатам одного из крупнейших исследований, проведенного в европейских странах, 9,8% из 25 579 соответствовали критериям острой инсомнии согласно международной классификации расстройств сна (МКРС-2). К ним относятся трудности засыпания или трудности поддержания сна или ранние утренние пробуждения или невосстанавливающий сон, возникающие не реже 3 раз в 1 нед и вызывающие ухудшение самочувствия на следующий день [1, 2]. Однако после проведения тщательной дифференциальной диагностики и установления диагноза в соответствии с более строгими критериями Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM)-IV и DSM-V $\frac{1}{3}$ (3,2%) пациентов были исключены в связи с наличием коморбидных заболеваний, которые могли быть причиной нарушений сна [1].

Дифференцирование первичной и вторичной форм инсомнии является одним из наиболее спорных вопросов клинической сомнологии из-за высокой коморбидности расстройств сна, а также из-за отсутствия четких дифференциальных критериев.

В попытке классифицировать случаи инсомнии с коморбидными расстройствами К. Lichstein и соавт. [3] предложили выделять «абсолютную вторичную инсомнию», несомненно связанную по началу и динамике симптомов с основным заболеванием, «частичную вторичную инсомнию», частично зависимую от первичного заболевания, и «ложную вторичную инсомнию», которая, несмотря на те или иные признаки связи с первичным заболеванием, является самостоятельной патологией.

Цель данной статьи — обсуждение концепции коморбидности инсомнии, общих патогенетических механизмов инсомнии и коморбидной патологии, методов лечения инсомнии и коморбидных состояний.

Общие механизмы развития инсомнии

К настоящему времени описано много predisposing факторов инсомнии, однако данные опубликованных исследований и клинического опыта показали, что самыми частыми из факторов являются склонность к тревожным и депрессивным расстройствам [4]. В определении патогенеза развития патологии большое значение имеют проспективные исследования, которые позволяют оценить значимость предикторов того или иного заболевания и установить временную связь. Проспективное исследование истории развития инсомнии на выборке 2316 взрослых из когорты Evolution of Pathways to Insomnia Cohort (EPIC), у которых при включении в исследование не было ни инсомнии, ни депрессии в анамнезе, позволило выявить несколько независимых предикторов развития этих заболеваний. Испытуемые, у которых стрессовые события вызвали кратковременные, но ощутимые нарушения сна (реактивность сна), имели более высокий риск развития инсомнии через 1 год. Ожидаемой причиной развития инсомнии служило большое количество стрессовых событий, а посредником между стрессом и реакцией на него — интрузивные мысли. Интрузивные мысли представляют собой устойчивые повторяющиеся эгодистонические (неприемлемые

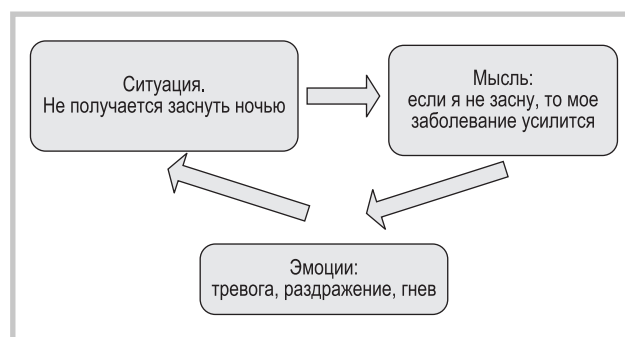


Рис. 1. Формирование поддерживающего цикла мыслей о болезни и симптомов инсомнии.

Fig. 1. Formation of vicious cycle between thoughts related to illness and insomnia symptoms.

для личности) идеи и образы, провоцируемые стрессовым событием и нарушающие привычный уклад мышления и жизни. В случае с инсомнией эти мысли препятствуют расслаблению, остановке внутреннего диалога, увеличивают время засыпания ночью и в течение следующего дня [5, 6]. Реактивность сна на стрессовые события, приводящая к инсомнии, в этом исследовании также была фактором риска развития депрессии через 2 года [7].

Несомненным стрессовым фактором, который может спровоцировать развитие инсомнии, являются хронические заболевания. При этом мысли пациента фокусируются на самом заболевании, поиске способов лечения и облегчения симптомов. Инсомния часто воспринимается пациентом как состояние, способное ухудшить течение основного заболевания. Так, появляются предпосылки к развитию поддерживающего цикла из интрузивных мыслей о болезни и симптомов инсомнии. Таким образом, любая болезнь, вызывающая стресс и/или болевой синдром, может стать причиной развития вторичной инсомнии через формирование определенного типа мышления (рис. 1).

Нарушение сна при психических заболеваниях

В психиатрии симптомы инсомнии входят в число диагностических критериев многих заболеваний: большого депрессивного расстройства, дистимии, биполярного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, приема наркотических препаратов. Нарушения сна также являются частым симптомом расстройств шизофренического спектра [8]. Авторы исследования согласованности диагностики расстройств сна по критериям DSM-IV, в которой выделялась первичная инсомния и инсомния на фоне психических расстройств, считают, что критерием вторичной инсомнии должно быть наличие психиатрического расстройства, удовлетворяющего всем критериям, в то время как диагноз первичной инсомнии должен быть представлен для случаев, в которых сопутствующая психопатологическая симптоматика является субсиндромальной. Вместе с тем авторы подчеркивают необходимость введения более четких критериев дифференциальной диагностики этих форм инсомнии [9].

Расстройства тревожного спектра

Из психиатрических расстройств инсомнии чаще всего коморбидны нарушения тревожного спектра [10, 11].

Они диагностируются у 36% пациентов с инсомнией [12]. В свою очередь инсомния развивается у 24–43% пациентов с тревогой в зависимости от формы тревожного расстройства [13]. Решая вопрос о том, какое расстройство было первичным, логичнее всего определить временную последовательность, в которой развивались тревожное расстройство или инсомния. Однако существуют данные о том, что нарушения сна при тревожном расстройстве появляются раньше остальных симптомов. Из-за этого может сложиться впечатление, что инсомния является первичной. Важно отметить, что неправильные привычки сна в этом случае появляются позже [11]. Разные временные критерии в диагностических руководствах также могут затруднять диагностику первичных и вторичных инсомний: для диагноза инсомнии нарушения сна должны сохраняться 1 мес, а диагноз «генерализованное тревожное расстройство» устанавливается при длительности симптомов >6 мес [8].

Существует множество доказательств наличия общих биологических процессов, лежащих в основе этих расстройств. Как инсомния, так и состояние страха и тревоги ассоциированы с повышенной возбудимостью корковых структур и вегетативной нервной системы [14]. Структурами, которые предположительно одновременно вовлечены в регуляцию сна и развитие страха и тревоги, являются голубое пятно, расположенное в ромбовидной ямке, совокупность взаимосвязанных тормозных нейронов, секретирующих в качестве нейротрансмиттера гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) — ГАМКергическая система, серотонинергические нейроны ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система [13]. При сравнении генома пациентов с инсомнией и тревожным расстройством было обнаружено, что гены, ассоциированные с развитием этих состояний, совпадали на 100% [15]. Это говорит о том, что инсомния и тревога с высокой степенью вероятности коморбидны и имеют общие патогенетические механизмы.

Депрессия

Жалобы на проблемы со сном предъявляют более 80% пациентов с депрессией [16]. Существует не менее 12 исследований, подтверждающих повышение риска развития депрессии в течение нескольких десятилетий у пациентов с инсомнией [17]. У 17–50% пациентов с первичной инсомнией впоследствии развивается эпизод депрессии.

Ряд исследователей приходят к выводам, что инсомния представляет собой лишь продромальный симптом обострения депрессии или поддерживающий фактор депрессии [17, 18]. Это подтверждается тем, что при депрессии сниженная продолжительность сна характеризует состояние обострения и увеличивается после эффективного лечения. Объективные изменения сна при депрессии неоднородны. Их выраженность зависит от возраста, пола и степени тяжести депрессии [16]. Интерес представляет вопрос о наличии связи между выраженностью полисомнографических изменений и клиническими симптомами инсомнии, но в настоящее время в литературе не представлено подобных данных.

Однако факты о том, что инсомнические жалобы ухудшают прогноз депрессии и не исчезают при успешном лечении других симптомов депрессии, свидетельствуют в пользу того, что это два разных коморбидных расстройства, обладающие сходными механизмами развития. Типичные полисомнографические характеристики сна при хрониче-

ческой инсомнии отличаются от депрессивного расстройства. Они также включают уменьшение доли глубокого сна и снижение мощности дельта-волн в медленном сне, однако изменения быстрого сна, как правило, отсутствуют. Кроме того, при инсомнии часто наблюдается более высокочастотная активность, которая коррелирует с клиническим феноменом агнозии сна, практически не встречающимся при депрессии. Характерные нейрофизиологические характеристики сна пациентов с депрессией — снижение доли и мощности дельта-волн медленного сна и увеличение давления быстрого сна (снижение латентности быстрого сна <65 мин при норме 70–110 мин, увеличение плотности быстрых движений глаз в этой фазе) — остаются и в ремиссии депрессивного расстройства. Таким образом, имеющиеся данные о нейрофизиологических находках при аффективных и инсомнических жалобах могут свидетельствовать об общем механизме их развития, а также об их взаимоусиливающем действии.

Также было показано, что эти характеристики сна чаще встречаются и у здоровых родственников пациентов с депрессией [19, 20]. Исследования генома пациентов с депрессией и инсомнией показывают, что существует значимое перекрытие генов, связанных с развитием этих состояний (56% у женщин, 74% у мужчин) [15].

Связь между инсомнией и депрессией может возникать на психологическом уровне. Дневные симптомы инсомнии (ухудшение настроения, памяти и внимания) снижают возможности человека справиться со стрессовыми факторами повседневной жизни, увеличивают риск неблагоприятных событий или неадекватных ответов на эти события, создают ощущение «потери контроля», беспомощности и безнадежности.

Особенности быстрого сна при депрессии можно объяснить в контексте моноаминовой теории, которая является одной из самых известных среди теорий патогенеза депрессии. В ее основе лежит следующее утверждение: у пациентов с депрессивным расстройством снижено содержание и нарушена регуляция моноаминов, что объясняет эффект антидепрессантов. Моноамины (серотонин, норэпинефрин и дофамин) участвуют в переходе в состояние быстрого сна. При этом происходит быстрое снижение их воздействия одновременно с повышением холинергических влияний. Эта теория может служить доказательством как вторичности инсомнии, так и коморбидности инсомнии и депрессии. Дефицит медленного сна, спектральная плотность которого отражает выраженность гомеостатического процесса регуляции сна, может говорить о недостаточности этого механизма регуляции. Этот дефицит может опосредоваться снижением трансмиссии аденозина [21–23]. Помимо этого, в независимых друг от друга исследованиях пациентов с депрессией и инсомнией было показано, что в обоих состояниях существуют признаки воспалительных процессов, таких как повышение провоспалительных цитокинов, вероятно, вызванное активацией симпатического отдела нервной системы [24–26].

С нейробиологической точки зрения связь между инсомнией и депрессией может осуществляться через дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Известно, что такой дисбаланс формируется еще в преморбидном периоде депрессии, а для инсомнии является возможным предрасполагающим фактором [14, 27, 28]. Другим потенциальным связующим звеном может быть широко представленная в головном мозге серотонинергическая

система, отвечающая за переход от бодрствования ко сну и участвующая в поддержании быстрого сна [29].

Шизофрения

Частота инсомнии у пациентов с диагнозом шизофрении составляет от 28,9 до 36% [30, 31]. В немногочисленных публикациях, подробно характеризующих нарушения сна при шизофрении, авторы сходятся во мнении, что пациенты с шизофренией часто сообщают о проблемах с засыпанием, поддержанием сна, неприятными сновидениями [32]. Хотя инсомния при шизофрении может быть связана и с другими частыми симптомами: смещением цикла сон—бодрствование на более позднее время, дневной сонливостью и дневным сном. Инсомния считается продромальным симптомом и фактором риска психоза.

В метаанализе исследований распространенности нарушений сна при шизофрении приводятся данные об увеличении латентности сна, снижении общего времени сна и снижении доли 3-й стадии медленного сна, сокращение латентности быстрого сна [33].

Возможный патогенез связи между позитивной симптоматикой при шизофрении и инсомнией объясняют гиперактивностью D2-рецепторов в стриатуме, которая может приводить к увеличенному бодрствованию в течение суток, а впоследствии и к инсомнии [34]. Роль гиперактивации дофаминергической системы в появлении аналога позитивной симптоматики и изменениях сна была показана в экспериментах в моделях на мышах [35]. Свидетельством в пользу существования такой связи является и снотворный эффект большинства нейролептиков, блокирующих D2-рецепторы. Исследования показывают четкую зависимость между прекращением приема нейролептиков и ухудшением нарушений сна, что говорит в пользу вторичного развития инсомнии [36].

Нарушения сна при болезнях внутренних органов

По отношению к инсомнии большая часть соматических заболеваний является первичной, т.е. их симптомы вызывают проблемы с засыпанием.

Популяционное исследование, в котором сравнивалась частота коморбидных заболеваний в группе лиц с инсомнией и без нарушений сна, показало, что у пациентов с инсомнией частота коморбидного заболевания дыхательной системы составляла 24,8% (в сравнении с 5,7% в группе без инсомнии), артериальной гипертензии — 43,1% против 18,7%, сахарного диабета — 13,1% против 5,0%, онкологических заболеваний — 8,8% против 4,2%, хронической боли — 50,4% против 18,2%, сердечной недостаточности — 21,9% против 9,5%, неврологических заболеваний — 7,3% против 1,2%, заболеваний мочевыводящей системы — 19,7% против 9,5%, заболеваний желудочно-кишечного тракта — 33,6% против 9,2% [37]. Инсомния почти в 2 раза чаще диагностируется у 30—50% пациентов с онкологическими заболеваниями [38].

При заболеваниях дыхательной системы в горизонтальном положении тела и при попытке уснуть симптомы основного заболевания — скопление мокроты в дыхательных путях, увеличение нагрузки на дыхательные мышцы, ночная бронхоконстрикция — препятствуют сну. Артериальной гипертензии приписывают роль осложнения хронической инсомнии. Около 30% пациентов с сердечной недостаточностью имеют синдром инсомнии, который может быть следствием центрального апноэ сна или частого мо-

чеиспускания на фоне приема диуретиков [39]. Инсомния в свою очередь является независимым предиктором развития фибрилляции предсердий [40]. Инсомния при гастроэзофагеальном рефлюксе является следствием изжоги и дискомфорта в за грудиной области.

Коморбидность инсомнии возможна при тех соматических заболеваниях, при которых описаны психосоматические механизмы, традиционно к таким заболеваниям причисляют гипертоническую болезнь, бронхиальную астму, язвенную болезнь, полиартрит и др.

Из неврологических расстройств, коморбидных инсомнии, одним из наиболее значимых является болезнь Паркинсона. Тридцать процентов пациентов с таким диагнозом имеют синдром инсомнии, который усиливается по мере прогрессирования основного заболевания [38]. На втором месте — пациенты с болезнью Альцгеймера, при которой синдром инсомнии выявляется у 25% [41]. Природа этой связи, вероятно, заключается в параллельно протекающем поражении нервных центров сна и нарушении когнитивных функций или контроля движений. В инсомнию при неврологических заболеваниях вносит вклад не только сама нейродегенерация, но и основные симптомы (ночная брадикинезия, ранняя утренняя дистония), нарушающие адаптацию пациента в ночной период, и ассоциированные с ней расстройства сна: расстройство поведения в быстрой фазе сна при болезни Паркинсона, нерегулярный цикл сон—бодрствование, свойственный нейродегенеративным заболеваниям. Ингибиторы холинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов и антагонисты дофаминовых рецепторов, назначаемые при нейродегенеративных заболеваниях, имеют такие побочные эффекты, как возбужденное состояние и инсомния. Вышесказанное позволяет считать инсомнию вторичной по отношению к нейродегенеративной патологии.

Соматические заболевания часто сопровождаются болевым синдромом. В 67—88% случаев такие заболевания ассоциированы с жалобами на сон [42]. В то же время около 50% людей с диагнозом инсомнии страдают от хронических болей [37]. Хроническая боль увеличивает риск развития синдрома инсомнии через 3 года [43]. Механизм развития инсомнии на фоне болевого синдрома кажется интуитивно понятным: боль является объективным фактором, вызывающим дискомфорт и препятствующим засыпанию. Однако исследования показывают, что связь между болью и инсомнией является взаимонаправленной: как болевой синдром вызывает нарушения сна, так и инсомния снижает порог чувствительности к боли и повышает риск развития болевого синдрома и его хронизации [44—46]. Микролонгитюдные исследования даже показывают, что нарушения сна являются более значимым предиктором болевого синдрома, чем болевой синдром как предиктор инсомнии [47]. В экспериментальных исследованиях с депривацией сна сокращение времени сна или полное лишение сна приводило к снижению порога чувствительности к болевому подпороговому температурному раздражению, усилению клинической симптоматики у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [48, 49]. Взаимонаправленность этой связи подтверждается тем, что улучшение сна после контроля метода лечения дополнительно уменьшает болевой синдром и утомляемость [50].

Возможные структуры, задействованные в этой связи, — система контроля эмоций, дофаминергические и се-

ротонинергические нейроны ядра шва, участвующие в регуляции сна и бодрствования и настроения. Поскольку депривация сна вызывает нарушение работы опиоидергических нейронов ствола мозга и истощение анальгетического действия их рецепторов, это может говорить о вовлечении этой нейротрансмиттерной системы в формирование связи между нарушениями сна и болью [44]. Общими статистически значимыми предикторами развития хронического болевого синдрома и инсомнии являются возраст, женский пол, а также склонность к катастрофизирующему стилю мышления.

Концепция коморбидного расстройства сна

Результаты популяционных, клинических и нейрофизиологических исследований свидетельствуют о том, что связь между инсомнией и коморбидными заболеваниями может развиваться по разным сценариям. Инсомния, сопутствующая большинству соматических расстройств, остается вторичной, хотя с течением времени присоединение аффективного компонента инсомнии может влиять и на основное заболевание.

Вторичная инсомния на фоне психиатрических (шизофрения) и дегенеративных заболеваний ЦНС, по видимому, развивается по различным причинам при определенных клинических фенотипах этих заболеваний. В одном — нарушается циркадианная регуляция цикла сон—бодрствование, в другом — присутствует избыточная активность центров бодрствования. При этом можно предположить ситуацию, когда нарушения сна развиваются раньше проявления основных симптомов заболевания, поскольку для обеспечения состояния сна требуется сложно скоординированное взаимодействие ряда мозговых центров.

Существуют коморбидные нозологии (инсомния, тревожные расстройства, депрессия, хроническая боль), которые взаимоусиливают друг друга, что подтверждается большим количеством исследований. Процесс развития связи между ними может происходить по следующим сценариям:

а) данные коморбидные состояния являются проявлениями одного спектра расстройств, имеющими общую триггерную зону, которая является третьим звеном в развитии процесса. Воздействие провоцирующего фактора может сначала вызывать симптоматику только в одной сфере, которая является наиболее чувствительной вследствие сформировавшихся в течение жизни поведенческих и когнитивных установок. Если действие триггера оказалось продолжительным, то к первым симптомам присоединяются симптомы коморбидных расстройств. Примерами такого пути развития заболеваний могут быть инсомния и тревожное расстройство;

б) являясь отдельными патологическими состояниями, инсомния, тревога, депрессия и хроническая боль сначала развиваются самостоятельно, однако распространение и хронизация патологического процесса вовлекают новые центры и нейротрансмиттерные системы в головном мозге, что приводит к развитию коморбидных заболеваний и перекрытию их симптомов. Это возможно благодаря большому количеству нервных центров, регулирующих переключение между бодрствованием, медленным сном и быстрым сном. Таким образом, любой патологический процесс имеет высокие шансы затронуть центры сна и бодрствования. Также происходит и взаимное усиление аффективных и когнитивных проявлений коморбидных расстройств.

Примером такого варианта развития событий может стать течение инсомнии и депрессии. Различия объективных характеристик сна при этих двух состояниях могут говорить о том, что они являются разными по этиологии и патогенезу, однако с течением времени близость нервных структур, на которые они воздействуют, приводит к тому, что их симптомы начинают перекрывать друг друга. В частности, подавленное настроение и снижение активности днем могут быть симптомами как инсомнии, так и депрессии. Чувство вины за сниженную активность в течение дня может вызвать усиление негативных эмоций перед сном, что может повлечь за собой ухудшение сна, а оно в свою очередь — ухудшение самочувствия на следующий день.

Во втором сценарии остается концепция первичного и вторичного заболевания, однако возможность любого из заболеваний вызывать характерную клиническую и нейрофизиологическую картину других патологий, а также реакция обоих патологических состояний на специфическое лечение затрудняют и делают бесполезным выделение первичного и вторичного заболевания (рис. 2).

Методы лечения

Идею наличия коморбидных состояний, которые взаимоусиливают друг друга, поддерживают результаты клинических исследований, которые показывают, что один метод лечения приводит к улучшению обоих состояний. Привычным для практикующего врача является снотворный эффект многих антидепрессантов и бензодиазепинов, назначаемых при тревожных расстройствах, паническом расстройстве, депрессии, хронических болевых синдромах [51, 52]. Уже упоминавшаяся ранее моноаминовая теория, объединяющая патогенез инсомнии и депрессии, объясняет улучшение состояния больного при назначении основных групп антидепрессантов: трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, и эпинефрина. Однако в связи с отсутствием рандомизированных клинических исследований эффективности антидепрессантов в отношении нарушений сна только единичные из антидепрессантов одобрены для лечения инсомнии. В США это доксепин, получивший разрешение от управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Европейские и отечественные клинические рекомендации по лечению инсомнии указывают на положительные результаты применения trazodone и доксепина, однако не приводят данных о долгосрочном эффекте такого лечения [53, 54].

Оценить эффект на другое заболевание более узконаправленных и короткодействующих гипнотиков, таких как Z-препараты, сложно, так как они обычно назначаются при изолированных нарушениях сна. Исследования влияния на коморбидные состояния мало, а существующие исследования показали противоречивые результаты. Так, было продемонстрировано, что золпидем снижает выраженность суицидального мышления, что может быть полезно в начале курса приема антидепрессантов у пациентов с коморбидной инсомнией и депрессией [55]. Другой Z-препарат, зопиклон, относится к небензодиазепиновым агонистам ГАМК_A рецепторного комплекса, усиливающим действие ГАМК. Зопиклон так же, как и другие вещества группы Z-препаратов, лучше переносится пожилыми пациентами и в сравнении с бензодиазепинами имеет меньший риск развития таких

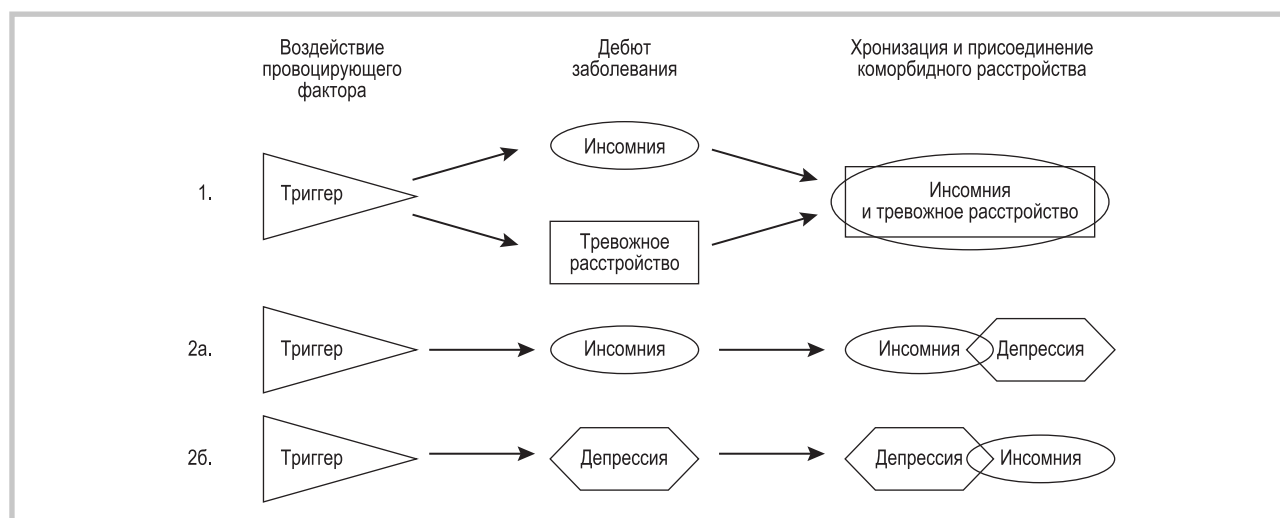


Рис. 2. Развитие коморбидных расстройств.

1 — сценарий, в котором два коморбидных расстройства имеют общую триггерную зону; 2а и 2б — сценарий, в котором два расстройства являются отдельными патологическими состояниями.

Fig. 2. Development of comorbid disorders.

1 — two comorbid disorders have the same trigger; 2 — two comorbid disorders are individual disorders.

побочных эффектов, как дневная сонливость, падения, привыкание. Одним из препаратов зопиклона, доступным в России, является Сомнол (АО «Гриндекс», Латвия). Препарат назначается по 1 таблетке (7,5 мг) перед отходом ко сну в случаях эпизодической и хронической инсомнии у взрослых. В связи с относительно продолжительным периодом полувыведения (около 5 ч) Сомнол обеспечивает быстрое засыпание и поддержание стабильного сна в течение ночи. Период назначения не должен превышать 4 нед. Препарат не вызывает развития значимой рикошетной бессонницы, а также ускользания снотворного эффекта [56].

Мелатонин входит в некоторые рекомендации по лечению инсомнии и может применяться у пациентов с инсомнией на фоне нейродегенеративных заболеваний, так как имеет терапевтический эффект на расстройство поведения в быстрой фазе сна и циркадианные нарушения. Особенно отмечается эффект препаратов мелатонина с замедленным высвобождением на скорость засыпания и качество сна у пациентов старше 55 лет [54].

Нелекарственные вмешательства так же, как и фармакотерапия, оказывают положительный эффект сразу на несколько коморбидных состояний. К таким видам терапии относится когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И), разработанная специально для коррекции неправильных привычек и дисфункциональных убеждений в отношении сна. Ее эффект в отношении коморбидных расстройств более отчетливо проявляется для заболеваний психиатрического спектра, чем для соматических заболеваний: средняя объединенная величина эффекта 0,76, против 0,20. Величина эффекта КПТ-И в отношении симптомов депрессии для трех исследований, включенных в анализ, составляла 0,29, 0,76, 0,83 [57–59]. Сопоставимые величины эффекта были и для посттравматического стрессового расстройства: 0,96, 0,26, 1,89 [60–62]. Кроме того, в ряде публикаций говорится о высокой величине эффекта КПТ-И в отношении коморбидных онкологических заболеваний, хронической боли, нарушений слуха [63–66].

Интерес представляет метод депривации сна (обычно в течение 36 ч), который кратковременно улучшает состояние 50–60% пациентов с депрессией, а также у пациентов с шизоаффективным расстройством [67]. Этот метод, хоть и не подходит для постоянного применения, все же может помочь установить биологические механизмы депрессии и ее связь с инсомнией. Возможные объяснения такого эффекта — устранение ингибирования высвобождения серотонина, которое происходит в медленном и еще более выражено — в быстром сне, или антидепрессивный эффект накопления аденозина в течение бодрствования [67, 68]. Среди методов КПТ-И самым эффективным является ограничение времени сна, которое ежедневно создает мягкую депривацию сна. Сходство двух методов и их эффектов является доводом в пользу общего патогенеза аффективных расстройств и инсомнии.

Статистически инсомния является независимым предиктором дебюта депрессии в течение 30 лет и ее рецидива [69]. В связи с этим некоторые авторы считают лечение инсомнии важным фактором профилактики рецидива и улучшения общего исхода заболевания [70]. В рандомизированном исследовании, в котором пациентам с коморбидными депрессией и инсомнией предоставлялась КПТ-И или КПТ депрессии, показано, что улучшение депрессивных симптомов было аналогичным, в группе КПТ-И было дополнительное более выраженное, чем в другой группе, улучшение сна [71].

Влияние узкоспециализированного метода лечения инсомнии на коморбидные расстройства подтверждает идею об их патогенетической взаимосвязи. Подтверждение общего патогенеза этих расстройств расширяет терапевтические возможности и упрощает выбор метода лечения. Это позволяет избежать полипрагмазии, когда симптоматическое лечение назначается для каждого расстройства, и подтверждает важность применения психотерапевтических методов.

Исследование проведено при поддержке АО «Гриндекс».
The study was supported by joint-stock company «Grindex».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ohayon MM, Reynolds, III CF. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med.* 2009;10(9):952-960. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.008>
- American Academy of Sleep Medicine. The International classification of sleep disorders, revised Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, 2014. Chicago, Illinois; 2014;208. https://doi.org/10.4103/JISPPD.JISPPD_117_16
- Lichstein KL, Gellis LA, Stone KC, Nau SD. Primary and secondary insomnia. In: Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., editors. *Clinical Pharmacology of Sleep*. Basel: Birkhäuser Basel; 2006;1-10. <https://doi.org/10.1007/3-7643-7440-3>
- Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A Behavioral Perspective on Insomnia Treatment. *Psychiatric Clin North Am.* 1987;10(4):541-553.
- Drake C, Richardson G, Roehrs T, Scofield H, Roth T. Vulnerability to Stress-related Sleep Disturbance and Hyperarousal. *Sleep.* 2004;27(2):285-291. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.285>
- Drake CL, Jefferson C, Roehrs T, Roth T. Stress-related sleep disturbance and polysomnographic response to caffeine. *Sleep Med.* 2006;7(7):567-572. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.03.019>
- Drake CL, Pillai V, Roth T. Stress and Sleep Reactivity: A Prospective Investigation of the Stress-Diathesis Model of Insomnia. *Sleep.* 2014;37(8):1295-1304. <https://doi.org/10.5665/sleep.3916>
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013;970.
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Hauri PJ, Roth T, Stepanski EJ, Thorpy MJ, et al. Diagnostic concordance for DSM-IV sleep disorders: a report from the APA/NIMH DSM-IV field trial. *Am J Psychiatry.* 1994;151(9):1351-1360. <https://doi.org/10.1176/ajp.151.9.1351>
- Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic Study of Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: An Opportunity for Prevention? *JAMA.* 1989;262(11):1479-1484. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430110069030>
- Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2003;37(1):9-15. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(02\)00052-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(02)00052-3)
- Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39(6):411-418. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00188-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00188-3)
- Uhde TW, Cortese BM. *Anxiety and Insomnia*. Theoretical Relationship and Future Research. In: *Anxiety In Health Behaviors And Physical Illness Series In Anxiety and Related Disorders*. New York, NY: Springer; 2008;105-127. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74753-8_5
- Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Med Rev [Internet].* 2010;14(1):9-15. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.05.002>
- Lind MJ, Hawn SE, Sheerin CM, Aggen SH, Robert M, Kendler KS, et al. An examination of the etiologic overlap between the genetic and environmental influences on insomnia and common psychopathology. *Depress Anxiety.* 2017;34(5):453-462. <https://doi.org/10.1002/da.22587>
- Armitage R. Sleep and circadian rhythms in mood disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115:104-115. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.00968.x>
- Pigeon WR, Perlis ML. Insomnia and Depression: Birds of a Feather? *Int J Sleep Disorders.* 2007;1(3):82-91.
- Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res.* 1997;6(3):179-188. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00045.x>
- Buyse DJ, Kupfer DJ, Frank E, Monk TH, Ritenour A. Electroencephalographic sleep studies in depressed outpatients treated with interpersonal psychotherapy: II. Longitudinal studies at baseline and recovery. *Psychiatry Res.* 1992;42(1):27-40. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(92\)90036-3](https://doi.org/10.1016/0165-1781(92)90036-3)
- Giles DE, Kupfer DJ, Rush AJ, Roffwarg HP. Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 1998;155(2):192-199.
- Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol.* 2004;73(6):379-396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>
- Berk M, Plein H, Ferreira D, Jersey B. Blunted adenosine A2a receptor function in platelets in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* 2001;11(2):183-186. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(01\)00074-8](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(01)00074-8)
- Elgün S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl peptidase IV and adenosine deaminase activity. Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology.* 1999;24(8):823-832. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(99\)00039-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(99)00039-6)
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014;140(3):774-815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1756-1762. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1756>
- Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, Elovainio M, De Vogli R, Steptoe A, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychol Med.* 2009;39(3):413-423. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003723>
- Nemeroff CB. Neurobiological consequences of childhood trauma. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(suppl 1):18-28.
- Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001;49(12):1023-1039. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01157-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01157-x)
- Van Ijzendoorn MH, Caspers K, Bakermans-kranenburg MJ, Beach RH, Philibert R. Methylation Matters: Interaction between Methylation Density and 5HTT Genotype Predicts Unresolved Loss or Trauma. *Biol Psychiatry.* 2011;68(5):405-407. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.008>
- Hou C-L, Li Y, Cai M-Y, Ma X-R, Zang Y, Jia F-J, et al. Prevalence of Insomnia and Clinical and Quality of Life Correlates in Chinese Patients With Schizophrenia Treated in Primary Care. *Perspect Psychiatr Care.* 2017;53(2):80-86. <https://doi.org/10.1111/ppc.12139>
- Xiang Y, Weng Y, Leung C, Tang W, Lai KYC, Ungvari GS, et al. Prevalence and Correlates of Insomnia and its Impact on Quality of Life in Chinese Schizophrenia Patients. *SLEEP.* 2009;32(1):105-109.
- Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res.* 2004;13(4):783-791. <https://doi.org/10.1023/B:QURE.0000021687.18783.d6>
- Chouinard S, Poulin J, Stip E, Qodbout R. Sleep in Untreated Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin.* 2004;30(4):957-967.
- Monti JM, BaHammam AS, Pandi-Perumal SR, Bromundt V, Spence DW, Cardinali DP, et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;43:209-216. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007145>
- Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin S, Grosmark A, et al. Dopaminergic Control of Sleep — *Wake States.* 2006;26(41):10577-10589. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1767-06.2006>
- Lichstein KL, Gellis LA, Stone KC. *Clinical Pharmacology of Sleep*. Pandi-Perumal S.R., Monti J.M., editors. Birkhäuser Basel; 2006;239.
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of Chronic Insomnia With Medical Problems.
- Banno K, Kryger MH. *Comorbid Insomnia.* 2006;1:367-374. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2006.06.003>
- Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med.* 1998;158(10):1099-1107. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.10.1099>
- Chokesuwattanasakul R, Thongprayoon C, Sharma K, Congre S, Tanawattiwat T, Cheungpasitporn W. Associations of sleep quality with incident atrial fibrillation: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2018;48(8):964-972. <https://doi.org/10.1111/imj.13764>
- Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 2005;6(4):347-352. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.005>

42. Morin CM, Leblanc M, Daley M, Gregoire JP, Me C. Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. *Sleep Med.* 2006 Mar;7(2):123-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.08.008>
43. Tang NKY, Mcbeth J, Jordan KP, Blagojevic-bucknall M, Croft P, Wilkie R. Impact of musculoskeletal pain on insomnia onset: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Feb;54(2):248-56. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu283>
44. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain.* 2014;14(12):1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
45. Canivet C, Ostergren P-O, Choi B, Nilsson P, af Sillén U, Moghadassi M, et al. Sleeping problems as a risk factor for subsequent musculoskeletal pain and the role of job strain: results from a one-year follow-up of the Malmö Shoulder Neck Study Cohort. *Int J Behav Med.* 2008;15(4):254-262. <https://doi.org/10.1080/10705500802365466>
46. Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, MacFarlane GJ, et al. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):666-671. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei363>
47. Tang NKY, Goodchild CE, Sanborn AN, Howard J, Salkovskis PM. Deciphering the Temporal Link between Pain and Sleep in a Heterogeneous Chronic Pain Patient Sample: A Multilevel Daily Process Study. *Sleep.* 2012;35(5):675-687. <https://doi.org/10.5665/sleep.1830>
48. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep.* 2006;29(2):145-151. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.145>
49. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, Fitzgerald JD, Ranganath VK, et al. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep.* 2012;35(4):537-543. <https://doi.org/10.5665/sleep.1742>
50. Vitiello MV, Mccurry SM, Shortreed SM, Laura D, Rybarczyk BD, Keefe FJ, et al. Short-term Improvement in Insomnia Symptoms Predicts Long-term Improvements in Sleep, Pain, and Fatigue in Older Adults with Co-Morbid Osteoarthritis and Insomnia. *Pain.* 2015;155(8):1547-1554. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.032>
51. Rosa RR, Bonnet MH, Kramer M. The relationship of sleep and anxiety in anxious subjects. *Biol Psychol.* 1983;16(1-2):119-126. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(83\)90058-3](https://doi.org/10.1016/0301-0511(83)90058-3)
52. Smith MT, Perlis ML, Park A, Smith MS, Pennington J, Giles DE, Buysse DJ. Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry.* 2002 Jan;159(1):5-11. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.1.5>
53. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Grosej LD, Ellis JG, Espie CA, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
54. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum Неврология и Ревматология (Прил.)*. 2016;2:41-51. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, Verbitskiy EV, Zakharov AV, Kel'manson IA. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Suppl.)*. 2016;2:41-51. (In Russ.).
55. McCall WV, Benca RM, Rosenquist PB, Youssef NA, McCloud L, Newman JC. Reducing Suicidal Ideation Through Insomnia Treatment (REST-IT): A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry.* 2020;176(11):957-965. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030267>
56. Сомнол (Somnol), инструкция, способ применения и дозы, побочные действия (Электронный ресурс). Дата обращения 07.04.21.
57. Manber R, Edinger JD, Gress JL, San Pedro-Salcedo MG, Kuo TF, Kalista T. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep.* 2008;31(4):489-495.
58. Wagley JN, Rybarczyk B, Nay WT, Danish S, Lund HG. Effectiveness of abbreviated CBT for insomnia in psychiatric outpatients: Sleep and depression outcomes. *J Clin Psychol.* 2013;69(10):1043-1055.
59. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, et al. Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression: an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(12):1651-1658. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06130gry>
60. Margolies SO, Rybarczyk B, Vrana SR, Leszczyszyn DJ, Lynch J. Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for insomnia and nightmares in Afghanistan and Iraq veterans with PTSD. *J Clin Psychol.* 2013;69(10):1026-1042. <https://doi.org/10.1002/jclp.21970>
61. Talbot LS, Maguen S, Metzler TJ, Schmitz M, McCaslin SE, Richards A, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2014;37(2):327-341. <https://doi.org/10.5665/sleep.3408>
62. Ulmer CS, Edinger JD, Calhoun PS. A multi-component cognitive-behavioral intervention for sleep disturbance in veterans with PTSD: a pilot study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2011;7(1):57-68.
63. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *J Adv Nurs.* 2008;61(6):664-675. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2007.04560.x>
64. Ritterband LM, Bailey ET, Thorndike FP, Lord HR, Farrell-Carnahan L, Baum LD. Initial evaluation of an Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psychooncology.* 2012;21(7):695-705.
65. Pigeon WR, Moynihan J, Matteson-Rusby S, Jungquist CR, Xia Y, Tu X, et al. Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: a pilot study. *Behav Res Ther.* 2012;50(11):685-689. <https://doi.org/10.1002/pon.1969>
66. Jansson-Fröjmark M, Linton SJ, Flink IK, Granberg S, Danermark B, Norell-Clarke A. Cognitive-behavioral therapy for insomnia co-morbid with hearing impairment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychol Med Settings.* 2012;19(2):224-234. <https://doi.org/10.1007/s10880-011-9275-y>
67. Giedke H, Schwa F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. *Sleep Medicine Reviews.* 2002;6(5):361-377. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0235>
68. Al-Abri MA. Sleep Deprivation and Depression A bi-directional association. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2015;15(1):4-6. <https://doi.org/10.1001/jama.288.9.1116>
69. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146(2):105-114. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009241>
70. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019;23(4):2324-2332. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14170>
71. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M, Bergdahl MO, Jungmarker K, Ankarstjärn L, et al. Internet Treatment Addressing either Insomnia or Depression, for Patients with both Diagnoses: A Randomized Trial. *Sleep.* 2015;38(2):267-277. <https://doi.org/10.5665/sleep.4412>

Поступила 08.04.2021

Received 08.04.2021

Принята к печати 19.04.2021

Accepted 19.04.2021

Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19

© М.А. САМУШИЯ¹, С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ¹, А.А. РАГИМОВА^{1,2}, Т.З. БЕРИШВИЛИ¹,
С.А. ЧОРБИНСКАЯ¹, Е.И. ИВАННИКОВА¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить распространенность тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна в их структуре среди пациентов, госпитализированных в связи с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также разработать дифференцированные рекомендации по их терапии у больных COVID-19.

Материал и методы. В настоящей публикации авторы приводят предварительные итоги собственных наблюдений. Были проанализированы данные 119 пациентов (возраст от 47 до 69 лет, мужского и женского пола), проведено развернутое интервью, в том числе с использованием телемедицинских технологий, оценка по шкалам: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), субъективная шкала оценки астении (MFI-20) и опросник по качеству сна Питтсбургского университета (PSQI).

Результаты. По результатам шкалы HADS, клинически выраженная тревожно-депрессивная симптоматика наблюдалась у 33 (28%) пациентов из 119, госпитализированных в связи с диагностикой COVID-19: из них в 11% ($n=13$) случаев регистрировалась только клинически значимая тревога, в 5 (4%) — клинически значимая депрессия, в 13% — повышение по обоим подшкалам тревоги и депрессии ($n=15$). Повышение по шкале MFI-20 (>20 баллов) было выявлено у 87 (73%) пациентов, нарушения сна в соответствии с опросником PSQI регистрировались у 32 (27%) пациентов.

Заключение. По результатам проведенного исследования, у большинства пациентов с COVID-19 наряду с депрессивным симптомокомплексом регистрируются тревожные и ипохондрические расстройства, астенический симптомокомплекс, нарушения сна с трудностью засыпания, неудовлетворенностью качества сна. Разработаны дифференцированные рекомендации по терапии изученных состояний с учетом побочных эффектов назначаемых препаратов, межлекарственного взаимодействия и особенностей соматического статуса пациентов. Выбор препарата должен основываться на степени тяжести выявленных нарушений.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, тревожно-фобические расстройства, депрессия, астенический синдром, нарушения сна.

Информация об авторах:

Самушия М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>

Крыжановский С.М. — <https://orcid.org/0000-0003-4010-4288>

Рагимова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Беришвили Т.З. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-2409>

Чорбинская С.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8471-629X>

Иванникова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0801-520X>

Автор, ответственный за переписку: Беришвили Тамара Зурабовна — e-mail: tamrikoshkberry@gmail.com

Как цитировать:

Самушия М.А., Крыжановский С.М., Рагимова А.А., Беришвили Т.З., Чорбинская С.А., Иванникова Е.И. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):49–54. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>

COVID-19 effect on mental health and sleep disorders

© М.А. SAMUSHIYA¹, S.M. KRYZHANOVSKY¹, A.A. RAGIMOVA^{1,2}, T.Z. BERISHVILI¹, S.A. CHORBINSKAYA¹,
E.I. IVANNIKOVA¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

²National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russia

Abstract

Purpose of the study. To study the prevalence of anxiety-depressive disorders and sleep disorders in their structure among patients hospitalized in connection with COVID-19, as well as to develop differentiated recommendations for their therapy in patients with new coronavirus infection.

Material and methods. In this publication, the authors present preliminary results of their own observations of psychoemotional disorders and sleep disorders in their structure in patients with a new coronavirus infection. We analyzed the data of 119 patients

(aged 47 to 69 years, male and female), conducted a detailed interview, including using telemedicine technologies, and assessed the scales: The hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), subjective the asthenia rating scale (MFI-20, Multidimensional Fatigue Inventory) and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaire.

Results. According to the results of the HADS questionnaire, clinically pronounced anxiety-depressive symptoms were observed in 33 (28%) patients of 119 hospitalized in connection with the diagnosis of COVID-19. Of them, only clinically significant anxiety was recorded in 11% of cases ($n=13$), in 5 (4%) patients — clinically significant depression, an increase in both subscales of anxiety and depression — in 13% ($n=15$). An increase in the MFI-20 scale (more than 20 points) was found in 87 (73%) patients, sleep disorders in accordance with the PSQI questionnaire was recorded in 32 (27%) patients.

Conclusion. According to the results of the study, it was noted that in most patients with COVID-19, along with a depressive symptom complex, anxiety and hypochondriacal disorders, an asthenic symptom complex, sleep disturbances with difficulty falling asleep, and dissatisfaction with the quality of sleep are recorded. Differentiated recommendations for the treatment of the studied conditions have been developed, taking into account the side effects of the prescribed drugs, drug interactions and the characteristics of the somatic status of patients. The choice of the drug should be based on the severity of the violations identified.

Keywords: pandemic, COVID-19, anxiety-phobic disorders, depression, asthenic syndrome, sleep disorders.

Information about the authors:

Samushiya M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3681-9977>

Kryzhanovsky S.M. — <https://orcid.org/0000-0003-4010-4288>

Ragimova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4370-4249>

Berishvili T.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-0958-2409>

Chorbinskaya S.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8471-629X>

Ivannikova E.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0801-520X>

Corresponding author: Berishvili T.Z. — e-mail: tamrikoshkaberri@gmail.com

To cite this article:

Samushiya MA, Kryzhanovsky SM, Ragimova AA, Berishvili TZ, Chorbinskaya SA, Ivannikova EI. COVID-19 effect on mental health and sleep disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):49–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104249>

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) создала серьезную угрозу для физического здоровья и жизни людей. Как любая крупная эпидемическая вспышка она вызвала негативные последствия у отдельных лиц и общества в целом, охватывая практически все стороны жизни. Одним из многочисленных негативных последствий пандемии стала «вторая эпидемия» психических расстройств [1–3]. По данным зарубежных и отечественных исследований, в период первой волны COVID-19 клинически завершённые тревожные и депрессивные расстройства диагностировались у 20–40% населения, в 20–35% случаев клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и острая реакция на стресс, нарушения сна встречались почти у 50% населения [4].

За 1-й год пандемии отмечался значительный прирост обращений населения за получением медицинской помощи в связи с расстройствами тревожно-фобического спектра и нарушениями сна [5–8]. В аспекте группы тревожно-фобических расстройств, формирующихся на фоне пандемии, необходимо обратить внимание на широкую распространенность у населения прежде не существовавшего явления — коронафобии (согопархобия) [9]. Коронафобию определяют как чрезмерный страх заражения COVID-19 с выраженными ипохондрическими фобиями (фиксированность на соматических симптомах), избеганием возможных источников заражения, значимо нарушающих социализацию в связи с полным отказом посещать общественные места, страхом собственной смерти или потери близких от COVID-19, страхом снижения доходов, безработицы [10].

Развитию коронафобии способствует целый ряд факторов: внешних и психосоциальных. В частности, беспрецедентная потенциально угрожающая жизни ситуация с не-

определенной продолжительностью; постоянно нагнетаемый тревожный информационный фон с повторением негативных факторов, переизбытком противоречивой информации, повышенным психологическим давлением; неопределенный инкубационный период вирусной инфекции, ее возможная бессимптомная передача, отсутствие единой стратегии/специфичности лечения, недостоверные сообщения о нехватке средств медицинской защиты, нехватке оборудования (аппаратов искусственной вентиляции легких) и т.п.; режим самоизоляции и социального дистанцирования, ведущий к социальной депривации; широкомасштабные карантинные меры; ухудшение экономической ситуации в странах: рост безработицы, снижение доходов граждан и др. [10, 11].

По мнению исследователей, коронафобия чаще не является изолированным моносимптомом, а ассоциирована с целым рядом психопатологических симптомокомплексов: расстройством адаптации, посттравматическим стрессовым расстройством, генерализованной тревогой [12, 13], депрессией и нарушениями сна [14].

В связи с этим исследователи рассуждают о роли психиатра, который в ближайшей перспективе столкнется с коронафобией и ассоциированными расстройствами [15]. В настоящее время большое количество публикаций посвящено изучению проблемы тревоги и депрессивных расстройств, которые ассоциируются с COVID-19, что подчеркивает актуальность проблемы.

Цель настоящего исследования — изучить распространенность тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна в их структуре среди пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19, а также разработать дифференцированные рекомендации по их терапии у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

В приведенном исследовании представлены результаты опроса 119 пациентов, проходящих лечение по поводу COVID-19. Опрос проводился в форме электронного анкетирования и online консультирования в рамках телемедицинской помощи пациентам, госпитализированным в ФГБУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации. Опросник состоял из Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS; подшкалы HADS-A и HADS-D), субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и Опросника по качеству сна Питтсбургского университета (PSQI).

В исследование включались пациенты с диагнозом «COVID-19» (U07.1 U07.2 по МКБ-10) и «Другая вирусная пневмония. КТ — 2/3» (J12.8 по МКБ-10). Не включались в исследование пациенты с тяжелым течением COVID-19 (КТ — 4, сатурация ниже 93%, частота дыхательных движений >30 в 1 мин, стойкое повышение температуры тела выше 39°, наличие полиорганной недостаточности), а также с тяжелой психической и органической патологией (шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F20—F29 по МКБ-10), органические психические расстройства (F00—F09 по МКБ-10), умственная отсталость (F70—F79 по МКБ-10)), не позволяющей адекватно провести интервьюирование.

Уровень тревоги и депрессии оценивался по шкале HADS. По данным тестирования, у 72% ($n=86$) больных клинически значимых тревожно-депрессивных расстройств выявлено не было. Повышение по шкале тревоги (>8 баллов) зарегистрировано у 13 (11%) пациентов, клинически значимая депрессия (>8 баллов) — у 5 (4%), повышение по подшкалам тревоги HADS-A и депрессии HADS-D — у 15 (13%). Повышение по шкале MFI-20 (>20 баллов) было выявлено у 87 (73%) пациентов, нарушения сна в соответствии с опросником PSQI регистрировались у 32 (27%).

Средний возраст пациентов составил $58,7 \pm 11,1$ года, среди участников опроса в браке состояли 71 (60%) опрошенных, холостых было 8% ($n=10$), разведенных — 13% ($n=16$), вдовцов/вдов — 18% ($n=22$).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы SPSS Statistics 20. Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). Для выявления корреляционных связей между различными показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми отличия признавались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Телемедицинское интервью выявило, что у пациентов с повышением уровня тревоги по подшкале HADS-A ($n=13$, 11%) наблюдались стойкие тревожно-ипохондрические расстройства с интрузивными мыслями и представлениями, связанными с COVID-19: патологической восприимчивостью к телесным ощущениям, обостренным самонаблюдением, тщательной регистрацией малейших признаков телесного неблагополучия, гипертрофированной озабоченностью побочными эффектами лекарственных средств, страхом смерти и расстройствами сна. Нарушения сна наблюдались у 8 (7%) пациентов и были представ-

лены преимущественно пресомническими расстройствами (продолжительность засыпания >30 мин), которые отличались стабильностью и четкой выраженностью, т.е. наблюдались ежедневно с момента госпитализации в стационар. Лежа, пациенты испытывали необходимость в частом изменении положения тела, отмечались жалобы на непрекращающиеся тревожные мысли, связанные с ситуацией угрозы собственному здоровью и здоровью близких в связи с пандемией. Жалобы на выраженную астению (повышенная физическая утомляемость, сложности в концентрации внимания, быстрая истощаемость при интеллектуальных нагрузках) предъявляли 5 пациентов.

У пациентов с повышением уровня депрессии по подшкале HADS-D ($n=5$, 4%) отмечался сниженный фон настроения с подавленностью, тоской (неопределенное, диффузное ощущение, чаще в форме непереносимого гнета в груди или эпигастрии), унынием, безнадежностью. В структуре депрессии в 4 (3%) случаях регистрировался астенический симптомокомплекс, включающий в себя физическую и психическую слабость, быстрое истощение, наступающее иногда даже после незначительных усилий, эмоциональную неустойчивость (лабильность) с легким возникновением реакций слабодушия, раздражения, обиды, отчаяния, подавленности, беспокойства, паники. В рамках астенодепрессивного синдрома регистрировались пресомнические и интрасомнические расстройства: пациенты жаловались на затруднения в засыпании (>30 мин), прерывистый сон, наступление которого переставало соответствовать времени суток, тягостное «тоскливое» состояние в ранние утренние часы, отсутствие чувства сна, с формированием патологического страха перед наступлением ночи и бессонницей.

У пациентов с клинически значимой тревогой и депрессией ($n=15$, 13%) на фоне сниженного настроения доминировали симптомы тревоги, связанные с COVID-19. У 8 (7%) пациентов регистрировались нарушения сна, которые были представлены преимущественно пресомническими расстройствами. При оценке астенических нарушений у 10 пациентов отмечались признаки астенизации, проявляющиеся преимущественно повышенной утомляемостью, быстрой истощаемостью при интеллектуальных нагрузках.

У пациентов без тревоги и депрессии ($n=86$, 72%) чаще формировался анозогностический или гармоничный тип отношения к болезни: они были привержены лечению, не проявляли значимой тревоги или беспокойства в отношении возможного неблагоприятного прогноза течения COVID-19. У 54 (45%) пациентов из этой группы результаты по данным опросника астении оказались повышенными (>28 баллов), что позволяет предположить ее соматогенный характер, т.е. отнести к проявлениям вирусного заболевания. Нарушения сна в этой группе регистрировались лишь в 12 (10%) случаях, дебютировали в период госпитализации, носили преимущественно характер пресомнических расстройств и были нестойкими.

Была получена корреляция значений между HADS-A и астенией ($r=0,461$, $p=0,001$); между HADS-D и астенией ($r=0,395$, $p=0,006$). При оценке шкалы PSQI была отмечена положительная корреляция с показателями шкал тревоги и депрессии: между HADS-A и PSQI ($r=0,402$, $p=0,005$); между HADS-D и PSQI ($r=0,353$, $p=0,015$). При оценке шкалы PSQI была отмечена положительная корреляция с показателями шкал тревоги и депрессии: между HADS-A и PSQI ($r=0,402$, $p=0,005$); между HADS-D и PSQI ($r=0,353$, $p=0,015$).

Таблица 1. Встречаемость тревожных расстройств до и после пандемии в некоторых странах

Table 1. Prevalence of anxiety disorders before and after the pandemic in Europe and Asia

Страна	Тревожное расстройство	Встречаемость до пандемии	Встречаемость во время пандемии	Авторы
Тревога среди населения				
Италия	Генерализованная тревога	5%	31,2%	M. Casagrande и соавт., 2020 [16]
	Средний уровень тревоги/		81,3%/	C. Mazza и соавт., 2020 [17]
	Высокий уровень тревоги/		7,2%/	
	Очень высокий уровень тревоги		11,5%	
	Недифференцированная тревога		36%	F. Romito и соавт., 2020 [18]
Китай	Генерализованная тревога	0,20%	35,1%	Y. Huang, N. Zhao, 2020 [19]
	Недифференцированная тревога	5%	37,4%/ 31,3%	L. Zheng и соавт., 2020 [20]
	Недифференцированная тревога	—	49,5%	X. Li и соавт., 2020 [21]
Германия	Недифференцированная тревога	15,3%	44,9%	A.Bäuerle и соавт., 2020 [22]
	Генерализованная тревога	2,2%	7,2%	M. Hetkamp и соавт., 2020 [23]
Тревога среди пациентов				
Италия	Недифференцированная тревога	—	42%	M. Gennaro Mazza и соавт., 2020 [24]
Китай	Недифференцированная тревога среди молодых и пожилых пациентов	5%	22,2%/ 11,5%	X.Cai и соавт., 2020 [25]
	Недифференцированная тревога		19,4%	F.Chen и соавт., (2020) [26]

Таблица 2. Встречаемость нарушений сна до и после пандемии в Китае, Германии и Италии

Table 2. The incidence of sleep disorders before and after the pandemic in China, Germany and Italy

Страна	Встречаемость диссомнических расстройств в популяции до пандемии (авторы)	Диссомнические расстройства во время пандемии		
		контингент	распространенность	авторы
Китай	15%	Население	18,2%	Y. Huang и соавт., 2020 [19]
	W. Zheng, 2018	Работающее население	30,9%	X. Li и соавт., 2020 [21].
		Медицинские работники	30,4—38,4%	X. Li и соавт., 2020, W.R. Zhang и соавт., 2020 [21, 27]
Германия	5,7%	Население	13,5%	M. Hetkamp и соавт., 2020 [23]
Италия	R. Schlack, 2013			
	27,6%	Население	51,2%	M. Casagrande и соавт., 2020 [16]
	M. Ohayon, 2002			

В соответствии с данными, полученными в ходе исследования, можно сделать вывод, что тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна и астения являются часто диагностируемыми нарушениями у пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19. Регистрация стойких расстройств сна в группе пациентов с клинически значимыми повышениями по шкалам тревоги и депрессии позволяет предположить, что нарушения сна выступают в рамках тревожно-депрессивной симптоматики, а в группе пациентов без тревоги и депрессии — в рамках адаптационной инсомнии.

Несмотря на то что это предварительные результаты, данные согласуются с опубликованными исследованиями в других странах, которые показывают значительный рост тревожных расстройств и нарушений сна в популяции разных стран на фоне пандемии (табл. 1 и 2).

Не меньшую проблему наряду с дифференциальной диагностикой нейропсихических нарушений представляет выбор терапии. Следует отметить, что структура неврологических и психических расстройств при COVID-19 еще систематически не изучена. Лечение в этом случае носит синдромальный характер, а в некоторых случаях направлено на купирование отдельных симптомов. В арсенале имеются методы биологической терапии, психотерапевтиче-

ских интервенций и фармакотерапия. Спектр лекарственных препаратов, которые используются, широк и включает анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотики, нейрометаболические средства, нормотимики.

Лечение наблюдаемых пациентов показало, что купирование психических расстройств у пациентов с COVID-19, должно строиться на единых подходах, которые могут быть применены для лечения психических нарушений, встречающихся в общей медицинской практике [28, 29]: по возможности придерживаться монотерапии препаратами последних генераций с титрованием дозы лекарственного средства; должна учитываться адекватная длительность терапии с оценкой приверженности к терапии пациента на протяжении всего периода лечения; контроль лекарственного взаимодействия средств психофармакотерапии и соматотропной терапии, а также побочных эффектов препаратов [30].

При нестойких (до нескольких дней) тревожно-фобических расстройствах, протекающих с нарушениями сна, желательно назначение небензодиазепиновых анксиолитиков. Преимуществами последних могут считаться быстрое наступление анксиолитического эффекта, а также влияние на соматические проявления тревоги, купирование которой является значимым фактором нормализации сна. Для препаратов, содержащих тетраметилтетраазаби-

Жизнь В РИТМЕ ТАНЦА

Скажи мне,
когда ты танцевал,
и я скажу, когда
ты был счастлив



АДАПТОЛ®
MEBICARUM

**Современный адаптоген
для лечения ВСД и тревоги различного генеза**

- ♪ Уменьшение тревоги и раздражительности¹
- ♪ Улучшение настроения²
- ♪ Уменьшение симптомов ВСД¹

Реклама

ВСД – вегетативно-сосудистая дистония.

Адаптол®. МНН: Тетраметилтетраазабициклооктандион. Регистрационный номер: ЛС-001756. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: анксиолитическое средство (транквилизатор). Код АТХ: N06BX21. Показания к применению: Неврозы и невротические состояния (раздражительность, эмоциональная неустойчивость, тревога, страх). Улучшение переносимости нейролептиков и транквилизаторов с целью устранения вызываемых ими соматовегетативных и неврологических побочных эффектов. Кардиалгия различного генеза (не связанная с ишемической болезнью сердца). Никотиновая абстиненция (в составе комплексной терапии для уменьшения влечения к курению табака). Противопоказания: Гиперчувствительность к компонентам препарата. Беременность и период кормления грудью. Не рекомендуется детям до 18 лет. Особые указания: Привыкание, зависимость (психическая и физическая) и синдром отмены к Адаптолу не установлены. Влияние на способность управлять транспортными средствами. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи, по 500 мг 2–3 раза в день. Максимальная разовая доза составляет 3 г, суточная – 10 г. Длительность курса лечения – от нескольких дней до 2–3 месяцев. В комплексной терапии в качестве средства, снижающего влечение к курению табака – по 500–1000 мг 3 раза в день в течение 5–6 недель. Побочное действие. Редко – головокружение, понижение артериального давления, диспептические расстройства, аллергические реакции, бронхоспазм, понижение температуры тела, слабость. Передозировка: токсичность препарата очень низкая. Типичная клиническая картина передозировки отсутствует. Проявления тяжелых отравлений не зарегистрированы. Могут наблюдаться симптомы: слабость, гипотензия, головокружение. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: Адаптол® можно сочетать с нейролептиками, транквилизаторами (бензодиазепинами), снотворными средствами, антидепрессантами и психостимуляторами. Влияние на способность управлять транспортными средствами: Препарат может вызывать понижение артериального давления и слабость, что может отрицательно повлиять на способность управлять транспортным средством и обслуживать механизмы. Следует соблюдать осторожность. Срок годности: 4 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. СИП от 25.04.2020г. на основании ИМП от 08.06.2018 г.

*Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Громов Л. и соавт. «Типичные и атипичные транквилизаторы». Вестник фармакологии и фармации №10, 2003. с.11–16. 2. Мкртчян В.Р. и соавт. Возможности применения Адаптола в клинической практике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;5(6): 27-32

RUADA0017 01.08.2020

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников

СОЗДАНО OLAINFARM
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,
шоссе Головинское, д. 5, к. 1, эт. 14, пом. 14013
Тел./факс: +7 499 551 51 10
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com



Отсканируйте
на смартфон
и перейдите по ссылке

OlainFarm

Уважаемые читатели!

Мы рады сообщить, что теперь у вас появилась возможность оформить подписку на электронные версии журналов (в формате PDF) на сайте издательства «Медиа Сфера» в разделе «Интернет-магазин».



www.mediasphera.ru

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА – отличная возможность для жителей России и стран СНГ получать оперативный доступ к свежим номерам журналов.

ОТДЕЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОДПИСКИ : (495) 482-5336; zakaz@mediasphera.ru

циклооктандион (Адаптол и др.) преимуществами могут стать отсутствие психического и физического привыкания и синдрома отмены, хороший профиль безопасности, а также низкий риск межлекарственных взаимодействий, что особенно актуально в ситуации полипрагмазии. Механизм действия Адаптола мультимодальный — он влияет на основные медиаторные системы, способствуя их сбалансированности.

Бензодиазепиновые транквилизаторы вызывают быстрый и выраженный противотревожный эффект, оказывают сопутствующее снотворное и миорелаксирующее действие, могут использоваться при недостаточной эффективности небензодиазепиновых транквилизаторов, выраженной тревоге. Однако при этом надо учитывать риск парадоксальной реакции с усилением тревоги (около 10% пациентов), поведенческую токсичность (сонливость, когнитивные нарушения, снижение скорости реакции); развитие толерантности и зависимости при длительном применении; при применении высоких доз возможно развитие выраженной миорелаксации, вплоть до воздействия на дыхательные мышцы (что нежелательно при пневмониях).

Психофармакотерапия стойких тревожных и тревожно-депрессивных расстройств с нарушениями сна связана с назначением антидепрессантов, в частности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также антидепрессантов с мультимодальным действием (вортиоксетин) и агонистов мелатониновых и антагонистов серотониновых рецепторов (агомелатин), иногда в сочетании с небензодиазепиновыми анксиолитиками. Назначать и выбирать антидепрессанты необходимо только по абсолютным показаниям, по возможности придерживаясь монотерапии; использовать минимальные эффективные до-

зы препаратов под контролем электрокардиографии и показателей свертывания крови.

На протяжении всего периода лечения необходимо отслеживать приверженность к терапии, так как наличие тревоги и депрессии влияет на соблюдение режима терапии пациентом [31]. С целью повышения приверженности к терапии необходимо уделить больному время и обсудить с ним причину заболевания, возможные побочные эффекты, акцентировать внимание на отложенном эффекте терапии и необходимой длительности приема препарата.

Заключение

Настоящая пандемия изменила не только мир в социальном аспекте, но и повлияла на структуру заболеваемости населения. Сегодня мы наблюдаем рост психоневрологических расстройств различной степени выраженности. Результаты настоящего открытого исследования свидетельствуют о значимом влиянии инфекционного заболевания на формирование тревожно-депрессивной симптоматики и нарушений сна.

В перспективе исследования представляется расширение исследуемой выборки и повторное изучение группы опрошенных пациентов с COVID-19 через 3–6 мес после перенесенного заболевания с целью уточнения распространенности и структуры психоневрологических нарушений, а также разработки рекомендаций для профилактики тревожно-депрессивных симптомов и нарушений сна в группе больных, перенесших COVID-19.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Luhby T. CNN, Published online April 16, 2020. Accessed March 2, 2021. <https://edition.cnn.com/2020/04/16/health/anti-anxiety-medication-us-demand-coronavirus/index.html>
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med*. 2020;180(6):817–818. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1562>
- COVID-19 and Mental Health: What We Are Learning from www.mhascreeening.org July 1, 2020.
- Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med*. 2020;70:124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>
- Zhang C, Yang L, Liu S, Ma S, Wang Y, Cai Z, Du H, Li R, Kang L, Su M, Zhang J, Liu Z, Zhang B. Survey of Insomnia and Related Social Psychological Factors Among Medical Staff Involved in the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak. *Front Psychiatry*. 2020;11:306. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3542175>
- Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13074. <https://doi.org/10.31234/osf.io/284mr>
- Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavriloff D, Holzinger B, Schlär A, Frase L, Jernelöv S, Riemann D. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13052. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>
- Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord*. 2020;70:102196. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102196>
- Arora A, Jha AK, Alat P, Das SS. Understanding coronaphobia. *Asian J Psychiatr*. 2020;54:102384. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102384>
- Dubey S, Biswas P, Ghosh R, Chatterjee S, Dubey MJ, Chatterjee S, Lahiri D, Lavie CJ. Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):779–788. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.035>
- Lee SA, Jobe MC, Mathis AA, Gibbons JA. Incremental validity of coronaphobia: Coronavirus anxiety explains depression, generalized anxiety, and death anxiety. *J Anxiety Disord*. 2020;74:102268. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102268>
- Lee SA, Mathis AA, Jobe MC, Pappalardo EA. Clinically significant fear and anxiety of COVID-19: A psychometric examination of the Coronavirus Anxiety Scale. *Psychiatry Res*. 2020;290:113112. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113112>
- Sun QM, Qin QS, Chen BX, Shao RF, Zhang JS, Li Y. [Stress, anxiety, depression and insomnia in adults outside Hubei province during the COVID-19 pandemic]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(43):3419–3424. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200302-00557>

15. Naguy A, Moodliar-Rensburg S, Alamiri B. Coronaphobia and chronophobia — A psychiatric perspective. *Asian J Psychiatr.* 2020;51:102050. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102050>
16. Casagrande M, Favieri F, Tambelli R, Forte G. The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011>
17. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, Roma P. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(9):3165. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093165>
18. Romito F, Dellino M, Loseto G, Opinto G, Silvestris E, Cormio C, Guarini A and Minoia C. Psychological Distress in Outpatients With Lymphoma During the COVID-19 Pandemic. *Front Oncol.* 2020;10:1270. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01270>
19. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research.* 2020;288:112954. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>
20. Zheng L, Miao M, Lim J, Li M, Nie S, Zhang X. Is Lockdown Bad for Social Anxiety in COVID-19 Regions?: A National Study in The SOR Perspective. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(12):4561. <https://doi.org/10.3390/ijerph17124561>
21. Li X, Lu P, Hu L, Huang T, Lu L. Factors Associated with Mental Health Results among Workers with Income Losses Exposed to COVID-19 in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(15):5627. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155627>
22. Bäuerle A, Teufel M, Musche V, Weismüller B, Kohler H, Hetkamp M, Dörrie N, Schweda A, Skoda EM. Increased generalized anxiety, depression and distress during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study in Germany. *Journal of Public Health (Oxford, England).* 2020;42(4):672-678. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa106>
23. Hetkamp M, Schweda A, Bäuerle A, Weismüller B, Kohler H, Musche V, Dörrie N, Schöbel C, Teufel M, Skoda EM. Sleep disturbances, fear, and generalized anxiety during the COVID-19 shut down phase in Germany: relation to infection rates, deaths, and German stock index DAX. *Sleep Medicine.* 2020;75:350-353. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.033>
24. Gennaro Mazza M, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020 Oct;89:594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
25. Cai X, Hu X, Otte EI, Wang J, An Y, Li Z, Yuan B. Psychological Distress and Its Correlates among COVID-19 Survivors during Early Convalescence across Age Groups. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2020 Oct;28(10):1030-1039. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.07.003>
26. Chen F, Wang XD, Zhu KK, Hu JB. Investigation of the psychological status of suspected patients during the Coronavirus disease 2019 epidemic. *Medicine.* 2020;99(38):e22260. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022260>
27. Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, Min BQ, Tian Q, Leng HX, Du JL, Chang H, Yang Y, Li W, Shangguan FF, Yan TY, Dong HQ, Han Y, Wang YP, Cosci F, Wang HX. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2020;89(4):242-250. <https://doi.org/10.1159/000507639>
28. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(5):411-427. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.006>
29. Chatterjee SS, Malathesh BC, Das S, Singh OP. Interactions of recommended COVID-19 drugs with commonly used psychotropics. *Asian J Psychiatr.* 2020;52:102173. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102173>
30. Костюкова Е.Г., Малин Д.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Лекарственная терапия пациентов с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19). Информационное письмо ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (Электронный ресурс) Дата обращения 16.05.21
Kostjukova E.G., Malin D.I., Mosolov S.N., Cukarzi Je.Je. Lekarstvennaja terapija pacientov s psichicheskimi rasstrojstvami, zabo-levshih koronavirusnoj infekciej (COVID-19). Informacion-noe pis'mo FGBU «Nacional'nyj medicinskij issledovatel'skij centr psichiatrii i narkologii im. V.P. Serbskogo» Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. (Electronic resource). Access date 16.05.2021. (In Russ.) <https://psychiatr.ru/download/4702?view=1&name=%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5.pdf>
31. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160(14):2101-2107. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.14.2101>

Поступила 03.03.2021

Received 03.03.2021

Принята к печати 27.04.2021

Accepted 27.04.2021

Особенности организации сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности

© Т.П. КАЛАШНИКОВА¹, Г.В. АНИСИМОВ²

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

²Первый медико-педагогический центр «Лингва Бона», Пермь, Россия

Резюме

В статье отражены современные представления о клинических особенностях сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), макроструктуре сна, его циклической организации и возможных общих звеньях патогенеза нарушений сна и регуляторных функций, уровне социальной дезадаптации пациентов с СДВГ. Типичными для детей с СДВГ являются трудность отхождения ко сну и длительное засыпание (resistance to sleep time), повышенная двигательная активность, связанная со сном, в том числе ассоциация СДВГ с синдромом беспокойных ног (Restless legs syndrome — RLS) и синдромом периодических движений ног во сне (Periodic Leg Movement during Sleep — PLMS), дневная сонливость. Наличие циркадной десинхронии у детей с СДВГ объясняет связь между хронотипом, циркадной типологией и клиническими проявлениями синдрома. Разнонаправленные сведения о представленности фазы быстрого сна — сна с быстрыми движениями глаз (REM) по данным ночной полисомнографии у детей с СДВГ зависят от возраста. Однако изменение доли REM сна в течение ночи рассматривается в качестве ведущего фактора в патогенезе проявлений СДВГ. Выделяются общие патогенетические механизмы для расстройства сна и СДВГ: разнообразные варианты нарушения метаболизма мелатонина, дофамина, серотонина, усугубленные «социальным джетлагом», а также изменение концентрации железа и ферритина в крови, что может объяснять частоту RLS и PLMS у детей с СДВГ. У данной группы пациентов продемонстрировано изменение количества циклов сна в течение ночи. Обсуждаются возможные стратегии коррекции расстройств сна у детей с СДВГ и их влияние на проявление СДВГ.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, нарушения сна, СДВГ, полисомнография у детей, REM сон, гомеострес.

Информация об авторах:

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

Анисимов Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>

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

Как цитировать:

Калашникова Т.П., Анисимов Г.В. Особенности организации сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):55–60. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104255>

Features of the organization of sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder

© Т.П. KALASHNIKOVA¹, G.V. ANISIMOV²

¹Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia;

²The First Medical and Pedagogical Center «Lingua Bona», Perm, Russia

Abstract

The article presents modern ideas about the clinical features of sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), the macrostructure of sleep, its cyclic organization and possible common links in the pathogenesis of sleep disorders and behavioral problems in patients. The relationship between the structure of sleep and impaired executive functions, the level of social maladjustment in patients with ADHD has been proven. Typical of children with ADHD are difficulty in going to sleep and falling asleep for a long time (resistance to sleep time), increased motor activity associated with sleep, including the association of ADHD with Restless legs syndrome (RLS) and periodic leg movement syndrome (PLMS), daytime sleepiness. The presence of circadian desynchrony in children with ADHD explains the relationship between chronotype, circadian typology, and clinical manifestations of the syndrome. Multidirectional data on the representation of REM sleep by nocturnal polysomnography in children with ADHD depend on age. However, the change in the proportion of REM sleep during the night is considered as a leading factor in the pathogenesis of ADHD manifestations. Various variants of metabolic disorders of melatonin, dopamine, serotonin, aggravated by social jet lag, are considered by the conjugated common pathogenetic mechanisms of sleep disturbance and ADHD. As well as changes in the concentration of iron and ferritin in the blood, which may explain the frequency of RLS and PLMS in children with ADHD. The change in the number of sleep cycles during the night in patients has been demonstrated. Possible strategies for correcting sleep disorders in children with ADHD and their impact on the manifestation of ADHD are discussed.

Keywords: preschool children, sleep disorders, ADHD, polysomnography in children, REM sleep in children with ADHD, homeostres.

Information about the authors:Kalashnikova T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-3637-6902>Anisimov G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3109-6493>**Corresponding author:** Anisimov G.V. — e-mail: anis2010@yandex.ru**To cite this article:**

Kalashnikova TP, Anisimov GV. Features of the organization of sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder.

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2021;121(4 вып 2):55–60. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/jnevro202112104255>

Общеизвестно реципрокное влияние структуры сна, эмоционального статуса и когнитивных функций. Каждое из фундаментальных состояний мозга — бодрствование, фаза быстрого сна — сна с быстрыми движениями глаз (REM) и фаза медленного сна — медленноволнового сна (NREM) — имеют свою нейроанатомическую основу, нейрофизиологические, нейрохимические характеристики и функции [1]. Углубление представлений о механизмах, участвующих в нарушениях цикла сон—бодрствование и девиантных вариантах развития, может привести к новым диагностическим и терапевтическим стратегиям, в том числе на ранних этапах онтогенеза [2, 3].

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в последние десятилетия рассматривается в качестве наиболее частой причины нарушения поведения, трудностей школьной и социальной адаптации у детей с нормальным интеллектом. СДВГ является неоднородным, включающим несколько клинических вариантов, трансформируется в процессе взросления ребенка, имеет высокую коморбидность с оппозиционно-вызывающим поведением, тревогой и депрессией, тиками, обсессивно-компульсивным расстройством. С неоднородностью клинических случаев могут быть связаны разнонаправленные изменения сна у детей с СДВГ [2, 4–6]. Проблемы со сном встречаются у 25–50% детей и подростков с СДВГ [7].

В ранних попытках определить диагностические критерии СДВГ нарушения сна рассматривали как один из возможных критериев верификации синдрома, что отражено в диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (DSM) 3-го издания. Однако эти данные были исключены из последующих и текущих выпусков DSM и международной классификации болезней (МКБ), так как убедительных доказательств того, что наличие нарушений сна может являться одним из критериев постановки диагноза СДВГ, обнаружено не было [8].

Трудность отхождения ко сну и длительное засыпание (Resistance bedtime, sleep resistance, resistance to sleep time) являются наиболее частыми жалобами у пациентов с СДВГ [9]. Нередко длительное засыпание при СДВГ расценивается как результат приема психостимуляторов, и сам синдром не рассматривается как непосредственная причина инсомнии. Однако на современном этапе эта точка зрения является несостоятельной [10, 11].

В процессе онтогенеза длительное засыпание у пациентов с СДВГ претерпевает эволюцию. В младшем школьном возрасте 10–15% детей испытывают затруднения, заставляя себя заснуть. Это в 2 раза чаще, чем у здоровых сверстников. К 12,5 годам 50% детей с СДВГ испытывают затруднения засыпания, а к 30 годам 7% пациентов сообщают, что проводят больше 1 ч, пытаясь заснуть ночью [12].

Продemonстрировано достоверное увеличение «вечернего» варианта активности (eveningness type) у детей с СДВГ в возрасте 7–12 лет, который положительно коррелировал с длительным засыпанием и дневной сонливостью [13]. Результаты 13 исследований показали, что дети и подростки, имеющие поздний хронотип, чаще страдают от дневных нарушений, в частности имеют склонность к агрессии [14].

Нарушение инициации сна, выраженная изменчивость времени начала сна с частыми пробуждениями у детей с СДВГ принадлежат к категории нарушения циркадных ритмов (CRSWD) и выявляется в 70% наблюдений (по сравнению с 20% у здоровых сверстников). При этом изменяются кортикальные связи и нарушается восприятие сигналов окружающей среды, необходимые для развития ритма сна и бодрствования. Это проявляется в неадекватных таламических сигналах к гипоталамусу, формированию и усугублению CRSWD [15, 16].

Многие исследования показали, что в основе CRSWD лежит изменение активности гена, регулирующего циркадный ритм (*CLOCK*). Существует небольшое количество генетических исследований, в которых сообщается о связи между полиморфизмами гена *CLOCK* и симптомами СДВГ. Полиморфизм может приводить к инверсии секреции эндогенного мелатонина, которая достигает максимума в дневное время [17, 18].

Поздний хронотип у детей с СДВГ ассоциируется с задержкой изменения циркадных фазовых маркеров, в частности синтезом мелатонина, и, как следствие, задержкой наступления сна [10, 19].

Хотя генетические и/или эпигенетические аномалии в циркадной регуляции сна могут предрасполагать детей к CRSWD, плохая гигиена сна, отрицательные ассоциации, «социальный джетлаг» способствуют поддержанию проблемы со сном [20, 21].

Таким образом, циркадная десинхрония является важным фактором, опосредующим предполагаемую связь между хронотипом, циркадной типологией и СДВГ [22].

Продemonстрированы особенности сновидений у детей с СДВГ. Содержание снов у детей с СДВГ более негативно-tonировано, включало больше неудач, угроз, негативных последствий и физической агрессии, что может быть связано с выраженными эмоциональными проблемами [9].

Двигательное беспокойство во время сна — второй актуальный аспект диссомнических нарушений у детей с СДВГ. Актиграфия свидетельствует о повышении двигательной активности у пациентов с СДВГ, которая наиболее выражена при комбинированном подтипе и типе с преобладанием гиперактивности [23, 24].

Среди нарушений сна у детей, ассоциированных с СДВГ, описываются синдром беспокойных ног (RLS) и синдром периодических движений конечностей во сне

(PLMS). Имеются сведения о взаимосвязи степени выраженности гиперактивности в дневное время и степенью тяжести RLS [2]. RLS выявляется у детей с СДВГ в 44% наблюдений с тенденцией к уменьшению с возрастом [10]. Однако наличие RLS и PLMS не может быть до конца объяснено нейробиологическими механизмами СДВГ. Предполагалось, что в основе RLS и PLMS лежит дефицит допамина в нигростриарной системе. Но это требует дальнейшего изучения. Вероятнее всего, RLS и PLMS, в том числе при ассоциации с СДВГ, взаимосвязаны с нарушением механизмов регуляции REM сна [25].

Обсуждается также значение дефицита железа при СДВГ, PLMS и RLS как общем метаболическом звене. Дети с СДВГ имеют низкое содержание ферритина в сыворотке крови [26]. Это является независимым фактором риска формирования связанных со сном двигательных нарушений, в том числе PLMS и RLS. Изменение концентрации ферритина не является специфическим у детей с СДВГ. Подобные изменения выявлены и у детей с расстройствами аутистического спектра [16].

В ряде работ продемонстрирована избыточная дневная сонливость (EDS) у детей с СДВГ [27]. Однако потенциальное влияние дневной сонливости на школьную успеваемость у пациентов требует уточнения. В ряде исследований показано, что дневная сонливость в большей мере коррелировала с эмоциональными и поведенческими проблемами в школе, чем общая продолжительность сна. Однако не влияла на среднюю оценку учеников по предметам [28]. Дети с преобладанием невнимательности имеют более выраженную гиперсомнию и чрезмерную дневную сонливость, чем пациенты с другими подтипами СДВГ [29].

Нейробиологические механизмы, лежащие в основе СДВГ и регуляции сна, имеют много общего. Изменение уровня дофамина и дефицит норадреналина являются ключевыми нейробиологическими детерминантами симптомов СДВГ. Оба нейромедиатора играют решающую роль в чередовании NREM—REM сна. Важное значение имеет также уровень серотонина. Серотонин играет ключевую роль в переключении фаз сна, и его дефицит рассматривается в качестве важного нейробиологического механизма психопатологии СДВГ [30, 31].

Кроме того, имеется общность биохимических трансформации серотонина и мелатонина. Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая участвует в синтезе серотонина, а он в свою очередь под воздействием фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин. Мелатонин является индольным производным серотонина. Таким образом, нарушение обмена серотонина может влиять на синтез мелатонина, и в итоге опосредованно на качество сна [16].

Нарушение обмена мелатонина связано с нарушением экспрессии гена, влияющего на фермент N-Acetylserotonin O-methyltransferase (ASMT), катализирующий конечную реакцию в биосинтезе мелатонина. Вместе с тем широкое использование средств массовой информации в сочетании с ярким экраном мультимедийных устройств может способствовать изменениям секреции мелатонина [32].

С расстройствами развития, в том числе с СДВГ, ассоциируются многие полиморфизмы гена CYP1A2, которые изменяют деградацию мелатонина. Этим можно объяснить отсутствие эффективности в ряде ситуаций при использовании мелатонина для коррекции циркадных ритмов у пациентов [33].

Наконец, дефицит орексина может также способствовать как формированию клинических проявлений СДВГ, так и нарушению сна. Орексиновые нейроны представляют собой «многозадачные» нейроны. Есть данные, свидетельствующие, что система орексин/гипокретинергическая система способствует поддержанию внимания путем увеличения выделения кортикального ацетилхолина и модулирования активности кортикальных нейронов [34, 35]. Орексиновые нейроны имеют связи с областями мозга, вовлеченными в процесс познания и регулирование настроения, включая гиппокамп. Орексины усиливают нейрогенез гиппокампа и улучшают способность к пространственному обучению и показатели памяти. И, наоборот, дефицит орексина приводит к дефициту обучения и снижению памяти, а также к депрессии [34, 36].

Имеющиеся сведения о структуре сна по данным полисомнографии (ПСГ) у пациентов с СДВГ достаточно противоречивы, что может быть связано с разными методологическими факторами (выборка группы наблюдения, клиническая идентификация СДВГ, влияние медикаментозной терапии, наличие коморбидных состояний, адаптация к условиям лаборатории и др.).

Изменения REM сна являются одними из самых частых ПСГ изменений при СДВГ. В 9 (64%) из 14 отчетов полисомнографии регистрируются изменения REM сна у детей с СДВГ [37]. Учитывая фундаментальные свойства REM сна, это заслуживает целенаправленного внимания. Мощная эндогенная активация мозга во время REM сна играет уникальную роль, обеспечивая стимуляционно-зависимое развитие ЦНС ребенка, происходит экспрессия генов, связанных с изменением пластичности в кортикальных зонах [1].

Изменения (увеличение и уменьшение) REM сна имеет различную направленность и выраженность в разных исследованиях [26, 37].

Более низкая доля REM сна у детей с СДВГ была связана с более высокими показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности, с нарушениями когнитивных функций, включая языковые навыки и рабочую память [29, 38, 39].

В исследованиях, в которые были включены дети в возрасте от 8 до 15—16 лет с комбинированным подтипом СДВГ, наблюдалось увеличение REM сна, которое ассоциировалось с высокой выраженностью невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Кроме того, сон у пациентов с СДВГ может характеризоваться нарушением чередования фаз NREM и REM сна [2, 37].

Подчеркивается, что представленность доли REM сна у детей с СДВГ зависит от возраста. У пациентов младше 9—10 лет имеется снижение доли REM сна по сравнению со здоровыми сверстниками. Напротив, у детей старше 9—10 лет имеет место увеличение фазы быстрого сна в течение ночи [5]. В целом результаты указывают на противоположное воздействие REM сна на нейроповеденческое функционирование [28].

Собственные исследования авторов по данным ночной ПСГ (без адаптационной ночи) выявили следующие особенности сна у детей с СДВГ в возрасте 5—9 лет: уменьшение общего времени сна, увеличение латентности и продолжительности стадии дремоты, увеличение латентного периода REM сна со снижением его продолжительности, увеличение бодрствования во сне, количества пробуждений, в том числе >3 мин, снижение индекса эффективности сна. При этом уровень тревожности не влиял на структуру сна [40].

Учитывая, что в патогенезе СДВГ рассматриваются наследственные факторы, было бы важным выделить ПСГ паттерны генетического скрининга. Однако подобные многосторонние исследования отсутствуют. Имеется одно исследование с сопоставлением показателей актиграфии во время ночного сна и наличием однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в отношении catechol-O-methyltransferase (COMT). Авторы продемонстрировали, что среди детей с СДВГ с геном Val-Val SNP регистрировались более стабильные показатели сна [41].

Имеются сведения об изменении циклической организации сна в группе детей с СДВГ по сравнению с контролем, проявляющейся достоверным снижением общего количества циклов сна в течение ночи у детей с СДВГ (до $2,7 \pm 0,6$ циклов, по сравнению с 6 циклами у здоровых сверстников), с увеличением продолжительности первого цикла сна. Искажение ультрадианных ритмов более выражено у мальчиков и пациентов с комбинированным подтипом СДВГ [42].

Однако исследования R. Kirov и соавт. [10, 25] выявили увеличение количества циклов сна у детей с СДВГ. Предполагается, что снижение латентности REM сна может также способствовать увеличению продолжительности абсолютного REM сна и приводить к более высокой частоте циклов сна. Деформация ультрадианных циклов может быть связана с изменениями моноаминов мозга, приводить к ингибированию развития коры больших полушарий и усиливать психопатологию СДВГ.

Полученные результаты сомнологических исследований при СДВГ свидетельствуют о том, что для таких пациентов необходима соответствующая тактика лечения. Перед началом фармакологического лечения необходимо провести оценку состояния сна у детей с СДВГ, поскольку проблемы сна могут сыграть причинную роль или усугубить клинические признаки синдрома [11, 32]. Кроме того, сами нарушения сна могут индуцировать симптомы, подобные СДВГ, и формировать клинические фенокопии. Например, обструктивные апноэ сна [30, 40].

Первым шагом в коррекции проблем сна у детей с СДВГ являются хорошая гигиена сна и когнитивно-поведенческая психотерапия [14]. Второе направление лечения — вопрос о выборе и модификации дозы препаратов.

В исследовании K. France и соавт. [43] обсуждается рациональное сочетание поведенческих вмешательств и медикаментозной терапии с постепенным отказом от последней. Имеются данные о высокой эффективности многокомпонентного гомеопатического препарата Гомеостресс («Буарон», Франция) при нарушении сна и тревожных расстройствах уже с 3-го дня применения [44, 45]. Клиническая гомеопатия в РФ имеет законодательную базу, в частности Приказ Минздрава РФ №335 от 29.11.95 «Об использовании метода гомеопатии в практическом здравоохранении». В состав препарата входят растительные вещества (борец, чистотел, лакричник, калина, красавка и календула) в шестом разведении по Ганеману (6 СН). Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат Гомеостресс является безрецептурным, не вызывает заторможенности

и привыкания, назначается детям с 3 лет по две таблетки 3 раза в день в течение 2 нед.

Метилфенидат за рубежом является профильным препаратом для лечения СДВГ. Использование стимулирующих ЦНС препаратов может усугублять бессонницу у детей с СДВГ и усиливать двигательное беспокойство во сне, что подтверждено актиграфическим исследованием [46].

Одно из исследований показало, что непрерывное лечение в течение 6 мес метилфенидатом не оказало дальнейшего негативного влияния на архитектуру сна у детей с СДВГ [47]. Появились исследования, демонстрирующие, что метилфенидат облегчает наступление сна и сокращает его продолжительность, уменьшает представленность REM сна у детей с СДВГ [10]. Обосновывается, что наряду с подавлением симптомов СДВГ метилфенидат и другие стимуляторы улучшают регуляторные функции и эмоциональное состояние, в том числе за счет оптимизации переработки эмоционально значимой информации во время сна [31].

Важен вывод о необходимости дифференцированного подхода в оценке влияния метилфенидата на сон. Эффективность метилфенидата при СДВГ зависит от особенностей сна. У детей с нарушением сна и СДВГ после назначения метилфенидата сон улучшался, а у пациентов с СДВГ без изначальных сомнологических жалоб сон ухудшался [22].

Также разнонаправленные результаты касаются эффективности мелатонина для лечения СДВГ. Имеются сведения, что применение мелатонина при лечении инсомнии у детей с СДВГ в дозе 3—6 мг оказалось эффективным [32]. E. Holvoet и соавт. [48] в своем исследовании продемонстрировали улучшение поведения и настроения при длительном применении мелатонина — в течение 2—3 лет. Однако прекращение использования препарата привело к рецидиву бессонницы. Терапия мелатонином у детей с СДВГ имеет лучшие результаты при устойчивой бессоннице, особенно в тех случаях, когда это очевидный фазовый сдвиг эндогенного циркадного ритма.

В ряде исследований оценивалась эффективность немедикаментозных методов лечения СДВГ — положительный эффект при использовании метода биологически обратной связи и фототерапии [49].

Заключение

Таким образом, нарушения сна и поведенческие дисфункции оказывают взаимное влияние. Описанные изменения сна при СДВГ чаще всего не являются специфическими и связаны в целом с созреванием механизмов сна. Это отражает глубинные нарушения формирования интегративных функций мозга, в том числе интегративных механизмов сна и хронобиологических процессов в онтогенезе.

Исследование проведено при спонсорской и информационной поддержке компании «Буарон».

The study was conducted with the financial and information support by «Boiron» company.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии*. М.: БИНОМ; 2012. Koval'zon VM. *Osnovy somnologii*. M.: BINOM; 2012. (In Russ.).
2. Mulas F, Rojas M, Gandia R. Sleep in neurodevelopmental disorders. *Review Medicina (B Aires)*. 2019;79(3):33-36.
3. Nevšimalová S, Bruni O. *Sleep Disorders in Children*. Springer International Publishing Switzerland; 2017.
4. Kalil NF, Nunes ML. Evaluation of sleep organization in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD as a comorbidity of epilepsy. *Sleep Med*. 2017;33:91-96. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.013>
5. Miano S, Esposito M, Foderaro G, Ramelli GP, Pezzoli V, Manconi M. Sleep-Related Disorders in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Preliminary Results of a Full Sleep Assessment Study. *CNS Neurol Ther*. 2016;22(11):906-914. <https://doi.org/10.1111/cns.12573>
6. Serhat T, Somuk BT, Sapmaz E, Bilgiç A. Effect of adenotonsillectomy on sleep problems, attention deficit hyperactivity disorder symptoms, and quality of life of children with adenotonsillar hypertrophy and sleep-disordered breathing. *J Psychiatry Med*. 2019;54(3):231-241. <https://doi.org/10.1177/0091217419829988>
7. Hvolby A. Associations of sleep disturbance with ADHD: Implications for treatment. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord*. 2015;7:1-18. <https://doi.org/10.1007/s12402-014-0151-0>
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd edition. American Psychiatric Association; Washington, DC, USA. 1980.
9. Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, Gerner B, Efron D, Khano S, Oberklaid F. Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;20:350:h68. <https://doi.org/10.1136/bmj.h68>
10. Kirov R, Brand S. Sleep problems and their effect in ADHD. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(3):287-299. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.885382>
11. Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Wilhelm I, Diekelmann S, Molzow I, Ayoub A, Mölle M, Born J. Sleep selectively enhances memory expected to be of future relevance. *J Neurosci*. 2011;31(5):1563-1569. *Pediatr Res*. 2019;85(4):449-455. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3575-10.2011>
12. Bolden Jennifer I, Jenna E, Gilmore-Kern I, Jonathan P, Fillauer I. Associations among sleep problems, executive dysfunctions, and attention-deficit/hyperactivity disorder symptom domains in college students. *J Am Coll Health*. 2019;67(4):320-327. <https://doi.org/10.1080/07448481.2018.1481070>
13. Schlarb AA, Sopp R, Ambiel D. Chronotype-related differences in childhood and adolescent aggression and antisocial behavior — a review of the literature. *J Chronobiol Int*. 2014;31(1):1-16. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.829846>
14. Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:233-241. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d>
15. Bijlenga D, Madelon A, Vollebregt JJ, Kooij S, Arns M. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD? *Atten Defic Hyperact Disord*. 2019;11(1):5-19. <https://doi.org/10.1007/s12402-018-0271-z>
16. Veatch OJ, Goldman SE, Adkins KW, Malow BA. Melatonin in children with autism spectrum disorders: how does the evidence fit together? *J Nat Sci*. 2015;1(7):e125.
17. Coogan AN, McGowan NM. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017;9(3):129-147. <https://doi.org/10.1007/s12402-016-0214-5>
18. Veenman B, Luman M, Oosterlaan J. Further Insight into the Effectiveness of a Behavioral Teacher Program Targeting ADHD Symptoms Using Actigraphy, Classroom Observations and Peer Ratings. *Front Psychol*. 2017;11:8:1157. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01157>
19. Benk Durmuş F, Rodopman Arman A, Ayaz AB. Chronotype and its relationship with sleep disorders in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Chronobiol Int*. 2017;34(7):886-894. <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1329207>
20. McGowan NM, Voinescu BI, Coogan AN. Sleep quality, chronotype and social jetlag differentially associate with symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Chronobiol Int*. 2016;33(10):1433-1443. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1208214>
21. Miano S, Amato N, Foderaro G, Pezzoli V, Ramelli GP, Toffolet L, Manconi M. Sleep phenotypes in attention deficit hyperactivity disorder. *Sleep Med*. 2019;60:123-131. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.08.026>
22. Gruber R, Fontil L, Bergmame L, Wiebe ST, Amsel R, Frenette S, Carrier J. Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD. *BMC Psychiatry*. 2012;12(1):212. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-212>
23. De Crescenzo F, Licchelli S, Ciabattini M, Menghini D, Armando M, Alfieri P, Mazzone L, Pontrelli G, Livadiotti S, Foti F, Queded D, Vicari S. The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;26:9-20. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.04.002>
24. Vigliano P, Galloni GB, Bagnasco I, Delia G, Moleto A, Mana M, Cortese S. Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) before and after 6-month treatment with methylphenidate: a pilot study. *Eur J Pediatr*. 2016;175(5):695-704. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2695-9>
25. Kirov R, Brand S, Banaschewski T, Rothenberger A. Opposite Impact of REM Sleep on Neurobehavioral Functioning in Children with Common Psychiatric Disorders Compared to Typically Developing Children. *Front Psychol*. 2017;7:2059. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.02059>
26. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Conduro R, Germanò E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G, Bramanti P. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. *Sleep Med*. 2009;10(10):1132-1138. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.04.003>
27. Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Philip P. Excessive daytime sleepiness in patients with ADHD — diagnostic and management strategies. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(8):608. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0608-7>
28. Lucas I, Mulraney M, Sciberras E. Sleep problems and daytime sleepiness in children with ADHD: associations with social, emotional and behavioural functioning at school, a cross-sectional study. *Behav Sleep Med*. 2019;17(4):411-422. <https://doi.org/10.1080/15402002.2017.1376207>
29. Wagner J, Schlarb AA. Subtypes of ADHD and their association with sleep disturbances in children. *Somnologie*. 2012;16(2):118-124.
30. Angriman M, Caravale B, Novelli L, Ferri R, Bruni O. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):199-210. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1550151>
31. Garcia-Rill E, Charlesworth A, Heister D, Meijun Ye, Hayar A. The developmental decrease in REM sleep: the role of transmitters and electrical coupling. *Sleep*. 2008;31(5):673-690. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.673>
32. Chamorro M, Lara JP, Insa I, Espadas M, Alda-Diez JA. Evaluation and treatment of sleep problems in children diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder: an update of the evidence. *Rev Neurol*. 2017;64(9):413-421. <https://doi.org/10.33588/rn.6409.2016539>
33. Van der Heijden KB, Stoffelsen RJ, Popma A, Swaab H. Sleep, chronotype, and sleep hygiene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and controls. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018;27(1):99-111. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1025-8>
34. Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, Valenzano A, Villano I, Precezanof F, Tafuri D, Salerno M, Filippi N, Nuccio F, Ruberto M, De Luca V, Cipolloni L, Cibelli G, Mollica MP, Iacono D, Nigro E, Monda M, Messina G, Messina A. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol*. 2017;31:8:357. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357>
35. Vincenza S, Maiello M, Pallucchini A, Novi M, Elefante C, De Dominicis F, Palagini L, Biederman J, Perugi G. Adult attention-deficit hyperactivity disorder and clinical correlates of delayed sleep phase disorder. *Psychiatry Res*. 2020;291:113162. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113162>
36. Li J, Hu Z, de Lecea L. The Hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions. *Br J Pharmacol*. 2014;171(2):332-350. <https://doi.org/10.1111/bph.12415>

37. Youssef J, Singh K, Huntington N, Becker R, Kothare SV. Relationship of serum ferritin levels to sleep fragmentation and periodic limb movements of sleep on polysomnography in autism spectrum disorders. *Pediatr Neurol.* 2013;49(4):274-278.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.06.012>
38. Langberg JM, Breaux RP, Cusick CN, Green CD, Smith ZR, Molitor SJ. Intraindividual variability of sleep/wake patterns in adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019;60(11):1219-1229.
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13082>
39. Miano S, Ninfa A, Garbaza C, Abbafati M, Foderaro G, Pezzoli V, Ramelli GP, Manconi M. Shooting a high-density electroencephalographic picture on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep.* 2019;42(11):zsz167.
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsz167>
40. Калашникова Т.П., Анисимов Г.В., Кравцов Ю.И., Селиверстова Г.А., Кравцова Е.Ю., Коньшина Н.В., Скурихин А.В. Клиническая и электроэнцефалографическая характеристика сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;1(113):38-41.
Kalashnikova TP, Anisimov GV, Kravtsov YI, Seliverstova GA, Kravtsova YeYu, Kon'shina NV, Skurikhin AV. Clinical and encephalographic characteristics of sleep in children with the attention deficit hyperactivity syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2013;1(113):38-41. (In Russ.).
41. Craig SG, Weiss MD, Hudec KL, Gibbins C. The Functional Impact of Sleep Disorders in Children with ADHD. *J Atten Disord.* 2020;24(4):499-508.
<https://doi.org/10.1177/1087054716685840>
42. Коньшина Н.В. Клинические и полисомнографические особенности сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. *Пермский медицинский журнал.* 2013;3:26-29.
Kon'shina NV. Clinical and polysomnography peculiarities of sleep in children with attention. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2013;3:26-29. (In Russ.).
43. 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.
44. Хачатрян Л.Г., Максимова М.С., Ожегова И.Ю., Белоусова Н.А. Терапия отдаленных последствий перинатального поражения нервной системы у детей. *Российский медицинский журнал.* 2016;6:373-375.
Khachatryan LG, Maksimova MS, Ozhegova IYu, Belousova NA. Therapy of the long-term effects of perinatal injury of central nervous system in children. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2016;6:373-375. (In Russ.).
45. Сюняков С.А., Сюняков Т.С., Ромасенко Л.В., Метлина М.В., Лапичка 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.
Syunakov SA, Syunakov TS, Romasenko LV, Metlina MV, Lapiczka AS, Aleksandrovskiy YuA, Neznamov GG. Efficacy and safety of Homeostres use in patients with generalized anxiety disorder. *Psikhiatriya.* 2014;16(3):62-69. (In Russ.).
46. Galland BC, Tripp EG, Taylor BJ. The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study. *J Sleep Res.* 2010;19(2):366-373.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00795.x>
47. Villano I, Messina A, Valenzano A, Moscatelli F, Esposito T, Monda V, Esposito M, Precenzano F, Carotenuto M, Viggiano A, Chieffi S, Cibelli G, Monda M, Messina G. Basal Forebrain Cholinergic System and Orexin Neurons: Effects on Attention. *Front Behav Neurosci.* 2017;31:11:10.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00010>
48. Holvoet E, Gabriëls L. Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? *Tijdschr Psychiatr.* 2013;55(5):349-357.
49. Arns M, Kenemans JL. Neurofeedback in ADHD and insomnia: vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:183-194.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.006>

Поступила 02.03.2021

Received 02.03.2021

Принята к печати 28.04.2021

Accepted 28.04.2021

Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике

© М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Резюме

Хроническая инсомния относится к распространенным в популяции расстройствам сна. В ее лечении применяют как не-лекарственный, так и лекарственный подход. Терапевтическое воздействие основывается на представлении о трехсоставной модели регуляции сна. Применяются психотропные препараты различных фармакологических групп. В работе обсуждаются особенности использования этих препаратов в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: сон, инсомния, снотворные, фармакотерапия, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии.

Информация об авторе:

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

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

Как цитировать:

Полуэктов М.Г. Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):61–67. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104261>

The use of psychotropic medications for chronic insomnia in clinical practice

© M.G. POLUEKTOV

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

Abstract

Chronic insomnia is a common sleep disorder. In its treatment, both non-drug and drug approaches are used. The therapeutic concept is based on a three-component model of sleep regulation. Psychotropic drugs of various pharmacological groups are used for the treatment of chronic insomnia. The peculiarities of the effect of these drugs in various clinical situations are discussed.

Keywords: sleep, insomnia, hypnotics, pharmacotherapy, cognitive-behavior therapy of insomnia.

Information about the author:

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

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

To cite this article:

Poluektov M.G. The use of psychotropic medications for chronic insomnia in clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* = *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):61–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104261>

Инсомния является одним из наиболее распространенных в клинической практике расстройств сна. По минимальным оценкам, полученным в результате однокомпонентных исследований, 6% населения в общей популяции соответствует критериям диагноза этого заболевания. Годичная заболеваемость острой формой инсомнии составляет еще большее значение — 25% [1].

Наиболее важные последствия этого расстройства лежат в социальной плоскости — нарушенный сон приводит к снижению работоспособности — больные инсомнией имеют в 2 раза больше неэффективных дней на производстве. Снижение внимания приводит к увеличению количества ошибок:

в 8 раз возрастает количество несчастных случаев на производстве, в 2,5–4,5 раза — дорожно-транспортных происшествий.

Медицинские последствия инсомнии изучены в меньшей степени. Убедительно доказано, что при этом заболевании в 1,6 раза возрастает риск развития артериальной гипертензии. Показано, что нарушения углеводного обмена, в частности сахарный диабет, при хронической инсомнии развиваются на фоне сокращения времени сна. Риск развития депрессивных расстройств у больных инсомнией возрастает, по меньшей мере, в 2 раза [1, 2].

Именно сердечно-сосудистые осложнения, по-видимому, ответственны за увеличение смертности этих боль-

ных. Развитие их обусловлено гиперактивностью симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осей, что является отражением общего процесса церебральной гиперактивации, характерной для инсомнии. Возникающие при этом эндотелиальная дисфункция и низкочувствительное воспаление способствуют прогрессированию системного атеросклероза и избыточной продукции гипертензионных агентов.

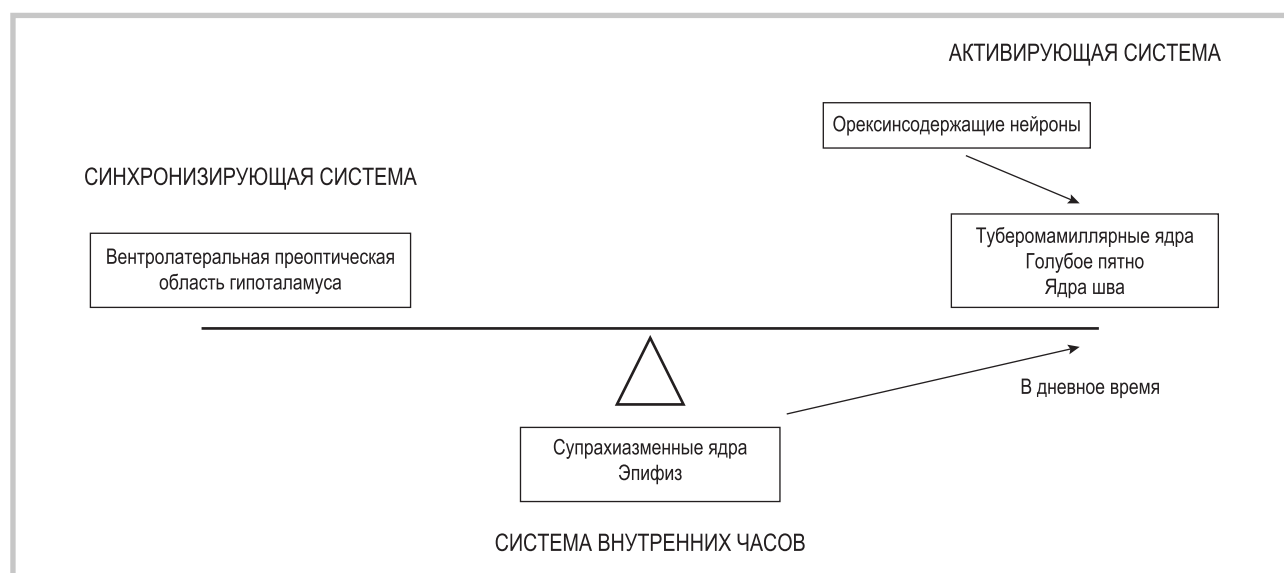
Отдельной проблемой при инсомнии являются ятрогенные воздействия, вызванные постоянным приемом снотворных препаратов. Показано, что 50% больных инсомнией регулярно принимают такие средства. Их прием в долгосрочной перспективе сопровождается снижением когнитивных функций любых модальностей, уменьшением сопротивляемости инфекциям и увеличением риска развития онкологических заболеваний. Все это приводит к повышению смертности людей, постоянно принимающих снотворные препараты, — в 2,3 раза и выше. Проблемой приема снотворных препаратов также является постепенное снижение их эффективности (привыкание) [3, 4].

Методом выбора в лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И). Это стандартизованная форма психотерапии, подразумевающая ознакомление пациента с основами физиологии сна, причинами его нарушений и способами улучшения (когнитивная часть). Информация предоставляется блоками в течение длительного (6–8 нед) времени, на основании ее вносятся коррективы в распорядок сна и бодрствования пациента (поведенческая часть). На своем опыте больной убеждается в эффективности предложенных воздействий, что приводит в итоге к изменению неправильного поведения и устранению дисфункциональных убеждений, вызывающих избыточную церебральную активацию. Существует множество модификаций КПТ-И, эффективность которых подтверждена данными клинических исследований. Тем не менее широкое распространение этого метода в клинической практике ограничивается отсутствием до-

статочного числа квалифицированных специалистов и необходимостью многократно посещать терапевтические сессии. Эти затруднения могут разрешаться путем применения КПТ-И в дистанционных формах, также продемонстрировавших высокую эффективность [1].

Альтернативой КПТ-И является «классический» путь использования снотворных препаратов, основанный на модели регуляции сна, предложенной С. Saper и соавт. [5] в 2001 г. в Гарвардской медицинской школе. Согласно схеме, называемой еще «моделью качелей», переход нервной системы в состояние сна либо бодрствования является результатом взаимодействия трех ключевых мозговых систем (см. рисунок). Активирующая (arousal) система обеспечивает поддержание достаточной активации церебральной коры за счет действия различных «центров бодрствования», представляющих локальные скопления норадренергических, дофаминергических, серотонинергических, холинергических, орексинергических, гистаминергических нейронов. Ей противостоит синхронизирующая (synchronizing) система, включающая ГАМКергические и галаанинергические центры в гипоталамусе, коре и продолговатом мозге. На взаимодействие двух упомянутых сил оказывает влияние третья система — «внутренних часов», включающая супрахиазмальные ядра гипоталамуса и эпифиз (шишковидную железу). Получая в дневное время информацию об уровне освещенности, система внутренних часов повышает активность центров бодрствования, что позволяет более эффективно поддерживать данное состояние в это время суток. Наступление же темного времени суток означает прекращение «поддержки» активирующей системы и увеличение секреции мелатонина, способствующего засыпанию.

Согласно модели качелей, ускорить наступление сна можно либо усилив сомногенные системы за счет усиления тормозящей ГАМКергической передачи, либо ослабив активность какого-либо из центров бодрствования или их всех разом. Третьим путем непрямой индукции сна явля-



Модель качелей С. Saper и соавт. с изменениями [5].

Стрелками показаны активирующие влияния.

Swing model C. Saper et al. with changes [5].

The arrows show the activating effects.

ется изменение субъективного времени путем воздействия на систему внутренних часов, например имитация более раннего подъема уровня мелатонина посредством его экзогенного введения.

Агонисты ГАМК

В современной Анатомо-терапевтической-химической классификации 2002 г. отсутствует выделение препаратов со снотворным действием (снотворных). Согласно модели качелей, ближе всего к этому понятию находятся лекарственные препараты, усиливающие активность ГАМКергических сомногенных центров. Они представлены веществами бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры.

Снотворный эффект производных бензодиазепина объясняется тем, что аллостерически взаимодействуя с соответствующими рецепторами, входящими в структуру рецепторного комплекса гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) — ГАМК_A, они увеличивают сродство ГАМК к своему рецептору, способствуя тем самым большему поступлению ионов хлора внутрь нейронов, что сопровождается повышением тормозного постсинаптического потенциала и снижением нейронной возбудимости. Снотворное действие производных бензодиазепина обеспечивается за счет связывания с $\alpha 1$ субъединицей ГАМК_A-рецепторного комплекса. Другие эффекты этой группы лекарственных препаратов (анксиолитический, миорелаксирующий, противосудорожный, амнестический) реализуются при связывании с $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ субъединицами этого комплекса.

Широта терапевтического действия и большой период полувыведения ($T_{1/2}$) бензодиазепиновых препаратов, используемых в качестве снотворных, являются факторами, усложняющими их применение у больных инсомнией. В связи с тем, что действие этих лекарственных средств связано не только с индукцией сна, при их приеме пациенты могут отмечать нежелательные побочные эффекты, такие как ухудшение памяти, внимания, скорости реакции, неустойчивость при ходьбе, дневная сонливость. Важным препятствием к применению бензодиазепиновых снотворных является их влияние на дыхание во сне в связи с миорелаксирующим и депрессирующим хеморецепторные ответы эффектом. Поэтому они противопоказаны к применению при подозрении на наличие у пациента синдрома обструктивного апноэ сна. Продолжительное использование препаратов этой группы сопровождается риском развития привыкания и лекарственной зависимости. Из доступных в России снотворных препаратов бензодиазепиновой структуры следует упомянуть клоназепам ($T_{1/2}$ 18—50 ч), феназепам ($T_{1/2}$ 18 ч), диазепам ($T_{1/2}$ 20—36 ч).

К небензодиазепиновым лигандам ГАМК_A-рецепторного комплекса относятся препараты, не имеющие в своей структуре бензодиазепинового элемента (комбинации бензольного и диазепинового колец), но тем не менее проявляющие сродство к местам прикрепления бензодиазепинов. Это так называемые Z-препараты зопиклон (циклопиролон), золпидем (имидазопиридин), залеплон (пиразолопиридин). Особенностью действия этих субстанций является максимальная аффинность к $\alpha 1$ субъединице ГАМК_A-рецепторного комплекса, отвечающей за снотворное действие, с минимальным сродством к зонам связывания, отвечающим за другие, нежелательные эффекты бензодиазепинов. По сравнению с большинством бен-

зодиазепинов Z-препараты имеют достаточно короткий $T_{1/2}$ (от минимального значения 1 ч у залеплона до максимального — в 5 ч у зопиклона). В связи с тем, что даже у небензодиазепиновых лигандов ГАМК_A-рецепторного комплекса имеется некоторое сродство к другим подтипам α -субъединиц, применение этих препаратов также имеет ограничение по срокам (2—4 нед) и исключается при наличии апноэ во сне.

Препаратом залеплона, доступным в России, является Соната Адамед (АО «Адамед Фарма», Польша). Особенности применения залеплона при инсомнии является обусловленная очень коротким $T_{1/2}$ (1 ч) возможность приема препарата во время ночных и даже ранних утренних пробуждений без ухудшения когнитивных функций на следующее утро. Так, в исследовании B. Stone и соавт. [6] было показано, что после приема залеплона скорость реакции остается на уровне плацебо, в то время как при приеме зопиклона она достоверно удлиняется. В отличие от остальных Z-препаратов только залеплон выписывается на обычном рецептурном бланке 107-1/у, так как не подлежит предметно-количественному учету.

Блокаторы активирующих систем

Одной из наиболее мощных мозговых активирующих мозговых систем является гистаминергическая. 64 000 нейронов, расположенных в парных туберомамиллярных ядрах гипоталамуса, проецируются во все ключевые мозговые центры и корковые зоны. Вещества, обладающие антагонистическим действием на центральные H1-гистаминовые рецепторы, понижают активность этой важной системы, способствуя наступлению и поддержанию сна.

Дифенилгидрамин представляет собой производное этаноламина с $T_{1/2}$ 5—11 ч. Вторым по выраженности эффектом дифенилгидрамина является холинолитический, в связи с чем возможности его применения ограничены при подозрении на наличие глаукомы и аденомы простаты. Положительный эффект дифенилгидрамина на сон, в большей степени касающийся поддержания сна, чем его инициации, подтвержден рядом плацебо-контролируемых исследований. Возникающие при его применении побочные эффекты (головокружение, нарушение когнитивных функций, сухость во рту, нарушение зрения) ограничивают применение этого препарата в качестве снотворного.

Другим представителем блокаторов гистаминовых рецепторов, применяющимся в качестве снотворного, является доксиламин. Он также представляет собой этаноламин с длительным $T_{1/2}$ — 10 ч. Показаниями к его применению являются кратковременные расстройства сна. Препарат имеет те же противопоказания, что и дифенилгидрамин. В международных рекомендациях по лечению хронической инсомнии дифенилгидрамин и доксиламин не включены в связи с малым количеством клинических исследований и риском развития побочных эффектов.

Некоторые антидепрессанты, такие как тразодон, амитриптилин и мirtазапин также обладают снотворным эффектом за счет снижения активности гистаминовой и ряда других активирующих мозговых систем.

Тразодон представляет собой триазолопиридин, обладающий свойствами антагониста 5HT_{2A}, 5HT_{2B}, 5HT_{2C} серотониновых рецепторов, частичного агониста 5HT_{1A} рецепторов и ингибитора обратного захвата серотонина. Гипнотические свойства этого лекарственного препарата

связывают с его воздействием на H_1 -гистаминовые, $5HT_2A$ -серотониновые и на α_1 -адренорецепторы. Тразодон в отличие от других серотонинергических антидепрессантов не оказывает негативного влияния на половую функцию и массу тела. $T_{1/2}$ для этого препарата составляет в среднем 7 ч, вследствие чего он может оказывать постсомнические эффекты. Проведенные клинические исследования продемонстрировали слабую эффективность тразодона при инсомнии, однако он широко применяется в связи с отсутствием противопоказаний к длительному применению.

Такие мощные антидепрессанты, как амитриптилин и мirtазапин, также применяются при нарушениях сна, особенно в психиатрической практике, проводились единичные исследования этих препаратов при вторичной инсомнии, продемонстрировавшие их слабую эффективность.

Амитриптилин ($T_{1/2}$ 22,4 ч) представляет собой «классический» трициклический антидепрессант с седативным действием. Антидепрессивный эффект объясняется блокадой обратного захвата норадреналина и серотонина. Также у амитриптилина присутствует центральная антигистаминная активность. Препарат обладает выраженным холинолитическим действием, чем объясняются часто возникающие побочные эффекты в виде сухости во рту, тахикардии, расстройства аккомодации, задержки мочеиспускания, запоров, нарушений сердечного ритма.

Тетрациклический антидепрессант мirtазапин ($T_{1/2}$ — 20—40 ч) является сильным антагонистом серотониновых $5-HT_2$ - и $5-HT_3$ -рецепторов, практически не взаимодействует с $5-HT_{1A}$ - и $5-HT_{1B}$ -рецепторами. Мirtазапин является также сильным антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов, что обуславливает его седативный эффект. Слабо влияет на α_1 -адренорецепторы и холинорецепторы. Действие на периферические — α_1 -адренергические и мускариновые рецепторы обуславливает развитие ортостатической гипотензии и антихолинергических эффектов препарата.

Неоднократно наблюдающийся положительный эффект при инсомнии антидепрессантов других групп объясняется, по-видимому, воздействием на коморбидное психическое заболевание. Так, показано, что тревожные расстройства сопровождают инсомнию в 48%, а депрессивные — в 50% случаев общей клинической практики [7]. Лечение депрессии селективным ингибитором обратного захвата серотонина флуоксетином приводит к нормализации сна в 55% случаев [8]. Применение более мощных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина также может приводить к нормализации сна у больных депрессивным расстройством. Среди таких лекарственных средств выделяется дулоксетин. По результатам недавнего (2020 г.) консенсуса Японского общества психофармакологии, он занимает второе место (после мirtазапина) среди препаратов выбора для лечения депрессии [9]. В России единственным таблетированным препаратом дулоксетина является Депртал (АО «Адамед Фарма», Польша). Показаниями к назначению препарата являются депрессия, генерализованное тревожное расстройство, болевая форма диабетической нейропатии, хронический болевой синдром костно-мышечной системы. При сочетании тревожно-депрессивного расстройства и инсомнии с нарушенным засыпанием клинически оправдана комбинация дулоксетина с Z-препаратом с коротким периодом полувыведения, чтобы добиться улучшения сна, не дожидаясь проявления действия антидепрессанта.

Антипсихотики кветиапин и оланзапин также применяются преимущественно в психиатрической практике при нарушениях сна вторичного характера, но не входят в официальные клинические рекомендации по лечению инсомнии.

Кветиапин представляет собой атипичный нейролептик — производное дибензодиазепина с $T_{1/2}$ 7 ч. Снотворное действие кветиапина объясняют блокадой H_1 -гистаминовых и α_1 -адренорецепторов. Нарушения сна не входят в показания к назначению препарата, опубликовано одно рандомизированное исследование, в котором был получен положительный эффект при первичной инсомнии, и несколько — где препарат успешно применялся в качестве дополнительного к антидепрессантам средства для лечения резистентной депрессии с нарушениями сна.

Другой атипичный антипсихотик — оланзапин ($T_{1/2}$ 30 ч) обладает наиболее сильным блокирующим H_1 -гистаминовые рецепторы действием. Также он связывается с различными подтипами дофаминовых, ацетилхолиновых и серотониновых рецепторов, а также с α_1 -адренорецепторами. Показан положительный эффект препарата при нарушениях сна в структуре посттравматического стрессового расстройства и псевдоинсомнии.

Фенотиазиновое производное алимемазин не упоминается в современных клинических рекомендациях по лечению инсомнии, тем не менее его эффективность в детской популяции изучалась. Было показано, что применение этого препарата у детей первых лет жизни сопровождалось уменьшением количества и длительности ночных пробуждений. $T_{1/2}$ алимемазина составляет 5 ч. Антипсихотическое действие препарата связывают с блокадой рецепторов дофамина 2-го типа (D_2), седативное — с блокадой центральных гистаминовых H_1 -рецепторов и α_1 -адренорецепторов. Применение препарата может сопровождаться нежелательными холинолитическими эффектами и удлинением интервала Q—T.

Антиконвульсанты габапентин и прегабалин являются производными ГАМК с $T_{1/2}$ 5—7 и 6 ч соответственно. Их противосудорожное действие связывают с влиянием на α_2 -дельта субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов типа N, выражающееся в уменьшении высвобождения глутамата и норадреналина. Снотворное действие, по-видимому, обусловлено изменением активности ГАМК-синтезирующих ферментов глутаматдекарбоксилазы и трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью. Нарушения сна не являются показанием к назначению этих препаратов, однако показан эффект габапентина в контролируемом исследовании вторичной инсомнии при алкогольной зависимости, а прегабалина — при генерализованном тревожном расстройстве и фибромиалгии.

Действие одного из наиболее современных препаратов со снотворным действием — суворексанта основано на блокаде рецепторов орексина 1-го и 2-го типов ($OX1R$ и $OX2R$). Согласно теории С. Saper и соавт. [5], орексиновые нейроны выполняют роль «активатора активаторов», стимулируя другие центры поддержания бодрствования. Кроме этого, орексиновая система обеспечивает фиксацию функциональных состояний нервной системы (бодрствования, медленного и быстрого сна) в определенном стабильном положении. При нарушении деятельности этой системы, например при нарколепсии, случаются непредсказуемые переходы между этими состояниями. $T_{1/2}$ пре-

Соната® Адамед (Залеплон) – колыбельная вашего сна!

Высокоселективный гипнотик
последнего поколения с высоким
профилем безопасности¹



ВЫПИСЫВАЕТСЯ НА ОБЫЧНОМ РЕЦЕПТУРНОМ БЛАНКЕ ФОРМЫ № 107-1/У²



РУ № ЛП-004877. Реклама. 1221-SNT-RUS-AM-010

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

¹ Doghramji P.P. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication / P.P. Doghramji // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – V. 55. – P. 329-334.

² Правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность (Утв. Приказом Минздрава РФ от 11 июля 2017 г. N 403н.).


ADAMED
Для Семьи





МЕДИА
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

парата составляет 12 ч. В руководстве Американской академии медицины сна (ААМС) суворексант рекомендуется к применению при инсомнии, проявляющейся нарушением поддержания сна со слабым уровнем доказательности [10]. В Европейских рекомендациях [2] упоминание о суворексанте отсутствует в связи с недоступностью этого препарата на континенте. В России суворексант зарегистрирован в качестве лекарственного средства с 2016 г., однако препарат в аптечной сети отсутствует.

Хронобиотики

Мелатонин является гормоном, производным индола, и вырабатывается преимущественно шишковидной железой (эпифизом) в темное время суток. Связывается со специфическими рецепторами мелатонина 1-го и 2-го типов (MT_1 и MT_2), максимальная плотность которых обнаруживается в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса. $T_{1/2}$ экзогенного мелатонина не превышает 50 мин. Показано, что гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней продукции. Метаанализы рандомизированных клинических исследований подтверждают положительный эффект препаратов мелатонина на засыпание, продолжительность и качество ночного сна. Тем не менее в клинических рекомендациях по лечению хронической инсомнии мелатонин не рекомендуется к применению в связи со слабым эффектом. Только Британская ассоциация психофармакологии рекомендует препараты мелатонина с длительным высвобождением в качестве средства лечения инсомнии у лиц старше 55 лет [11].

Лекарственный препарат рамелтеон воздействует на рецепторы MT_1 и MT_2 , проявляя аффинность к ним в 8–16 раз большую, чем сам мелатонин. Его $T_{1/2}$ составляет 1–2,6 ч. В клинических исследованиях было доказано сокращение времени засыпания после приема рамелтеона. На другие показатели сна этот препарат влияния не оказывает. В связи с этим, а также с относительно небольшой величиной клинического эффекта рамелтеон не был зарегистрирован в Европе и не вошел в соответствующие рекомендации по лечению хронической инсомнии, хотя в рекомендациях ААМС он присутствует [2, 10]. В России этот препарат также не зарегистрирован.

Частные клинические ситуации

Дети. Эффекты большинства доступных препаратов со снотворным действием не оценивались в детской популяции. Поэтому в инструкциях по их применению присутствует ограничение по возрасту с 18 лет. Более «старые» бензодиазепиновые препараты не имеют таких ограничений. Так, диазепам может назначаться с возраста 6 мес (до этого срока может назначаться только по жизненным показаниям в условиях стационара). Клоназепам (некоторые торговые марки) доступен для назначения начиная с возраста 3 года. Феназепам можно назначать только взрослым. В детской популяции проводились исследования эффективности блокатора гистаминовых рецепторов дифенилгидрамина для лечения нарушений сна, в связи с этим препарат может назначаться с 1 мес жизни (после периода новорожденности). Противосудорожный препарат габапентин разрешен к применению с возраста 12 лет, а атипичный антипсихотик оланзапин — с 13 лет. Антипсихотик алимемазин может применяться с возраста 7 лет, причем именно для этого препарата в детской популяции проводилось наибольшее количество исследований при инсомнии.

Ни один из лекарственных препаратов не зарегистрирован управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА) в качестве снотворного средства, разрешенного к применению в детской популяции. Исключение сделано только для препаратов мелатонина у детей с нарушениями психического развития (умственная отсталость, расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др.), поскольку имеются метаанализы, подтверждающие эффективность и безопасность мелатонина в дозе 0,5–12 мг в этой популяции [12].

Беременные. Единственным снотворным препаратом, безоговорочно разрешенным к применению при беременности, является блокатор центральных гистаминовых рецепторов доксиламин. Это связано с тем, что имеется длительный опыт применения сходного препарата диклетина (доксиламин с пиридоксином) в Канаде и США для лечения тошноты беременных. Для некоторых антипсихотиков (кветиапин) и противосудорожных препаратов (габапентин, прегабалин) допускается применение при беременности в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Показано, что прием бензодиазепиновых снотворных препаратов, особенно в I триместре, увеличивает риск развития врожденных пороков развития у плода, в связи с чем применение этих препаратов у беременных «возможно только по жизненным показаниям». Прием amitriptилина также сопровождается подобными рисками, особенно в III триместре беременности.

Пожилые. Общей рекомендацией для применения психотропных препаратов со снотворным действием является использование половинных доз препарата в начале лечения. Это связано с опасениями, наиболее очевидными при назначении этим пациентам бензодиазепиновых снотворных, что когнитивная и поведенческая токсичность приведут к возникновению нежелательных побочных эффектов и ситуаций (падений, дорожно-транспортных происшествий). Специальных исследований, посвященных определению безопасной дозы снотворного препарата для пожилых людей, нам обнаружить не удалось. По-видимому, рекомендация назначения половинной дозы препарата «возрастным» пациентам основывается на представлении о дозозависимом характере побочных эффектов, что справедливо как для пожилых, так и для более молодых людей. Из доступных в России снотворных препаратов только для залеплона имеются исследования, подтверждающие эффективность и безопасность при длительном (12 мес) применении у пожилых (Sonia Ancoli-Israel 2004).

Определенный клинический интерес представляет концепция «низкого мелатонина» при инсомнии, которая служит основанием для назначения препаратов мелатонина в качестве замещающей терапии. В некоторых исследованиях было показано, что пожилые больные инсомнией имеют более низкий уровень секреции мелатонина, чем люди такого же возраста с нормальным сном [13]. Кроме этого, известно, что эффективность препаратов мелатонина возрастает при уменьшении его собственной секреции [14]. Это позволило Британской ассоциации психофармакологии рекомендовать препарат пролонгированной формы мелатонина в качестве средства для лечения инсомнии у пожилых людей [11].

Длительный прием. В 14 исследованиях эффектов длительного (от 12 нед) приема различных снотворных препаратов, упомянутых в Европейских рекомендациях по лечению хронической инсомнии [2], не было отмечено развития зависимости и привыкания. Тем не менее постоянный прием снотворных препаратов при хронической инсомнии не рекомендован. Вместо этого пациентам, использующим их на регулярной основе, предлагается перейти на прерывистую схему приема. Обычно обсуждаются 2 схемы, эффективность которых была доказана в клинических исследованиях (на фоне удовлетворительного качества сна отсутствовал эффект «отдачи» в дни, свободные от лекарства). Одна из них включает непрерывный прием препарата в течение 5 ночей с последующими 2 последовательными ночами отмены. Другая — прием препаратов «по потребности» не менее чем 3, но не более 5 раз в 1 нед [15]. Возможность получать необходимую дозу медикаментов, пусть и не каждую ночь, позволяет пациентам, с одной стороны, сохранять ощущение контроля над ситуацией, а с другой — уменьшать вероятность возникновения психической зависимости от приема снотворных.

КПТ-И и фармакотерапия. Еще одной проблемой применения «метода выбора» в лечении хронической инсомнии — КПТ-И — является слишком медленное наступление клинически значимого улучшения сна. Учитывая большую (6–8 нед) длительность курса терапии, некоторые пациенты, не получив желаемого, прекращают посещение терапевтических сеансов. Для повышения приверженности к лечению

предлагается добавлять к КПТ-И фармакотерапию в режиме приема «по потребности». Так, в исследовании С. Моргин и соавт. [16] добавление золпидема к КПТ-И позволило на 1-й неделе лечения уменьшить время засыпания на 40% от базового значения по сравнению с 14% в группе, получавшей только КПТ-И. В дальнейшем эффективность обоих методов лечения оказалась сравнимой. В другом исследовании применение сочетанного подхода также привело к сохранению ремиссии в течение 2 лет: 62,7% для постепенно отменивших золпидем и 54,5% для продолжавших принимать препарат «по потребности» не более 10 раз в 1 мес [17].

Заключение

Таким образом, возможности назначения лекарственных препаратов со снотворным действием при фармакотерапии инсомнии достаточно широки. Идеология их применения опирается на логически понятную трехчленную «модель качелей». Имеется множество нюансов в клиническом применении каждого из препаратов и возможности его комбинирования с КПТ-И. Сохранение синдрома инсомнии в 3-летний период у 30% больных [18] диктует необходимость поиска новых, более эффективных схем лечения этого заболевания.

Исследование проведено при поддержке АО «Адамед Фарма».
The study was conducted with the support of joint-stock company «Adamed Pharma».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Сомнология и медицина сна.* Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина (2-е изд., доп. и перераб.). Под ред. Полуктова М.Г. М.: Медконгресс; 2020.
2. *Somnologia i medicina sna.* Nacional'noe rukovodstvo pamjati A.M. Vejna i Ja.I. Levina (2-e izd., dop. i pererab.). Pod red. Poluektova M.G. M.: Medkongress; 2020. (In Russ.).
3. 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, Deleau 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>
4. Kripke DF. Hypnotic drug risks of mortality, infection, depression, and cancer: but lack of benefit. *F1000Res.* 2016;5:918. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8729.3>
5. Sweetman A, Putland S, Lack L, McEvoy RD, Adams R, Grunstein R, Stocks N, Kaambwa B, Van Ryswyk E, Gordon C, Vakulin A, Lovato N. The effect of cognitive behavioural therapy for insomnia on sedative-hypnotic use: A narrative review. *Sleep Med Rev.* 2021;56:101404. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101404>
6. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001;24(12):726–731. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)02002-6](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)02002-6)
7. Stone BM, Turner C, Mills SL, Paty I, Patat A, Darwish M, Danjou P. Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(2):196–202. <https://doi.org/10.1046/j.1521.2001.01520.x>
8. Arroll B, Fernando A 3rd, Falloon K, Goodyear-Smith F, Samaranyake C, Warman G. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2012;62(595):e99–103. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X625157>
9. Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, Alpert JE, Pava JA, Worthington JJ 3rd, Rosenbaum JF, Fava M. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):221–225. <https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0403>
10. Sakurai H, Uchida H, Kato M, Suzuki T, Baba H, Watanabe K, Inada K, Kikuchi T, Katsuki A, Kishida I, Sugawara Kikuchi Y, Yasui-Furukori N; Medical Education Panel of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology. Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus. *J Affect Disord.* 2020;266:626–632. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.149>
11. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsn.6470>
12. 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>
13. Scantlebury A, Mcdaid C, Dawson V, Elphick H, Fairhurst C, Hewitt C, Parker A, Spiers G, Thomas M, Wright K, Beresford B. Non-pharmacological interventions for non-respiratory sleep disturbance in children with neurodisabilities: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(11):1076–1092. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13972>
14. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitner A, Herer P, Tzischinsky O, Lavie P. Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. *BMJ.* 1994;309(6948):167. <https://doi.org/10.1136/bmj.309.6948.167>
15. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):87–98. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.537317>

15. Parrino L, Smerieri A, Giglia F, Milioli G, De Paolis F, Terzano MG. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(1):40-50. <https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3180674e0e>
16. Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Vallières A, Guay B, Savard J, Mérette C. Speed and trajectory of changes of insomnia symptoms during acute treatment with cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication. *Sleep Med.* 2014;15(6):701-707. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.02.004>
17. Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Guay B, Morin CM. Long-Term Maintenance of Therapeutic Gains Associated With Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Delivered Alone or Combined With Zolpidem. *Sleep.* 2017;40(3):zsx002. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx002>
18. Morin CM, Bélanger L, LeBlanc M, Ivers H, Savard J, Espie CA, Mérette C, Baillargeon L, Grégoire JP. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2009;169(5):447-453. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.610>

Поступила 06.04.2021

Received 06.04.2021

Принята к печати 06.04.2021

Accepted 06.04.2021

Инфекции, пандемии и нарушения сна

© О.В. КОЛОКОЛОВ, Е.А. САЛИНА, В.В. ЮДИНА, А.А. ШУЛЬДЯКОВ, А.Е. РУННОВА

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

В условиях пандемий актуально изучение неврологических симптомов и признаков, ассоциированных с острым и отдаленными периодами инфекционных заболеваний. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) способствовала увеличению числа пациентов, страдающих от бессонницы, которая является неблагоприятным прогностическим фактором при инфекциях. В обзоре представлены факторы и механизмы нарушения сна, их связь с воспалением и дисфункцией иммунной системы при инфекционных заболеваниях. В частности, обсуждается нарушение функции мелатонинергической системы как причина развития бессонницы в период пандемий. Подчеркнута актуальность разработки мероприятий, направленных на реабилитацию пациентов, в частности использование препарата Соннован с целью восстановления нормального сна, который играет фундаментальную роль в поддержании психического и физического здоровья человека.

Ключевые слова: нарушения сна, бессонница, пандемия, инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тревога, депрессия, мелатонин, Соннован.

Информация об авторах:

Колоколов О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Салина Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Юдина В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8285-9462>

Шульдяков А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

Руннова А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2102-164X>

Автор, ответственный за переписку: Колоколов Олег Владимирович — e-mail: kolokolov@inbox.ru

Как цитировать:

Колоколов О.В., Салина Е.А., Юдина В.В., Шульдяков А.А., Руннова А.Е. Инфекции, пандемии и нарушения сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):68–74. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104268>

Infections, pandemics and sleep disorders

© O.V. KOLOKOLOV, E.A. SALINA, V.V. YUDINA, A.A. SHULDYAKOV, A.E. RUNNOVA

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

The study of neurological symptoms and signs connected with acute and long-term periods of infectious diseases is relevant during pandemics. The COVID-19 pandemic has increased the number of patients suffering from insomnia. Sleep disturbance is an unfavorable prognostic factor for infections. Risk factors and mechanisms of sleep disturbance, their relationship with inflammation and dysfunction of the immune system in infectious diseases are presented. In particular, dysfunction of the melatonergic system as the cause of insomnia during pandemics is considered. The authors highlight the relevance of measures aimed at the rehabilitation of patients, in particular, the use of sonnovan to restore normal sleep, which is important for a person's mental and physical health.

Keywords: sleep disorders, insomnia, pandemic, infection, COVID-19, SARS-CoV-2, anxiety, depression, melatonin, sonnovan.

Information about the authors:

Kolokolov O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6672-6873>

Salina E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Yudina V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8285-9462>

Shuldyakov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3009-9262>

Runnova A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2102-164X>

Corresponding author: Kolokolov O.V. — e-mail: kolokolov@inbox.ru

To cite this article:

Kolokolov OV, Salina EA, Yudina VV, Shuldyakov AA, Runnova AE. Infections, pandemics and sleep disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):68–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104268>

Взаимодействие макроорганизма с микроорганизмами происходит с момента рождения человека и до окончания его жизни. Изучение этого вопроса на протяжении многих столетий остается одной из самых актуальных проблем медицинской науки. Поиск в базах международного ресурса PubMed (по состоянию на февраль 2021 г.) позволяет обнаружить >3,5 млн научных статей на тему «инфекция (infection)», что существенно превышает количество публикаций, например, на тему «боль (pain)» (<0,9 млн) или на тему «инсульт (stroke)» (<0,4 млн), при этом за последние 10 лет количество статей, опубликованных за год, увеличилось в 2 раза и в 2020 г. составило около 0,2 млн [1].

В случае проникновения в организм человека патогенных микроорганизмов могут развиваться клинически манифестные или латентно протекающие инфекционные заболевания, или возникает носительство возбудителя, или инфекция приобретает характер медленной. При любой инфекции так или иначе вовлекается нервная система человека. Патологические изменения возникают вследствие либо непосредственного внедрения микроорганизмов в ткани нервной системы или воздействия их структурных компонентов или метаболитов, либо вторичного поражения нервной системы.

Среди основных клинических проявлений большинства инфекций — симптомы, которые свидетельствуют о реакции нервной системы: лихорадка, повышенная утомляемость при выполнении физической и умственной работы, головная боль, боль в области конечностей или других участков тела, парестезии, кожный зуд, изменение аппетита, головокружение, бессонница и (или) повышенная сонливость. Многие инфекционные заболевания дебютируют именно с симптомов и признаков вовлечения ЦНС. Важным и частым, но не всегда очевидным для пациентов и лечащих врачей симптомом является изменение сна, часто этой проблеме не придают значения, обращая внимание на лихорадку, боль, нарушение носового дыхания, кашель, расстройство стула — причины, облигатно препятствующие нормальному сну.

Повышенный интерес к изучению поражения нервной системы при инфекционных заболеваниях возникает в периоды эпидемий и пандемий.

Текущая пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) обнаружила множество вопросов для широкого междисциплинарного сотрудничества. В период пандемий исход инфекционного заболевания у конкретного пациента зависит не только от результата взаимодействия возбудителя и макроорганизма, индивидуальной эффективности и безопасности назначенного лечения, но и от психологического состояния и поведения человека, организации медицинской помощи в регионах. На исход острого инфекционного заболевания в период пандемии могут влиять продолжительность и качество сна. В период реконвалесценции прогноз в отношении восстановления нарушенных функций во многом зависит от наличия или отсутствия у пациента астении, сонливости и (или) бессонницы.

На протяжении многих лет продолжается изучение анатомических, физиологических, биохимических, физических и молекулярных основ регуляции сна и бодрствования [2]. Согласно мнению В.М. Ковальсона [3], сном принято называть «особое генетически детерминированное состояние организма человека (и теплокровных животных), характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий».

Состояние сна и бодрствования контролируется нейрорхимическими системами, основными медиаторами которых являются ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин, орексин. Важное значение в регуляции циркадных ритмов принадлежит мелатонину, что подтверждается клиническими данными о терапевтической эффективности препаратов мелатонина при нарушениях сна после перенесенных инфекций, сопровождающихся поражением ЦНС [4, 5].

Известно, что некоторые группы клеток, регулирующих сон и бодрствование, могут быть мишенями для воспалительных процессов и нередко вовлекаются при инфекциях. В супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса может происходить экспрессия воспалительных цитокинов: интерлейкина (IL)-1 α и IL-6, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (FN- γ) [6, 7]. Причем экспрессия IFN- γ и TNF- α проявляется ритмически [8]. В СХЯ экспрессируются хемокин CXCL12 и его рецептор CXCR4 [9, 10]. Экспрессия CXCR4 была обнаружена в нейронах, вырабатывающих меланин-концентрирующий гормон (MCH) [11]. Фракталин (хемокин CX3CL1) и его рецептор CX3CR1 экспрессируются в таламусе [12]. Хемокин CCL2 и его рецептор CCR2 экспрессируются в базальных ядрах, ядрах таламуса и шва [13, 14]. В экспериментах показано, что нейроны, вырабатывающие MCH, чувствительны к передаче сигналов, опосредованных хемокином CCL2, и могут реагировать на введение липополисахаридов (LPS), компонентов внешней стенки грамотрицательных бактерий [15]. Орексинергические нейроны (ОН) сами, по-видимому, не чувствительны к воспалению. Однако их активность в эксперименте при LPS-индуцированной летаргии может подавляться ГАМКергическими интернейронами [16]. С другой стороны, ОН чувствительны к увеличению продукции оксида азота (NO), что может быть связано с индукцией нейрональной NO-синтазы при местных воспалительных реакциях [17].

При острых инфекционных заболеваниях адаптивный ответ ЦНС, проявляющийся лихорадкой, болью, потерей аппетита и сонливостью, способствует успешному функционированию иммунной системы человека при взаимодействии с микроорганизмами. Сонливость позволяет сохранять энергию, необходимую для повышения температуры тела, что в свою очередь увеличивает активность лейкоцитов и тормозит размножение микроорганизмов [18]. В экспериментах у инфицированных вирусом гриппа [19], бактериями *Staphylococcus aureus* [20] или *Escherichia coli* [21], грибами *Candida albicans* животных наблюдалось увеличение продолжительности с последующим периодом снижения длительности медленного сна [18], увеличивалась амплитуда медленных волн при электроэнцефалографии (ЭЭГ) во время сна. Простагландины (PGD) при инфекции могут выполнять функцию медиаторов сна [19]. В целом полученные данные показывают, что медиаторы воспаления обычно вызывают сонливость. Инфекционное поражение структур ЦНС может приводить к длительному и глубокому изменению сна [22].

Первым из наиболее известных исследований, позволяющих раскрыть причины нарушений сна при инфекционных заболеваниях, были работы профессора Константина фон Экономо, австрийского военного пилота, невролога и психиатра. Предметом его научного интереса стала загадочная болезнь начала XX века (1915—1926 гг.), характеризовавшаяся сонливостью, лихорадкой, глазодвига-

тельными нарушениями и названная в последующем летаргическим энцефалитом [23]. Исключив множество потенциальных причин возникновения заболевания, К. фон Экономо пришел к выводу, что летаргический энцефалит вызван неизвестным вирусом, поражающим ткани мозга подобно вирусу полиомиелита, но не идентичным ему [24]. Патоморфологические изменения в мозге при летаргическом энцефалите имели сходство с микроскопическими поражениями при африканской сонной болезни (африканском трипаносомозе человека), описанной Г. Маринеску в 1918 г. [25]. Хотя летаргический энцефалит и получил название эпидемического, так как распространялся подобно инфекционному заболеванию в течение ограниченного периода времени, но ни причины его возникновения, ни пути его передачи до настоящего времени так и не были окончательно раскрыты.

Проф. К. фон Экономо предположил существование центра сна и бодрствования в мозге и предвосхитил некоторые из современных теорий, касающихся регуляции сна, обнаружив центры сна в ростральном гипоталамусе и центры бодрствования в заднем гипоталамусе. Это открытие сыграло важную роль в области понимания нейробиологии сна. Знания о ключевых регуляторных нейронных системах сна оказали влияние на последующие исследования цикла сон—бодрствование, начатые Фредериком Бремером и Джузеппе Моруцци, основанные на теории пассивной индукции сна. Ученые пришли к концепции «диффузной» и «неспецифической» восходящей ретикулярной активирующей системы ствола мозга. Это теория развивалась вплоть до появления гипотезы о различных взаимосвязанных уровнях — центров бодрствования и центров сна, а также активной индукции сна [26].

Одновременно с эпидемией летаргического энцефалита в начале XX века (1918—1920 гг.) Европу и другие страны мира охватила пандемия «испанского» гриппа, она стала одной из самых масштабных в истории человечества — вовлекла около 30% населения планеты и унесла жизни не менее 2,7% заболевших. Во время пандемии «испанского» гриппа были предприняты шаги в направлении усиления глобального эпидемиологического надзора и разработки согласованных мер по предотвращению распространения заболевания: в ряде стран на несколько месяцев были закрыты общественные учреждения (школы, церкви, суды, театры), введены ограничительные меры при посещении магазинов и ношение масок, запрещены рукопожатия [27].

Особенностью «испанского» гриппа было поражение органов дыхания с быстрым развитием геморрагической пневмонии. Из признаков патологии нервной системы были отмечены головная боль, общая гиперестезия, нарушение памяти, бессонница, в некоторых случаях — психотические расстройства [28].

В 1997 г. была раскрыта последовательность рибонуклеиновой кислоты (РНК) генома вируса «испанского» гриппа. Вирус, сходный с ним по структуре (H1N1), вызвал в 1977—1978 гг. пандемию «русского гриппа», а в 2009 г. — пандемию «свиного гриппа», однако последствия этих пандемий оказались не столь катастрофичными [29].

Поражение ЦНС, ассоциированное с вирусом гриппа H1N1, в период прошедших пандемий проявлялось также схожими клиническими признаками, среди которых наиболее значимыми были нарушение памяти, бессонница и психотические расстройства. По мнению исследователей, в патогенезе неврологических расстройств при

гриппе большое значение имеет повышение проницаемости сосудов. Очевидно, что из-за сезонной регулярности эпидемий гриппа определить восприимчивость к новым штаммам вирусов, темп распространения инфекции среди различных этнических и возрастных групп представляется сложной задачей.

Научно-технические ресурсы в XXI веке продвинулись далеко вперед по сравнению с тем, что было доступно в период пандемии «испанского» гриппа. Однако COVID-19 стал серьезным вызовом современному мировому сообществу. Пандемия COVID-19 привела к дополнительным проблемам со здоровьем, таким как тревога, депрессия и бессонница, основным провоцирующим фактором которых явился дистресс [30]. Несмотря на успехи в лечении инфекционных заболеваний, поражение нервной системы при COVID-19 остается серьезной проблемой, которая имеет краткосрочные и долгосрочные последствия. В частности, недооценка неврологических симптомов может привести к ухудшению исхода острого периода заболевания, а также к вторичным осложнениям. Так, при кросс-секционном исследовании с участием 7236 добровольцев было установлено, что общая распространенность генерализованного тревожного расстройства, депрессии и нарушения сна составила 35,1, 20,1 и 18,2% соответственно, что существенно больше, чем в период до пандемии [31].

В настоящее время активно изучают механизмы нейробиологических процессов, которые происходят при вирусных инфекциях и могут лежать в основе вызванных микроорганизмами функциональных и структурных нарушений в мозге, нервах и мышцах. Аносмия, инсульт, патология черепных нервов, энцефалопатия, менингит и эпилептические приступы — вот некоторые из неврологических проявлений, описанных у пациентов с COVID-19. Остается сложной задачей определить, какие из этих неврологических нарушений при COVID-19 вызваны самим SARS-CoV-2, какие — избыточным цитокиновым ответом и (или) гиперкоагулопатией с формированием тромбов. У пациентов с COVID-19 нередко остро развиваются неврологические симптомы без типичных респираторных нарушений, таких как кашель или одышка, и не сопровождаются лихорадкой [32].

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и правительственные меры во время пандемии COVID-19 привели к многочисленным ограничениям в повседневной жизни, включая социальное дистанцирование, самоизоляцию в домашних условиях. Хотя эти меры и жизненно необходимы для защиты здоровья населения, результаты показывают, что они неблагоприятно влияют на людей — изменяют двигательный стереотип и пищевые привычки. Для выявления последствий ограничений, связанных с COVID-19, был проведен международный онлайн-опрос с акцентом на физической активности и пищевом поведении. При анализе 1047 ответов респондентов, среди которых были 54% женщин, 36% опрошенных проживали в Азии, 40% — в Африке, 21% — в Европе, 3% — в других странах, было установлено, что пребывание дома оказало негативное влияние на все уровни физической активности. Например, ежедневное время пребывания в положении сидя увеличилось с 5 до 8 ч в день. Потребление пищи и характер питания (тип пищи, неконтролируемое питание, перекусы между приемами пищи, количество основных приемов пищи) во время изоляции стали более вредными для здоровья [33].

Анализ психологических реакций на пандемию COVID-19 показал увеличение числа респондентов с симптомами тревоги и депрессии, нередко связанных с нарушением сна. В связи с этим актуальным является разработка мероприятий, направленных на восстановление нормального сна, который играет фундаментальную роль в поддержании психического и физического здоровья человека. Адекватная продолжительность и качество сна необходимы для преодоления проблем, связанных с пандемией [34].

Введение режима изоляции привело к снижению времени пребывания людей на свежем воздухе и воздействию на них солнечного света, что также оказало негативное влияние на сон и циркадные ритмы. Привычный режим работы и отдыха (подъем в конкретное время, присутствие на работе, прием пищи и физические упражнения в определенные часы, участие в социальных и досуговых мероприятиях) является важным хронометрическим фактором регуляции цикла «сон—бодрствование». На начальных этапах изоляции в ряде случаев сон становился более длительным, что могло показаться полезным, однако качество сна заметно снизилось, что в последующем стало оказывать разрушительное воздействие на цикл «сон—бодрствование», негативно влияя на работоспособность и здоровье человека в целом [35, 36].

Оценка режима сна с использованием онлайн-опросов во время изоляции обнаружила сдвиг времени сна на более поздние часы в рабочие дни и нарушение сна в выходные дни. Было отмечено, что в течение недели пребывания дома 37,9% респондентов характеризовали свой сон как сон среднего качества, 15% — плохого, 31,3% сообщили об ухудшении качества сна по сравнению с обычным режимом жизни [37, 38].

Восстановление нарушенного сна должно быть важным компонентом мер по охране психического здоровья во время пандемий. Необходимо стремиться к устранению факторов, способствующих бессоннице, среди которых основными являются беспокойство и одиночество, связанные с COVID-19, уровень образования, заражение вирусом и ранее существовавшие психические заболевания [39, 40].

В условиях постоянно растущей обеспокоенности по поводу COVID-19 недостаточность сна может быть обусловлена трудностями с засыпанием или расстройством циркадных ритмов. Данные исследований указывают на то, что именно перекрестная связь между нарушениями эффективности сна и врожденного иммунитета делает людей восприимчивыми к вирусным инфекциям. При онлайн-обследовании взрослых (843 участника), живущих в условиях пандемии COVID-19, была выполнена оценка влияния самоизоляции на сон, дневное функционирование и психическое здоровье населения (большинство опрошенных — женщины (67,4%), средний возраст которых 52 года, страдающие от ожирения). В ходе анкетирования 69,4% опрошенных сообщили об изменении режима сна, менее чем у $1/2$ (44,7%) сохранился хороший сон, а 45,6% отмечали большую сонливость, чем до изоляции. Чаще всего сообщали о «нарушении сна» (42,3%), «непреднамеренном засыпании» (35,2%), «трудностях с засыпанием» и «пробуждении во время сна» (30,9 и 30,8% соответственно), «более позднем времени отхода ко сну» (30%). Респонденты с подозрением на COVID-19 жаловались на ночные кошмары, у них выявляли аномальные ритмы сна.

В настоящее время продолжается изучение связи между психосоциальным стрессом, недостаточностью

сна и восприимчивостью к вирусным инфекциям в связи с ситуацией с COVID-19. Меры по управлению стрессом, в том числе устранение связанных со сном нарушений, гигиена сна, могут эффективно влиять на иммунный ответ и, таким образом, снижать восприимчивость к вирусным инфекциям [41]. Наличие корреляции между качеством сна и состоянием иммунной системы подтверждается рядом ранее проведенных исследований. Так, при сравнении уровня антител к гриппу в сыворотке крови до и через 4 нед после вакцинации здоровых молодых людей с бессонницей и без бессонницы было установлено, что нарушение сна является фактором риска снижения иммунитета к вирусу гриппа [42].

При проведении скрининга у 402 взрослых, перенесших COVID-19 (265 мужчин, средний возраст 58 лет), в течение 1 мес наблюдения после стационарного лечения более чем у $1/2$ пациентов обнаружены симптомы психических нарушений. Уровень системного иммунного воспаления имел прямую связь с показателями депрессии, тревоги, нарушениями сна при последующем наблюдении. Несмотря на более низкий уровень маркеров воспаления, женщины в большей степени страдали как от тревоги, так и от депрессии. У пациентов с психическими заболеваниями в анамнезе результаты тестирования были хуже, чем у здоровых, при аналогичном уровне маркеров воспаления [43].

В настоящее время внимание научного сообщества направлено на изучение нейротрансмиттеров и гормонов, важных для понимания механизмов развития поражения нервной системы при COVID-19, одним из которых является мелатонин.

Мелатонин — это многофункциональный сигнальный гормон, синтезируемый и секретируемый главным образом шишковидной железой. Известно, что мелатонин влияет на многие биологические процессы в организме, включая циркадные ритмы, иммунную систему, нейроэндокринные и сердечно-сосудистые функции, и играет ключевую роль в предотвращении возраст-зависимого окислительного стресса. Уровень выработки мелатонина с возрастом значительно снижается. В некоторых исследованиях показано, что процесс старения тесно связан с активацией свободнорадикальных реакций и митохондриальной дисфункцией. Это одна из причин более тяжелого течения COVID-19 у пожилых людей [44, 45]. Неблагоприятными факторами при COVID-19 считают хронические заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия. У таких пациентов снижается иммунная активность и уровень эндогенных антиоксидантов, а смертность от COVID-19 возрастает по мере увеличения бремени хронических заболеваний и возраста, когда уровень мелатонина снижается [46, 47]. В этом контексте мелатонин, эндогенный и в составе лекарственного препарата Соннован, производимого ЗАО «Канонфарма продакшн», является потенциальным и перспективным агентом, помогающим преодолеть инфекцию COVID-19 и повысить иммунитет как у здоровых людей, так и у пациентов с ожирением и сахарным диабетом.

Ведущим проявлением COVID-19 является тяжелый острый респираторный синдром как следствие воспалительной реакции на уровне легких, сопровождающейся неконтролируемым окислительным стрессом. До сих пор не существует эффективного лечения этой патологии, особенно у пожилых людей, составляющих основную группу риска. Вполне вероятно, что использование препарата

Соннован, мощного антиоксиданта с иммуномодулирующим действием, обеспечивающего повышение концентрации мелатонина в организме человека, может иметь существенное значение при вирусных инфекциях. Во всяком случае, то, что высокая устойчивость к SARS-CoV-2 коррелирует с высоким уровнем мелатонина, наглядно продемонстрировано в эксперименте R. Heideman и соавт., M. Tresguerres и соавт. [48, 49].

Изучение регуляции мелатонинергических путей может быть важным аспектом в понимании того, как вирусы управляют клеточным иммунитетом. Вполне вероятно, что вирусное подавление выработки мелатонина способствует развитию первоначального «цитокинового шторма» и нарушению регуляции иммунных клеток [50].

В ряде исследований было продемонстрировано, что существует общая тенденция между увеличением количества случаев инфицирования SARS-CoV-2 и низким уровнем мелатонина в крови при хронических заболеваниях обмена веществ у пожилых людей. Возможно, что мелатонин непосредственно взаимодействует с мембраной SARS-CoV-2 и ее генетическим материалом. Было высказано предположение, что мелатонин может влиять на биологическую активность вирусов. Это подтверждается тем фактом, что мелатонин, представляя собой небольшую молекулу амфифильной природы, может легко проникать через биологические мембраны во все клетки и достигать субклеточных органелл. Кроме того, имеются данные, указывающие на то, что мелатонин оказывает влияние на регуляцию экспрессии генов через первичные эпигенетические механизмы, включая метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты. Необходимы комплексные молекулярные исследования для выяснения способности мелатонина ингибировать биологическую активность SARS-CoV-2 у пациентов с сахарным диабетом или ожирением. В настоящее время имеются данные о том, что мелатонин обладает косвенным противовирусным действием благодаря своему противовоспалительному и антиоксидантному, иммуномодулирующему и иммуностимулирующему действию [51].

Требуется дальнейшего изучения противовоспалительный эффект мелатонина на различных стадиях SARS-CoV-2, возможно, он воздействует на ангиотензинпревращающий фермент 2 и ингибиторы протеаз.

Мелатонин, весьма вероятно, играет важную роль в подавлении SARS-CoV-2, препятствуя развитию COVID-19. Этот эндогенный антиоксидант стимулирует общий иммунитет, ингибирует апоптоз клеток, блокирует цитокины, опосредующие воспаление в легких, снижает проницаемость кровеносных сосудов, что ограничивает альвеолярный отек и предотвращает фиброз легких. Следовательно, препарат Соннован может быть эффективен у пациентов в критических состояниях, так как, реализуя вышеперечисленные эффекты и способствуя нормализации сна, он способен снижать тревогу и депрессию, что может увеличивать приверженность к лечению и способствовать улучшению клинических исходов у пациентов с COVID-19 в целом. Примечательно, что препарат Соннован обладает высоким профилем безопасности.

Таким образом, препараты мелатонина могут быть важным компонентом вспомогательной терапии в профилактике и лечении вирусных инфекций, в том числе таких, как COVID-19 [52].

Еще один важный аспект — общие базовые механизмы мелатонина и витамина D в отношении модулирования

и контроля иммунных реакций и окислительного ответа против COVID-19 [53]. Активация ренин-ангиотензиновой системы с последующей воспалительной реакцией играет ведущую роль в развитии COVID-19; и она может быть подавлена сочетанием витамина D и мелатонина.

Заключение

В современной научной литературе активно обсуждают взаимосвязь между тревогой и дисфункцией иммунной системы, дисфункцией иммунной системы и нарушением сна, тревогой и нарушением сна. Вышеперечисленные проблемы ассоциированы с когнитивными расстройствами и болью, триггерами которых могут быть микроорганизмы.

Вполне вероятно, что боль, изменение сна, тревога как проявления реакции нервной системы на внедрение в организм микроба зависят от того, с каким именно патогеном взаимодействует макроорганизм, а характер этой реакции зависит от индивидуальных особенностей иммунной системы человека, что во многом генетически детерминировано.

В одних случаях умеренная тревожность, увеличение продолжительности сна и незначительная боль способствуют адекватному поведению человека, в результате которого взаимодействие патогенного микроорганизма с иммунной системой человека завершается легким течением инфекционного заболевания, или болезнь не развивается вовсе.

В иных случаях у пациента манифестируют симптомы и признаки, свидетельствующие о серьезном структурном поражении нервной системы и (или) ее дисфункции.

Очевидно и другое: ограничение активности человека в продромальный период инфекции и увеличение продолжительности сна могут препятствовать манифестации инфекционного заболевания, что является предметом дальнейшего изучения.

У пациентов, перенесших COVID-19, одними из наиболее частых и важных жалоб являются нарушение обоняния, боль, в том числе фибромиалгия, астения, когнитивные нарушения и нарушение сна.

Это подтверждает тезисы о важности взаимосвязи функции нервной и иммунной систем человека в ответ на внедрение микроорганизмов, свидетельствует об истощении регуляторных функций нервной системы вследствие воздействия на нее вируса SARS-CoV-2 и обуславливает актуальность разработки лечебных мероприятий, направленных на реабилитацию пациентов, перенесших COVID-19.

На основании анализа данных, полученных при изучении механизмов участия мелатонина в процессах сна и бодрствования, воспаления и иммунитета, с учетом мирового и личного практического опыта можно полагать, что лекарственный препарат Соннован целесообразно применять у пациентов с расстройством сна в дозе 3 мг за 30–40 мин до сна в период пандемий как с профилактической целью, так и при инфицировании [54]. У людей пожилого возраста в связи с изменением метаболизма мелатонина прием препарата Соннован возможен за 60–90 мин до укладывания в постель, а длительность курса лечения может быть увеличена.

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн».

The study was conducted with the support of the SJSC «Canon-pharma production».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. The National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine. PubMed [Electronic resource]. Access date 25.02.2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
2. Полуэктов М.Г. Сон и нейропластичность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(4-2):7-7. Poluektov MG. Sleep and neuroplasticity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Special Issues)*. 2019;119(4-2):7-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190427>
3. Ковальзон В.М. Природа сна. *Природа*. 1999;8:172-179. Kovalzon VM. The nature of sleep. *Priroda*. 1999;8:172-179. (In Russ.).
4. Limousin N, Dehais C, Gout O, Héran F, Oudiette D, Arnulf I. A brain-stem inflammatory lesion causing REM sleep behavior disorder and sleep-walking (parasomnia overlap disorder). *Sleep Med*. 2009;10(9):1059-1062. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.12.006>
5. Clark IA, Vissel B. Inflammation-sleep interface in brain disease: TNF, insulin, orexin. *J Neuroinflammation*. 2014;11:51. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-51>
6. Coogan AN, Wyse CA. Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Res*. 2008;1232:104-112. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.087>
7. Beynon AL, Coogan AN. Diurnal, age, and immune regulation of interleukin-1β and interleukin-1 type 1 receptor in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int*. 2010;27:1546-1563. <https://doi.org/10.3109/07420528.2010.501927>
8. Sadki A, Bentivoglio M, Kristensson K, Nygård M. Suppressors, receptors and effects of cytokines on the aging mouse biological clock. *Neurobiol Aging*. 2007;28(2):296-305. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.007>
9. Lundkvist GB, Robertson B, Mhlana JD, Rottenberg ME, Kristensson K. Expression of an oscillating interferon-gamma receptor in the suprachiasmatic nuclei. *Neuroreport*. 1998;9(6):1059-1063. <https://doi.org/10.1097/00001756-199804200-00018>
10. Banisadr G, Fontanges P, Haour F, Kitabgi P, Rostène W, Parsadaniantz SM. Neuroanatomical distribution of CXCR4 in adult rat brain and its localization in cholinergic and dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci*. 2002;16(9):1661-1671. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2002.02237.x>
11. Guyon A, Banisadr G, Rovère C, et al. Complex effects of stromal cell-derived factor-1 alpha on melanin-concentrating hormone neuron excitability. *Eur J Neurosci*. 2005;21(3):701-710. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03890.x>
12. Hughes PM, Botham MS, Frentzel S, Mir A, Perry VH. Expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, during acute and chronic inflammation in the rodent CNS. *Glia*. 2002;37(4):314-327.
13. Banisadr G, Quéraud-Lesaux F, Bouterin MC, et al. Distribution, cellular localization and functional role of CCR2 chemokine receptors in adult rat brain. *J Neurochem*. 2002;81(2):257-269. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.00809.x>
14. Banisadr G, Gosselin RD, Mechighel P, Kitabgi P, Rostène W, Parsadaniantz SM. Highly regionalized neuronal expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in rat brain: evidence for its colocalization with neurotransmitters and neuropeptides. *J Comp Neurol*. 2005;489(3):275-292. <https://doi.org/10.1002/cne.20598>
15. Le Thuc O, Cansell C, Bourourou M, et al. Central CCL2 signaling onto MCH neurons mediates metabolic and behavioral adaptation to inflammation. *EMBO Rep*. 2016;17(12):1738-1752. <https://doi.org/10.15252/embr.201541499>
16. Grossberg AJ, Zhu X, Leininger GM, et al. Inflammation-induced lethargy is mediated by suppression of orexin neuron activity. *J Neurosci*. 2011;31(31):11376-11386. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2311-11.2011>
17. Obukuro K, Nobunaga M, Takigawa M, et al. Nitric oxide mediates selective degeneration of hypothalamic orexin neurons through dysfunction of protein disulfide isomerase. *J Neurosci*. 2013;33(31):12557-12568. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0595-13.2013>
18. Saper CB, Romanovsky AA, Scammell TE. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat Neurosci*. 2012;15(8):1088-1095. <https://doi.org/10.1038/nn.3159>
19. Toth LA. Immune-modulatory drugs alter Candida albicans-induced sleep patterns in rabbits. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995;51(4):877-884. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)00064-4](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)00064-4)
20. Toth LA, Krueger JM. Alteration of sleep in rabbits by Staphylococcus aureus infection. *Infect Immun*. 1988;56(7):1785-1791. <https://doi.org/10.1128/IAI.56.7.1785-1791.1988>
21. Toth LA, Gardiner TW, Krueger JM. Modulation of sleep by cortisone in normal and bacterially infected rabbits. *Am J Physiol*. 1992;263(6 Pt 2):1339-1346. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.263.6.R1339>
22. Полуэктов М.Г. Сон и иммунитет. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(9 вып. 2):6-12. Poluektov MG. Sleep and immunity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Special Issues)*. 2020;120(9-2):6-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200926>
23. Lutters B, Foley P, Koehler PJ. The centennial lesson of encephalitis lethargica. *Neurology*. 2018;90(12):563-567. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005176>
24. Von Economo C. Encephalitis lethargica. *Wiener Klin Wochenschr*. 1917;30:581-585.
25. Triarhou LC. The perceptive observations of Constantin von Economo on encephalitis lethargica and sleep disruption and their lasting impact on contemporary sleep research. *Brain Research Bulletin*. 2006;69(3):244-258. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.02.002>
26. Gomes M. Encephalitis lethargica epidemic milestones in early sleep neurobiology researches. *Sleep Medicine*. 2020;74:349-356. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.019>
27. Lüthy IA, Ritacco V, Kantor IN. A cien años de la gripe «española» [One hundred years after the «Spanish» flu]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(2):113-118.
28. Gaeta R, Fornaciari A, Giuffrè V. The 1918/19 Spanish Flu in Pisa (Tuscany, Italy): Clinical, Epidemiological and Autoptic Considerations. *Acta Medico-Historica Adriatic*. 2020;18(1):47-62. <https://doi.org/10.31952/amha.18.1.3>
29. (40) Martini M, Gazzaniga V, Bragazzi NL, Barberis I. The Spanish Influenza Pandemic: a lesson from history 100 years after 1918. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. 2019;60(1):64-67. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1205>
30. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian Journal of Psychiatry*. 2020;52:102066. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066>
31. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*. 2020;288:112954. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>
32. Ширшов Ю.А., Говорин А.Н. Особенности поражения нервной системы при гриппе А/Н1Н1 в Забайкалье. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(5):53-55. Shirshov YuA, Govorin AN. Some peculiarities of the nervous system lesion in flu A/H1N1 in Zabaikale. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(5):53-55. (In Russ.).
33. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, Chtourou H, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. *Nutrients*. 2020;12(6):1583. <https://doi.org/10.3390/nu12061583>
34. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavrilloff D, Holzinger B, Schlarb A, Frase L, Jernelöv S, Riemann D. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *Journal of Sleep Research*. 2020;29(4):e13052. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>
35. Leone MJ, Sigman M, Golombek DA. Effects of lockdown on human sleep and chronotype during the COVID-19 pandemic. *Current Biology*. 2020;30(16):930-931. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.07.015>
36. Morin CM, Carrier J, Bastien C, Godbout R. Sleep and circadian rhythm in response to the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Public Health*. 2020;111(5):654-657. <https://doi.org/10.17269/s41997-020-00382-7>
37. Florea C, Topalidis P, Hauser T, Angerer M, Kurapov A, Leon CB, Brandão DS, Schabus M. Sleep during COVID-19 lockdown: A cross-cultural study investigating job system relevance. *Biochemical Pharmacology*. 2020;114463. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114463>
38. Trakada A, Nikolaidis PT, Dos Santos Andrade M, Puccinelli PJ, Economou NT, Steiropoulos P, Knechtel B, Trakada G. Sleep During «Lockdown»

- in the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Environmental research and Public Health*. 2020;17(23):9094. <https://doi.org/10.3390/ijerph17239094>
39. Kokou-Kpolou CK, Megalakaki O, Laimou D, Kousouri M. Insomnia during COVID-19 pandemic and lockdown: Prevalence, severity, and associated risk factors in French population. *Psychiatry Research*. 2020;290:113128. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113128>
 40. Pinto J, van Zeller M, Amorim P, Dantas AP, Eusébio E, Neves A, Pipa J, Clara ES, Santiago T, Viana P, Drummond M. Sleep quality in times of Covid-19 pandemic. *Sleep Medicine*. 2020;74:81-85. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.07.012>
 41. Vindegaard N, Benros ME COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:531-542. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>
 42. Pérez-Carbonell L, Meurling IJ, Wassermann D, Gnoni V, Leschziner G, Weighall A, Ellis J, Durrant S, Hare A, Steier J. Impact of the novel coronavirus (COVID-19) pandemic on sleep. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(suppl 2):163-175. <https://doi.org/10.21037/jtd-cus-2020-015>
 43. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Mello-ni EMT, Furlan R, Cicci F, Rovere-Querini P. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
 44. Öztürk G, Akbulut KG, Güney. Melatonin, aging, and COVID-19: Could melatonin be beneficial for COVID-19 treatment in the elderly? *Turk J Med Sci*. 2020;50(6):1504-1512. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-356>
 45. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S, Liu C, Reiter RJ. Melatonin as a potential adjuvant treatment COVID-19. *Life Sci*. 2020;250:117583. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>
 46. Juybari KB, Pourhanifeh MH, Hosseinzadeh A, Hemati K, Mehrzadi S. Melatonin potentials against viral infections including COVID-19: Current evidence and new findings. *Virus Res*. 2020;287:198108. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198108>
 47. El-Missiry MA, El-Missiry ZMA, Othman AI. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur J Pharmacol*. 2020;882:173329. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173329>
 48. Heideman R, Bhatnagar K, Hilton F, Bronson F. Melatonin rhythms and pineal structure in a tropical bat, *Anoura geoffroyi*, that does not use photoperiod to regulate seasonal reproduction. *J Pineal Res*. 1996;20(2):90-97.
 49. Tresguerres M, Parks SK, Goss GG, V-H+-ATPase, Na+/K+-ATPase and NHE2 immunoreactivity in the gill epithelium of the Pacific hagfish (*Epatretus stoutii*). *Comp. Biochem. Physiol., Part A Mol. Integr. Physiol*. 2006;145(3):312-321.
 50. Anderson G, Reiter RJ. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2109. <https://doi.org/10.1002/rmv.2109>
 51. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *Int Rev Immunol*. 2020;39(4):153-162. <https://doi.org/10.1080/08830185.2020.1756284>
 52. Russel JR, Abreu-Gonzalez P, Marik PE, Dominguez-Rodriguez A. Therapeutic Algorithm for Use of Melatonin in Patients With COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00226>
 53. Giménez VMM, Inserra F, Tajer CD, Ferder JML, Reiter RJ, Manucha W. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*. 2020;254:117808. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808>
 54. Государственный регистр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ (Электронный ресурс). Дата обращения: 26.02.21. State Register of Medicines of the Ministry of Health of the Russian Federation (Electronic resource). Access date 26.02.2021. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b196cea9-684a-49ab-9ccc-33475d778015&t=

Поступила 06.04.2021

Received 06.04.2021

Принята к печати 28.04.2021

Accepted 28.04.2021

Периодические движения конечностей во сне и клинимо-морфологические проявления церебральной микроангиопатии

© Е.Д. СПЕКТОР, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Резюме

Цель исследования. Установить взаимосвязь распространенности поражения белого вещества головного мозга и степени снижения когнитивных функций с наличием периодических движений конечностей (ПДК) у больных церебральной микроангиопатией (ЦМА).

Материал и методы. В рамках пилотного исследования были обследованы 34 пациента с установленным диагнозом ЦМА (12 мужчин, 22 женщины, средний возраст 66,9 года). Протокол обследования включал ночную актиграфию и кардиореспираторный мониторинг ночного сна, нейропсихологическое тестирование и оценку нейровизуализационных маркеров ЦМА по данным МРТ головного мозга. В зависимости от индекса ПДК были сформированы основная (индекс ПДК ≥ 15 эпизодов/ч) и контрольная (индекс ПДК < 15 эпизодов/ч) группы.

Результаты и заключение. Выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группами по уровню выполнения нейропсихологических тестов, вовлекающих регуляторные функции ($p=0,0025$ для батареи тестов лобной дисфункции, $p=0,036$ для теста связывания цифр и букв (ТМТ-В), $p=0,009$ для теста символично-числового кодирования), а также по объему пораженного белого вещества юстакортикальной локализации ($p=0,009$). Выявлены положительная корреляция основных характеристик ПДК с суммарным объемом и объемом перивентрикулярно расположенного гиперинтенсивного белого вещества и отрицательная корреляционная связь с результатами нейропсихологического тестирования, особенно регуляторных функций.

Ключевые слова: сон, болезнь мелких сосудов головного мозга, когнитивная дисфункция, магнитно-резонансная томография, периодические движения конечностей, нарушения сна.

Информация об авторах:

Спектор Е.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>

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

Автор, ответственный за переписку: Спектор Екатерина Дмитриевна — e-mail: ekaterina.d.spektor@gmail.com

Как цитировать:

Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Периодические движения конечностей во сне и клинимо-морфологические проявления церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):75–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104275>

Periodic limb movements in sleep and clinicomorphological features of cerebral small vessel disease

© E.D. SPEKTOR, M.G. POLUEKTOV

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

Abstract

Objective. To search for the association between white matter deterioration extend as well as related cognitive dysfunction and periodic limb movements in sleep (PLMS) in patients with cerebral small vessel disease (cSVD).

Material and methods. Thirty-four subjects with cSVD were enrolled (12 men, 22 women, average age 66.9 y.o.). The study protocol includes nocturnal actigraphy, cardiorespiratory monitoring, cognitive assessment and brain MRI. Two groups were formed depending on PLMS index. The patients of the main group had PLMS index equal or more than 15 movements per hour, and the controls had PLMS index less than 15.

Results and conclusion. The significant differences between groups are shown in the executive functioning ($p=0.0025$ for the Frontal Assessment battery, $p=0.036$ for TMT-B, $p=0.009$ for TMT-A) and in the volume of juxtacortical white matter hyperintensities (WMH) ($p=0.009$). The positive correlation of PLMS features with total and periventricular volume of WMH and the negative correlation of PLMS features with cognitive performance are found as well.

Keywords: sleep, cerebral small vessel disease, cognitive dysfunction, magnetic resonance imaging, periodic movement disorder, sleep disorder.

Information about the authors:

Spektor E.D. — <https://orcid.org/0000-0003-0714-9476>

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

Corresponding author: Spektor E.D. — e-mail: ekaterina.d.spektor@gmail.com

To cite this article:

Spektor ED, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and clinicomorphological features of cerebral small vessel disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 вып 2):75–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104275>

В настоящем исследовании подробно изучалась взаимосвязь периодических движений конечностей во сне (ПДК) с основными проявлениями церебральной микроангиопатии (ЦМА), а именно распространенностью гиперинтенсивности белого вещества головного мозга (ГИБВ), лакун, микрокровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств [1], а также степенью тяжести когнитивных нарушений (КН). Влияние нарушений сна на течение сердечно-сосудистой патологии, в том числе цереброваскулярных заболеваний, наиболее хорошо изучено в отношении синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [2, 3]. Тем не менее негативное влияние других нарушений сна, в частности синдрома ПДК, изучено недостаточно. Обнаруженные данные свидетельствуют о том, что наличие ПДК, возможно, играет роль в прогрессировании цереброваскулярной патологии [2–6]. На сегодняшний день вопрос о клиническом значении ПДК остается открытым, существующие данные литературы, посвященные этой проблеме, во многом противоречивы, и требуется дальнейшее проведение исследований в этом направлении. В настоящее время превалирует представление о том, что ПДК оказывают влияние на тонус вегетативной нервной системы во время сна, что, вероятно, может приводить к долгосрочным негативным последствиям в отношении сердечно-сосудистой системы [7–12].

Цель нашего исследования — установить взаимосвязь распространенности поражения белого вещества головного мозга и степени снижения когнитивных функций с наличием ПДК у больных с ЦМА.

Материал и методы

Набор пациентов проводился на базах Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ. Из 42 больных, прошедших скрининг, 34 пациента были включены в исследование (12 мужчин, 22 женщины, средний возраст 66,9 года).

Критериями включения в исследование являлись возраст от 60 до 75 лет, установленный на основании международных критериев диагноз «церебральная микроангиопатия» [13, 14], свободное владение русским языком. **Критериями исключения** являлись острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, опухоль головного мозга в анамнезе, черепно-мозговая травма в анамнезе, психическое заболевание (в том числе алкогольная или наркотическая зависимость), КН, достигающие степени деменции, снижение зрения или расстройства движения, препятствующие выполнению нейропсихологического тестирования, синдром беспокойных ног (диагностированный в соответствии с критериями Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног [15]), прием нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов на момент исследования, сопутствующие заболевания, оказывающие влияние на когнитивную сферу (гипофункция щитовидной железы, дефицит витамина B₁₂, вирус иммунодефицита человека, нейросифилис, аутоиммунные и системные заболевания).

Пациентам, соответствующим вышеуказанным критериям, были проведены общеклинический осмотр, ночная актиграфия, кардиореспираторный мониторинг, МРТ головного мозга (режимы DWI, T1, T2, T2 FLAIR, T2*). Пациенты с выявленным индексом апноэ/гипопноэ сна >5 были исключены из исследования ($n=6$).

Актиграфическое исследование проводилось с помощью фиксируемого на лодыжках прибора SOMNOWatch. Полученная запись отдельно с каждой конечности обрабатывалась с использованием программного обеспечения SOMNOWatch software DOMINO Light 1.4 («SOMNOmedics GmbH», Германия). Критерии отнесения двигательного паттерна во время сна к ПДК определены Американской ассоциацией нарушений сна [16]. Регистрировались следующие характеристики двигательной активности: общее количество движений (LMs; total leg movements), индекс движений конечностей (LMI; leg movements index) — количество движений в конечностях в 1 ч сна, индекс ПДК (PLMI; periodic limb movements index) — количество ПДК в 1 ч сна, индекс периодичности (PI; periodicity index) — количество интервалов между движениями, равных 5–90 с, деленное на общее количество интервалов между движениями.

Для регистрации показателей оксигенации крови, мониторинга храпа и воздушного потока через носовую полость использовался прибор кардиореспираторного мониторинга Somnocheck Micro («Loewenstein Medical», «Weinmann Medical Technology», Гамбург, Германия). На основании автоматического определения эпизодов апноэ и гипопноэ калькулировался индекс апноэ/гипопноэ (АНИ; apnea/hypopnea index) — количество дыхательных событий за 1 ч сна.

Оценка субъективного качества сна производилась с помощью опросника по качеству сна Питтсбургского университета (PSQI) и Эпвортской шкалы сонливости (ESS). Нейропсихологическое тестирование включало в себя Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), батарею лобной дисфункции (FAB), тест запоминания 12 слов (с учетом непосредственного и отсроченного воспроизведения и категориальных подсказок), тест зрительной ретенции Бентона, тест на фонетическую и семантическую речевую активность, тест связи цифр (TMT-A) и тест связи цифр и букв (TMT-B), тест символьно-числового кодирования.

Для проведения МРТ головного мозга использовался аппарат Magnetom Skyra («Siemens», Германия), имеющий напряженность магнитного поля 3 Тл. Толщина срезов составляла 5 мм, интервал между срезами — 1 мм. Анализ данных МРТ проводился с использованием автоматической волюмометрии ГИБВ отдельно для субкортикальных, инфратенториальных зон, перивентрикулярного и глубокого белого вещества с вычислением суммарного объема ГИБВ [17]. Оценка степени поражения белого вещества была произведена также с помощью шкалы Scheltens [18] и шкалы ЦМА [19].

Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Фор-

ма информированного согласия была утверждена локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова».

Данные представлены в форме средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$). Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ Statistica 7.0. При сравнении выделенных групп, учитывая распределение признаков, отличающееся от нормального, использовались методы непараметрической статистики с применением U -критерия Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при величине уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам оценки двигательной функции пациенты были разделены на две группы: с наличием патологического числа ПДК (индекс ПДК ≥ 15 эпизодов/ч) — основная группа и с нормальными показателями (индекс ПДК < 15 эпизодов/ч) — контрольная группа.

Результаты нейропсихологического тестирования представлены в **табл. 1**. Больные основной группы имели достоверно более низкое значение показателей по шкалам МоСА, FAB, результатам выполнения тестов зрительной ретенции Бентона и символично-числового кодирования, а также более низкий показатель по шкале ТМТ-В и показатель непосредственного воспроизведения в тесте запоминания 12 слов. Различий в семантической и фонетической речевой активности, скорости выполнения теста ТМТ-А и показателях отсроченного воспроизведения в тесте запоминания 12 слов получено не было.

Таким образом, при оценке нейропсихологического статуса было выявлено, что различия в двух группах отмечались в основном в тестах, наиболее чувствительных к нарушениям регуляторных функций и внимания. Данный паттерн нарушений согласуется с современным представлением о подкорковом характере когнитивной дисфункции у пациентов с ЦМА. Поэтому можно предполагать, что полученные различия отражают большую выраженность когнитивного дефицита, обусловленного поражением белого вещества головного мозга.

Данные анализа МРТ головного мозга продемонстрированы в **табл. 2**. Статистически значимые отличия были обнаружены в отношении объема ГИБВ юстакортикальной локализации ($p = 0,009$), в то время как размер ГИБВ в других отделах головного мозга, а также суммарный объем поражения и оценки по шкалам значимо не отличались в двух группах.

При корреляционном анализе не обнаружена связь основных параметров, характеризующих двигательную активность во сне (PLMI, PI, LMs, LMI), ни с индексом качества сна по PSQI, ни с баллом по ESS. Данный результат свидетельствует о том, что наличие ПДК не оказывает значимого влияния на субъективное качество сна и дневное функционирование, что является на сегодняшний день предметом дискуссий [20–23].

Выявлена отрицательная корреляционная связь PLMI с результатами тестов МоСА ($r_s = -0,35$, $p < 0,05$), Бентона ($r_s = -0,35$, $p < 0,05$) и символично-числового кодирования ($r_s = -0,39$, $p < 0,05$), положительная корреляционная связь со временем выполнения ТМТ-В ($r_s = 0,36$, $p < 0,05$). Также обнаружена отрицательная корреляционная связь PI с результатами шкал МоСА ($r_s = -0,41$, $p < 0,05$), FAB ($r_s = -0,43$,

Таблица 1. Результаты нейропсихологического тестирования

Table 1. Results of cognitive assessment

Тест	Основная группа ($n=19$)	Контрольная группа ($n=15$)	p
МоСА, баллы	23,4 $\pm$ 4,4	26,6 $\pm$ 2,9	0,008
FAB, баллы	15,1 $\pm$ 2,4	17,1 $\pm$ 1,1	0,0025
Запоминание 12 слов, непосредственное воспроизведение	6,7 $\pm$ 2,1	8,5 $\pm$ 1,3	0,007
Запоминание 12 слов, отсроченное воспроизведение	6,5 $\pm$ 2,4	7,4 $\pm$ 2,4	0,23
Зрительная ретенция Бентона, баллы	6,7 $\pm$ 1,3	7,7 $\pm$ 1,5	0,019
ТМТ-А, с	61,3 $\pm$ 26,8	56,7 $\pm$ 25,2	0,6
ТМТ-В, с	183,2 $\pm$ 76,8	138,6 $\pm$ 56,4	0,036
Фонетическая речевая активность, количество слов в 1 мин	8,6 $\pm$ 4,6	10,1 $\pm$ 3,6	0,23
Семантическая речевая активность, количество слов в 1 мин	15,7 $\pm$ 5	16,7 $\pm$ 5,7	0,18
Символично-числовое кодирование, баллы	24,5 $\pm$ 11,8	31,6 $\pm$ 8,4	0,009

Примечание. Здесь и в **табл. 2**: p — уровень значимости.

Note. Here and table 2: p — significance level.

Таблица 2. Результаты анализа данных МРТ головного мозга

Table 2. Results of brain MRI analysis

Показатель	Основная группа ($n=19$)	Контрольная группа ($n=15$)	p
ГИБВ в перивентрикулярных отделах, мл	0,74 $\pm$ 0,92	0,27 $\pm$ 0,32	0,23
ГИБВ в юстакортикальных отделах, мл	0,4 $\pm$ 0,67	0,03 $\pm$ 0,05	0,009
ГИБВ в глубоких отделах больших полушарий, мл	0,05 $\pm$ 0,1	0,003 $\pm$ 0,007	0,06
ГИБВ в инфратенториальных отделах, мл	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1
Суммарная ГИБВ, мл	0,31 $\pm$ 0,34	1,2 $\pm$ 1,4	0,06
Шкала Scheltens, баллы	5,1 $\pm$ 4,7	3,36 $\pm$ 3,32	0,15
Шкала ЦМА, баллы	1,13 $\pm$ 0,64	1,0 $\pm$ 0,55	0,27

$p < 0,05$), теста зрительной ретенции Бентона ($r_s = -0,41$, $p < 0,05$), теста символично-числового кодирования ($r_s = -0,39$, $p < 0,05$) и положительная корреляционная связь с временем выполнения ТМТ-В ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$). Эти данные согласуются с результатами сравнения средних величин исследуемых показателей основной и контрольной групп.

Среди нейровизуализационных показателей выявлена положительная корреляционная связь объема перивентрикулярно расположенной ГИБВ с PLMI ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$) и PI ($r_s = 0,35$, $p < 0,05$), а также общего объема ГИБВ с PLMI ($r_s = 0,38$, $p < 0,05$) и PI ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$). Данные результаты позволяют ожидать по мере увеличения размера выборки появления статистических различий между группами по исследуемым МР-характеристикам, которых на данном этапе не наблюдается. Кроме того, корреляция PI с основными исследуемыми параметрами наравне с PLMI косвенно подтверждает взгляд на данный показатель как лучшую и более стабильную характеристику синдрома ПДК [24, 25].

Заключение

Представленные нами данные одномоментного исследования, оценивающего выраженность нейровизуализационных и клинических проявлений ЦМА в зависимости от наличия синдрома ПДК, можно рассматривать как результаты пилотного исследования в рамках работы, оценивающей возможность использовать ПДК в качестве предиктора более быстрого прогрессирования клинических и нейровизуализационных проявлений ЦМА. Проведенное исследование выявило статистически значимые ассоциации характеристик ПДК с наличием КН по дизрегуляторному типу, что характерно для пациентов с ЦМА, а также с объемом ГИБВ, в том числе расположенного в чувстви-

тельных к поражению малых сосудов головного мозга областях — перивентрикулярно. Ожидается, что при увеличении числа участников исследования различия между группами будут более значимыми. В проведенном ранее исследовании М. Kang и соавт. [26] удалось подтвердить влияние ПДК на степень выраженности изменений белого вещества без уточнения зонального распределения этой патологии и характера КН.

В рамках продолжения работы нами будет проводиться дальнейшее включение больных с целью проведения одномоментного анализа и дальнейшее наблюдение уже включенных в исследование лиц с целью повторной оценки когнитивного статуса и выполнения МРТ головного мозга в динамике, что позволит исследовать различия в течении ЦМА в двух группах и оценить роль ПДК как предиктора прогрессирования ЦМА.

Исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, к ним относится малый объем выборки на данном (пилотном) этапе исследования. Кроме того, использование актиграфии вместо «золотого стандарта» — ночной полисомнографии не позволяет исследовать феномен ПДК в полном объеме, а именно оценивать связь движения с электроэнцефалографическими активациями, дыхательными событиями, а также не позволяет сопоставлять записи с обеих конечностей, что может приводить к переоценке количества движений [27].

Работа поддержана грантом Германской службы академических обменов (Deutscher Akademischer Austauschdienst — DAAD), N91775226.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Banerjee G, Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Novel imaging techniques in cerebral small vessel diseases and vascular cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):926-938. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2015.12.010>
- Culebras A. Sleep, stroke and poststroke. *Neurol Clin*. 2012;30(4):1275-1284. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.017>
- Mims KN, Kirsch D. Sleep and Stroke. *Sleep Med Clin*. 2016;11(1):39-51. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.009>
- Koo BB, Sillau S, Dean DA, et al. Periodic Limb Movements During Sleep and Prevalent Hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2015;65(1):70-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04193>
- May AM, Blackwell T, Stone KL, et al. Longitudinal relationships of periodic limb movements during sleep and incident atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2016;25:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.009>
- Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):447-451. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.037>
- Barone DA, Ebben MR, DeGrazia M, et al. Heart rate variability in restless legs syndrome and periodic limb movements of Sleep. *Sleep Science*. 2017;10(2):80-86. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170015>
- Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The Significance of the Sympathetic Nervous System in the Pathophysiology of Periodic Leg Movements in Sleep. *Sleep*. 2007;30(6):755-766. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.755>
- Pennestri MH, Montplaisir J, Fradette L, et al. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects. *Sleep Med*. 2013;14(6):555-561. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.005>
- Sasai T, Matsuura M, Inoue Y. Change in heart rate variability precedes the occurrence of periodic leg movements during sleep: an observational study. *BMC Neurology*. 2013;13:139. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-139>
- Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, et al. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clin Neurophysiol*. 2005;116(5):1096-1104. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.12.018>
- Sforza E, Roche F, Pichot V. Determinants of Nocturnal Cardiovascular Variability and Heart Rate Arousal Response in Restless Legs Syndrome (RLS)/Periodic Limb Movements (PLMS). *J Clin Med*. 2019;8(10):1619. <https://doi.org/10.3390/jcm8101619>
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
- Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):6-25. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172>
- Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*. 1995;10(5):634-642. <https://doi.org/10.1002/mds.870100517>

16. Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep*. 1993;16(8):748-759.
17. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*. 2016;10:30. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
18. Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114(1):7-12. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90041-V](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90041-V)
19. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83(14):1228-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
20. Hornyak M, Riemann D, Voderholzer U. Do periodic leg movements influence patients' perception of sleep quality? *Sleep Med*. 2004;5(6):597-600. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.07.008>
21. Mahowald MW. Periodic limb movements are NOT associated with disturbed sleep. *Con J Clin Sleep Med*. 2007;3(1):15-17.
22. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, et al. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord*. 2005;20(9):1127-1132. <https://doi.org/10.1002/mds.20506>
23. Högl B. Periodic limb movements are associated with disturbed sleep. *Pro J Clin Sleep Med*. 2007;3(1):12-14.
24. Ferri R, Zucconi M, Manconi M, et al. New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep*. 2006;29(6):759-769.
25. Ferri R, Fulda S, Manconi M, et al. Night-to-night variability of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: comparison between the periodicity index and the PLMS index. *Sleep Med*. 2013;14(3):293-296. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.014>
26. Kang MK, Koo DL, Shin JH, et al. Association between periodic limb movements during sleep and cerebral small vessel disease. *Sleep Med*. 2018;51:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.06.018>
27. Plante DT. Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014;18(5):425-434. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.02.004>

Поступила 19.02.2021

Received 19.02.2021

Принята к печати 26.02.2021

Accepted 26.02.2021

Субъективные нарушения сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом на фоне хронической болезни почек С5д стадии

© И.А. ФИЛЬЧЕНКО¹, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА², Н.М. ТЕРЕШЕНКО³, А.Н. ЦЕД³, Ю.В. СВИРЯЕВ^{1, 2}

¹ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнительная оценка субъективных нарушений сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом на фоне хронической болезни почек (ХБП) 5-й стадии, получающих гемодиализ (ХБП С5д), и у пациентов с остеоартрозом без ХБП, а также уточнение взаимосвязей субъективных характеристик сна с показателями тревоги и депрессии, боли, общего здоровья и с лабораторными показателями в данных когортах.

Материал и методы. В пилотном исследовании типа случай—контроль приняли участие пациенты с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии с ХБП С5д ($n=19$) и без ХБП ($n=19$) в возрасте 18—85 лет. Пациентам были проведены консультации травматолога и терапевта с антропометрией и выполнением клинического и биохимического анализов крови. Оценка субъективных нарушений сна и бодрствования осуществлялась с использованием Питтсбургского опросника индекса качества сна (PSQI), Эпвортской шкалы сонливости (ESS), шкалы выраженности усталости (FSS), шкалы выраженности инсомнии (ISI), диагностических критериев синдрома беспокойных ног (СБН), Берлинского опросника, оценка тревоги и депрессии — по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТА) и по шкале депрессии Бека, оценка ощущения здоровья и интенсивности болевого синдрома при остеоартрозе — по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ).

Результаты. У пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д по сравнению с пациентами с остеоартрозом без ХБП выявлено более низкое количество баллов по ВАШ общего здоровья (50,00 (40,00—75,00) и 80,00 (70,00—80,00), $p=0,014$), более высокое количество баллов по PSQI (12,0 (8,5—14,5) и 8,0 (6,0—11,0), $p=0,046$), более высокая частота СБН (59 и 16,8%, $p=0,017$) при более низком уровне тревоги по ГШТА (0,0 (0,0—3,0) и 3,0 (2,0—5,5) балла, $p=0,025$). По данным корреляционно-регрессионного анализа была выявлена взаимосвязь количества баллов по PSQI с количеством баллов по ВАШ общего здоровья ($b=-1,7$, $p=0,002$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д), а также взаимосвязи нарушений сна с рядом лабораторных показателей (количество баллов по PSQI с уровнем креатинина, количество баллов по FSS с количеством эозинофилов, СБН с уровнем креатинина, мочевины и калия).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте нарушений сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом, имеющих сложный патогенез и требующих особого внимания у пациентов с сопутствующей ХБП 5-й стадии.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, остеоартроз, нарушения сна, нарушения сна и бодрствования, качество жизни, тревога, депрессия, боль.

Информация об авторах:

Фильченко И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9486-1017>

Коростовцева Л.С. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Терешенко Н.М. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Цед А.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8392-5380>

Свириев Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Автор, ответственный за переписку: Коростовцева Людмила Сергеевна — e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru

Как цитировать:

Фильченко И.А., Коростовцева Л.С., Терешенко Н.М., Цед А.Н., Свириев Ю.В. Субъективные нарушения сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом на фоне хронической болезни почек С5д стадии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):80—91. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104280>

Self-reported sleep and wake disorders in patients with osteoarthritis and end-stage renal disease

© I.A. FILCHENKO¹, L.S. KOROSTOVSEVA², N.M. TERESHCHENKO³, A.N. TSED³, YU.V. SVIRYAEV^{1, 2}

¹Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of RAS, St. Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. This study aimed to assess subjective sleep and wake disorders (SWD) in patients with osteoarthritis and comorbid end-stage renal disease (ESRD) receiving hemodialysis (ESRD-HD) compared to patients with osteoarthritis and without chronic kid-

ney disease (CKD) as well as to clarify of the association of subjective sleep characteristics with the levels of anxiety and depression and pain, general health score and laboratory parameters in these cohorts.

Material and methods. This pilot case-control study included the patients with stage III hip osteoarthritis with ESRD-HD ($n=19$) and without CKD ($n=19$) aged 18–85 years. The patients received the consultations of orthopedic surgeon and internal medicine specialist with anthropometry and clinical and biochemical blood tests. Subjective SWD were assessed with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS), Insomnia Severity Index (ISI), diagnostic criteria for restless legs syndrome (RLS) and Berlin questionnaire. Anxiety and depression were assessed with Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Beck Depression Inventory (BDI). Subjective general health and osteoarthritis-related pain were assessed with visual analog scales (VAS).

Results. Compared to the patients with osteoarthritis and without CKD, the patients with osteoarthritis and ESRD-HD had a lower VAS score for general health (50.00 (40.00–75.00) points and 80.00 (70.00–80.00) points, $p=0.014$), a higher PSQI (12.0 (8.5–14.5) points and 8.0 (6.0–11.0) points, $p=0.046$), a higher incidence of RLS (59% and 16.8%, $p=0.017$) and a lower level of anxiety according to HADS (0.0 (0.0–3.0) points and 3.0 (2.0–5.5) points, $p=0.025$). The correlation and regression analysis showed the association of PSQI score with VAS score for general health ($b=-1.7$ points, $p=0.002$ with adjustment for age, sex and ESRD-HD), as well as the association of SWD with laboratory markers (PSQI score with creatinine level, FSS with eosinophil count, RLS with creatinine, urea and potassium levels).

Conclusion. The results of our study demonstrated the high incidence of SWD in patients with osteoarthritis. These SWD have complex pathogenesis and require specific approach in patients with osteoarthritis and ESRD-HD.

Keywords: chronic kidney disease, end-stage renal disease, osteoarthritis, sleep disorders, sleep-wake disorders, quality of life, anxiety, depression, pain.

Information about the authors:

Filchenko I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9486-1017>

Korostovtseva L.S. — <https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Tereshchenko N.M. — <https://orcid.org/0000-0001-9594-8926>

Tsed A.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8392-5380>

Sviryaev Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Corresponding author: Korostovtseva L.S. — e-mail: lyudmila_korosto@mail.ru

To cite this article:

Filchenko IA, Korostovtseva LS, Tereshchenko NM, Tsed AN, Sviryaev YuV. Self-reported sleep and wake disorders in patients with osteoarthritis and end-stage renal disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):80–91. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104280>

Согласно данным литературы 7–15% населения страдают хронической болезнью почек (ХБП), характеризующейся сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), протеинурией и структурным повреждением почек [1, 2]. Среди основных этиопатогенетических факторов ХБП выделяют сахарный диабет (СД), атеросклероз, артериальную гипертензию (АГ), токсическое и иммунокомплексное повреждение [3]. В свою очередь протеинурия, АГ, нарушение толерантности к глюкозе и генетические факторы способствуют прогрессии ХБП в терминальную 5-ю стадию (ХБП С5) [3], по разным оценкам, у 1–2% пациентов с ХБП или у 0,02% общей популяции [4, 5].

Наличие ХБП С5 ассоциировано с повышенной смертностью и заболеваемостью по сравнению с общей популяцией [6, 7]. Упомянутые факторы развития ХБП С5 объясняют широкую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, СД и других метаболических нарушений у пациентов с ХБП С5 [6], для них характерна высокая частота осложнений, и они могут приводить к поражению нервной системы. Уремия, как и другие прогрессирующие нарушения метаболических процессов, также негативно влияет на нервную систему. В целом поражение нервной системы при ХБП проявляется в виде когнитивных нарушений, периферической невропатии с поражением вегетативных волокон, тревожного и депрессивного расстройств [8, 9]. Более того, при ХБП С5 заместительная почечная терапия может усугублять существующие сердечно-сосудистые заболевания и напрямую оказывать влияние на нервную систему. В частности, хронический почечный гемодиализ, являющийся наиболее

распространенным способом заместительной почечной терапии при ХБП С5 (ХБП С5д) [10], ассоциирован с диализной деменцией, мозжечковой атаксией, ухудшением течения цереброваскулярной болезни, энцефалопатией Вернике, внутричерепной гипертензией и невропатией [11].

Нарушения сна и бодрствования наблюдаются у 80–95% пациентов с ХБП С5д [12, 13], из которых у 35% пациентов отмечается сочетание по меньшей мере двух вариантов нарушений сна [14]. В структуре нарушений сна и бодрствования у пациентов с терминальной почечной недостаточностью отмечаются низкое качество сна (53–74%), инсомния (50–75%), синдром беспокойных ног (СБН; 13–55%), синдром периодических движений нижних конечностей, нарушения дыхания во сне (НДС; 24–49%), избыточная дневная сонливость (ИДС; 12–21%) и часто сопровождающая нарушения сна усталость (83%) [12–24]. Также нарушения сна и бодрствования у пациентов с ХБП С5д могут быть обусловлены метаболическими и эндокринологическими нарушениями. У пациентов с ХБП С5д описана взаимосвязь качества сна с уровнем гемоглобина [21], ИДС с уровнем креатинина крови, тиреотропного и паратиреоидного гормонов [13]; инсомнии с анемией [25–28], уровнем С-реактивного белка и кальция [14, 29]; СБН с уровнем паратиреоидного гормона, кальция и фосфора [26, 30, 31]. Привычка спать во время гемодиализа в дневное время может являться фактором риска развития циркадианных нарушений [18], тогда как наличие симптомов депрессии может вносить вклад в ухудшение общего качества сна у пациентов с ХБП С5д [28].

ХБП С5д характеризуется высокой частотой минерально-костных нарушений, обусловленных изменениями в метаболизме минералов, паратиреоидного гормона и витамина D за счет повреждения почек и влияния заместительной почечной терапии [32]. К минерально-костным нарушениям при ХБП С5д можно отнести уремическую остеодистрофию, костно-фиброзный остеоит, амилоидную костную болезнь [33, 34]. Они могут способствовать развитию таких распространенных клинических симптомов у пациентов с ХБП С5д, как патологические переломы костей (у 5,6% пациентов с ХБП С5д по сравнению с 0,07–0,22% общей популяции), артралгии (у 37% пациентов с ХБП С5д) и эрозивный артрит (до 20% пациентов с ХБП С5д) [35–38]. Наличие ХБП являетсяотячающим фактором в течении заболеваний костей и суставов, приводя к более высокому уровню боли и снижению ответу на медикаментозную и хирургическую терапию [39]. В свою очередь боль, тревога и депрессия при заболеваниях опорно-двигательной системы могут негативно влиять на сон и общее самочувствие [40, 41]. Однако в литературе представлено недостаточно данных относительно нарушений сна у пациентов с ХБП С5д и заболеваниями костей.

Цель работы — сравнительная оценка субъективных нарушений сна и бодрствования у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д и пациентов с остеоартрозом без ХБП, а также уточнение взаимосвязей субъективных характеристик сна с показателями тревоги и депрессии, боли, общего здоровья и с лабораторными показателями в данных когортах.

Материал и методы

Дизайн исследования

В данное пилотное кросс-секционное исследование типа случай—контроль входили две группы пациентов с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии, которые проходили лечение в ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России в связи с планирующейся операцией тотального эндопротезирования. **Критерии включения:** пациенты в возрасте 18–85 лет, подписавшие письменное информированное согласие на участие в ис-

следовании. **Критерии не включения:** декомпенсированные психические и соматические нарушения, препятствующие заполнению опросников согласно протоколу исследования.

Первая группа состояла из больных с ХБП С5д, получающих гемодиализ >6 мес, тогда как вторая группа — из индивидуально сопоставленных по полу и возрасту пациентов без ХБП (СКФ >60 мл/мин/м² и отсутствие других признаков повреждения почек по данным лабораторных исследований [42]).

Общая характеристика популяции

Обследованы 38 пациентов (22 женщины и 16 мужчин; средний возраст 53,5 (46,0–63,9) года) с остеоартрозом тазобедренного сустава III стадии, которые составляли две группы в зависимости от наличия ХБП С5д стадии: 19 — с ХБП С5д стадии (11 женщин и 8 мужчин; средний возраст 53,3 (46,3–61,0) года) и 19 — без ХБП С5д стадии (11 женщин и 8 мужчин; средний возраст 52,4 (46,1–64,4) года).

Средняя длительность заместительной почечной терапии при ХБП С5д составила 8,0 (4,5–15,5) года. К этиологическим факторам ХБП в данной популяции относились морфологически неverified нефритический синдром — 10 (52,6%), диабетическая нефропатия — 2 (10,5%), нефропатия при ревматоидном артрите — 2 (10,5%), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит — 1 (5,3%), вторичный амилоидоз — 1 (5,3%), мочекаменная болезнь с исходом в нефросклероз — 1 (5,3%), вторичный пиелонефрит с исходом в нефросклероз — 1 (5,3%), гипертонивный нефросклероз — 1 (5,3%).

Структура сопутствующих заболеваний и состояний в виде категориальных значений в обследованной когорте показана на **рис. 1**. Пациенты с ХБП С5д по сравнению с пациентами из контрольной группы имели более низкую частоту ожирения — 21,1 и 57,9% соответственно ($p=0,046$) и более низкий индекс массы тела (ИМТ) — 26,6 (21,3–29,2 кг/м² и 31,6 (25,7–36,1) кг/м² соответственно ($p=0,016$). Только в группе пациентов с ХБП С5д в отличие от пациентов без ХБП зарегистрированы вирусные гепатиты В и/или С — 26,3% ($p=0,046$). Не было обнаружено значимых различий в частоте гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), ранее произошедших сердеч-

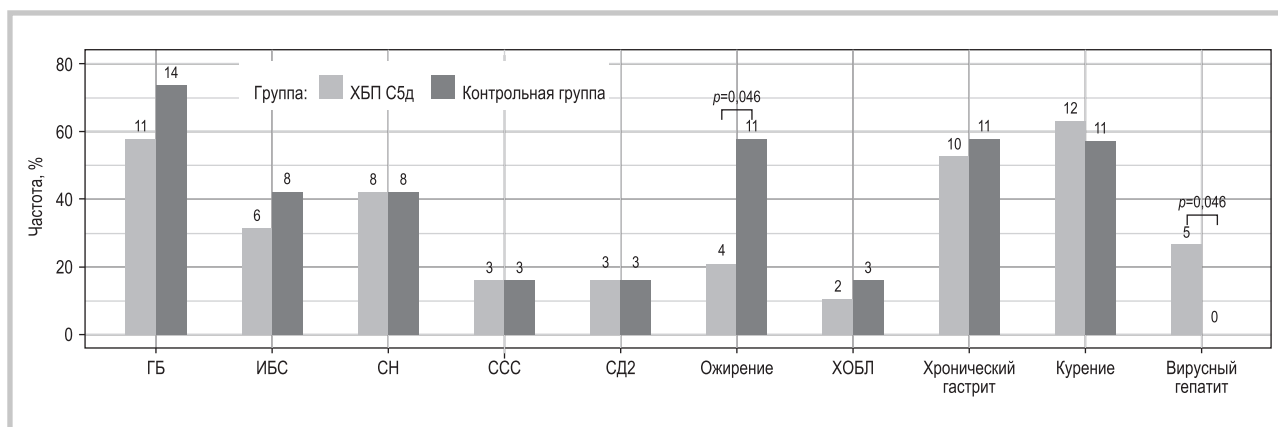


Рис. 1. Структура сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с ХБП С5д (n=19) и без ХБП (n=19).

Цифры над столбцами — число пациентов. Отмечены только значимые различия ($p < 0,05$) по данным точного теста Фишера.

Fig. 1. Comorbidities in patients with EDRD-HD (n=19) and without CKD (n=19).

Digits above the bars represents the number of patients. Only significant differences are shown ($p < 0,05$, exact Fisher-test).

но-сосудистых событий (ССС), СД 2-го типа, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического гастрита и курения.

Данные клинического обследования

Всем пациентам в рамках рутинного клинического предоперационного обследования были проведены консультации травматолога и терапевта, выполнено общеклиническое обследование, включающее антропометрию (рост, масса тела, расчет, ИМТ) и клинический и биохимический анализы крови (количество эритроцитов, уровня гемоглобина, количество тромбоцитов, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, скорость оседания эритроцитов, уровень общего белка, С-реактивного белка, фибриногена, амилазы, кальция, натрия, калия, глюкозы, общего холестерина, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы у всех пациентов; дополнительно уровня витамина D, паратиреоидного гормона и фосфора только у пациентов с ХБП С5д). Кроме того, на основании актуальной медицинской документации регистрировалась информация о сопутствующих заболеваниях и состояниях (ГБ, ИБС, СН, СССР (острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда), СД 2-го типа, ХОБЛ, хронический гастрит, ожирение, вирусный гепатит В и/или С, курение).

Оценка субъективных характеристик сна проводилась при помощи валидированных опросников. Был использован Питтсбургский опросник индекса качества сна (PSQI) для оценки качества сна (низкое качество сна определяли при количестве баллов >5 [43]), Эпвортская шкала сонливости (ESS) для оценки ИДС (ИДС определяли при количестве баллов >10 [44]), шкала выраженности усталости (усталость определяли при количестве баллов ≥ 4 [45]), шкала выраженности инсомнии (инсомнию определяли при количестве баллов ≥ 4 [46]), диагностические критерии Международной группы по изучению СБН 2012 (International Restless Leg Syndrome Study Group Diagnostic Criteria 2012 [47]) для диагностики СБН и Берлинский опросник для оценки риска обструктивного апноэ во сне (ОАС) с разделением на высокий и низкий риск [48].

Также проводились оценка субъективного ощущения здоровья за предшествующий месяц с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) общего здоровья (горизонтальная шкала 0—100 баллов) и оценка интенсивности болевого синдрома, связанного с остеоартрозом, за предшествующую неделю с использованием ВАШ боли (горизонтальная шкала 0—10 баллов) [49, 50].

Кроме того, оценивалось наличие тревожно-депрессивных расстройств по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД) и отдельно по ее подшкалам: проводилась оценка тревоги по ГШТД (нормальное значение менее 8 баллов) и депрессии по шкале ГШТД и по шкале депрессии Бека (депрессию определяли при 8 и более баллах по шкале депрессии ГШТД или при 14 и более баллов по шкале депрессии Бека) [51].

Статистическая обработка

Статистическую обработку выполняли с помощью программы R Statistical Software 4.0.1 (cran.r-project.org/) и дополнительных пакетов ggplot2, ggsignif, lme4, jtools, tableone и psych. Импутация пропущенных значений не выполнялась.

После анализа типа распределения выполняли логарифмическую трансформацию некоторых переменных (ко-

личество баллов по шкале PSQI, по шкале ГШТД, по шкале депрессии Бека). Значения, полученные при логарифмической трансформации, использовали в качестве зависимых переменных при соответствующем регрессионном анализе.

Различия между группами пациентов были изучены с использованием непараметрических тестов Вилкоксона для непрерывных переменных и точного теста Фишера для категориальных переменных.

Взаимосвязи ХБП С5д в качестве независимой переменной с исследуемыми показателями в качестве зависимых переменных (характеристики сна, ощущения здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторные показатели) с учетом возраста и пола были изучены с использованием множественной линейной регрессии для непрерывных переменных (остальные исследуемые переменные) и логистической регрессии (наличие СБН и высокого риска ОАС) для категориальных переменных. Регрессионный анализ с одновременным использованием СБН и группы пациентов в зависимости от наличия ХБП в качестве независимых переменных не был проведен ввиду наличия всего 3 пациентов с СБН в группе пациентов без ХБП (см. ниже).

Взаимосвязи между исследуемыми показателями (характеристики сна, ощущения здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторные показатели) были изучены с использованием линейной и логистической множественной регрессии. Данные представлены в виде отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (ДИ). Также был использован метод простых и частных корреляций и непараметрического теста Вилкоксона.

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Различия расценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнение субъективных характеристик сна, ощущения здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторных показателей у пациентов с ХБП С5д и пациентов из контрольной группы

Изучены субъективные характеристики сна, общего здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторные показатели у пациентов с ХБП С5д в сравнении с пациентами из контрольной группы. Абсолютные и относительные числовые значения изучаемых параметров и уровень значимости различий между группами приведены в **таблице**.

У всех пациентов, принимающих участие в исследовании, отмечалось низкое качество сна, однако у пациентов с ХБП С5д отмечалось худшее качество сна по PSQI по сравнению с пациентами из контрольной группы. В структуре субъективных нарушений сна превалировала ИДС, одинаково часто встречающаяся у пациентов с ХБП С5д и в контрольной группе. У пациентов с ХБП С5д обнаружена более высокая частота СБН по сравнению с пациентами из контрольной группы. У пациентов с ХБП С5д отмечался более низкий риск ОАС по сравнению с пациентами из контрольной группы, однако различия не были статистически значимыми. Также не было обнаружено значимых различий в выраженности инсомнии и усталости между пациентами с ХБП С5д и пациентами из контрольной группы.

Субъективные характеристики сна, ощущения здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторные показатели у пациентов с ХБП C5d и у пациентов из контрольной группы

Subjective sleep characteristics, perception of general health, anxiety and depression, pain and blood markers in patients with chronic kidney disease 5 and control group. The continuous data is presented as mean and interquartile range

Характеристика	ХБП C5d (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
PSQI, балл	12,00 (8,50—14,50)	8,00 (6,00—11,00)	0,046*
Низкое качество сна, %	19 (100,0)	19 (100,0)	
ESS, балл	16,00 (13,00—17,00)	13,00 (12,00—15,50)	0,154
ИДС, %	17 (89,5)	16 (84,2)	1
СБН, %	11 (58,9)	3 (16,8)	0,017*
Шкала выраженности усталости, балл	4,33 (3,83—5,78)	3,78 (3,11—4,61)	0,179
Усталость, %	13 (68,4)	9 (47,4)	0,324
Высокий риск ОАС, %	3 (15,8)	9 (47,4)	0,078
Шкала выраженности инсомнии, балл	5,00 (1,00—9,00)	5,00 (2,00—9,50)	0,769
Инсомния, %	9 (47,4)	6 (31,6)	0,507
ВАШ общего здоровья, балл	50,00 (40,00—75,00)	80,00 (70,00—80,00)	0,014*
ВАШ боли, балл	6,00 (4,00—8,00)	6,00 (4,00—8,00)	0,599
Шкала тревоги ГШТД, балл	0,00 (0,00—3,00)	3,00 (2,00—5,50)	0,025*
Тревога по ГШТД	1 (5,3)	2 (10,5)	1
Шкала депрессии ГШТД, балл	2,00 (2,00—5,00)	4,00 (2,50—6,00)	0,100
Депрессия по ГШТД	2 (10,5)	5 (26,3)	0,403
Шкала депрессии Бека, балл	0,00 (0,00—6,50)	7,00 (0,50—15,50)	0,052
Депрессия по шкале Бека	3 (15,8)	7 (36,8)	0,269
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,00 (3,70—4,25)	4,60 (4,50—5,05)	<0,001*
Гемоглобин, г/л	121,00 (106,00—127,00)	140,00 (129,00—151,00)	<0,001*
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	224,00 (188,00—252,00)	285,00 (228,50—316,00)	0,042*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,00 (5,00—8,00)	6,91 (5,38—8,10)	0,321
Незрелые гранулоциты, 10 ⁹ /л	0,01 (0,01—0,04)	0,02 (0,01—0,03)	0,733
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,61 (2,48—4,93)	3,97 (2,98—4,45)	0,683
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,50 (1,35—1,80)	2,10 (1,75—2,90)	0,003*
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,61 (0,41—0,76)	0,54 (0,49—0,67)	0,815
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,03 (0,02—0,06)	0,04 (0,02—0,05)	0,846
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,17 (0,11—0,32)	0,23 (0,18—0,28)	0,589
Незрелые гранулоциты, %	0,25 (0,20—0,50)	0,20 (0,20—0,30)	0,444
Нейтрофилы, %	59,50 (51,60—62,75)	52,90 (50,20—59,60)	0,261
Лимфоциты, %	27,80 (20,30—34,70)	32,80 (28,75—36,95)	0,093
Моноциты, %	8,60 (7,55—12,50)	8,10 (7,30—9,85)	0,214
Базофилы, %	0,60 (0,35—0,85)	0,40 (0,35—0,75)	0,556
Эозинофилы, %	3,10 (2,25—3,95)	3,00 (2,10—4,65)	0,930
Скорость оседания эритроцитов, мм	22,00 (13,50—35,00)	8,00 (5,00—24,00)	0,035*
Общий белок, г/л	68,50 (65,00—74,75)	68,00 (67,00—73,00)	0,542
С-реактивный белок, мг/л	3,30 (2,75—24,70)	6,00 (4,50—10,67)	0,311
Фибриноген, г/л	3,60 (3,20—4,45)	3,25 (2,58—3,77)	0,075
Амилаза, ед./л	81,00 (46,00—119,00)	49,50 (40,00—61,50)	0,031*
Кальций, ммоль/л	2,19 (2,13—2,40)	2,38 (2,28—2,42)	0,055
Натрий, ммоль/л	139,00 (137,15—140,40)	141,00 (140,35—142,00)	0,003*
Калий, ммоль/л	5,50 (5,20—6,00)	4,30 (4,00—4,70)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,50 (4,05—4,85)	5,20 (4,91—6,08)	0,004*
Общий холестерин, ммоль/л	4,81 (4,32—5,60)	4,80 (3,80—5,80)	0,950
Мочевина, ммоль/л	17,80 (14,50—19,25)	4,60 (4,35—5,75)	<0,001*
Креатинин, ммоль/л	0,77 (0,59—0,84)	0,07 (0,06—0,08)	<0,001*
Общий билирубин, мкмоль/л	9,50 (7,40—10,30)	12,50 (8,30—18,35)	0,031*
Аланинаминотрансфераза, ед./л	16,00 (11,00—22,85)	16,00 (13,00—26,50)	0,569
Аспаратаминотрансфераза, ед./л	17,00 (13,50—24,00)	20,00 (17,00—27,50)	0,578

Примечание. Уровень значимости — * $p < 0,05$. ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ОАС — обструктивное апноэ сна, ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии. Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и межквартильного размаха

Note. * — $p < 0.05$. VAS — visual analogue scale, OSA — obstructive sleep apnea, HADS — Hospital anxiety and depression scale, BDI — Beck Depression Inventory, RBC — red blood cells, WBC — white blood cells, UI — international units. The categorical data presented as count and percentage to total

Пациенты с ХБП С5д по сравнению с пациентами контрольной группы дали более низкую субъективную оценку ощущения здоровья.

Не было обнаружено значимых различий в уровне интенсивности болевого синдрома, связанного с остеоартрозом, у пациентов с ХБП С5д и пациентов из контрольной группы.

Пациенты с ХБП С5д имели более низкий уровень тревоги по сравнению с пациентами из контрольной группы. Хотя у пациентов с ХБП С5д был отмечен более низкий уровень депрессии по шкале Бека по сравнению с пациентами из контрольной группы, эти различия не являлись значимыми.

Были обнаружены различия в уровне лабораторных показателей у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д по сравнению с пациентами с остеоартрозом без ХБП, свидетельствующие об анемии, более выраженной воспалительной реакции, метаболических и электролитных нарушениях у пациентов с ХБП С5д.

Взаимосвязь ХБП С5д с показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и базовыми лабораторными показателями

По данным многофакторного регрессионного анализа с учетом пола и возраста, установлена взаимосвязь ХБП С5д в качестве независимой переменной с СБН (OR 2,06 [0,58—3,81] 95% ДИ, $p=0,010$), более низким риском ОАС (OR -1,761 [-3,607—(-0,199)] 95% ДИ, $p=0,038$) и количеством баллов по ВАШ общего здоровья ($b=-16,58$ баллов, $p=0,001$) в качестве зависимых переменных (рис. 2). Помимо общеизвестных взаимосвязей ХБП С5д с мочевиной ($b=11,93$ ммоль/л, $p<0,001$) и креатинином ($b=0,65$ ммоль/л, $p<0,001$), обнаружены взаимосвязи ХБП С5д с уровнем следующих лабораторных показателей (см. рис. 2): эритроцитов ($b=-0,76 \cdot 10^{12}/л$, $p<0,001$), гемоглобина ($b=-22,16$ г/л, $p<0,001$), лимфоцитов ($b=-0,63 \cdot 10^9/л$, $p<0,001$), амилазы ($b=32,45$ Ед/л, $p=0,005$), калия ($b=1,20$ ммоль/л, $p<0,001$), натрия ($b=-2,50$ ммоль/л, $p<0,001$), общего билирубина ($b=-5,95$ мкмоль/л, $p=0,01$).

Взаимосвязь между показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями

По данным регрессионного анализа, установлена взаимосвязь качества сна (зависимая переменная) с СБН (независимая переменная) с учетом возраста и пола ($b=0,36$, $p=0,015$), что согласовывалось с более низким качеством сна у пациентов с СБН (12,43 (10,15—15,25)) по сравнению с пациентами без СБН (11,00 (6,00—11,00), $p=0,040$), что отображено на рис. 3, а. Однако не обнаружено значимых различий между уровнем качества сна ((11,91 (8,50—14,50)) у пациентов с ХБП С5д и СБН и пациентов с ХБП С5д без СБН (11,75 (8,75—13,75), $p=0,868$).

Кроме того, при проведении регрессионного анализа обнаружена взаимосвязь качества сна (зависимая переменная) с уровнем креатинина (независимая переменная): $b=0,36$, $p=0,015$ с учетом возраста и пола и $b=1,07$, $p=0,012$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д. Данная взаимосвязь также наблюдалась при проведении простого корреляционного анализа ($r=0,48$, $p=0,003$) и корреляционно-анализа методом частных корреляций с учетом наличия ХБП ($r=0,34$, $p=0,039$; рис. 3, а).

По данным регрессионного анализа установлена взаимосвязь выраженности ИДС (зависимая переменная)

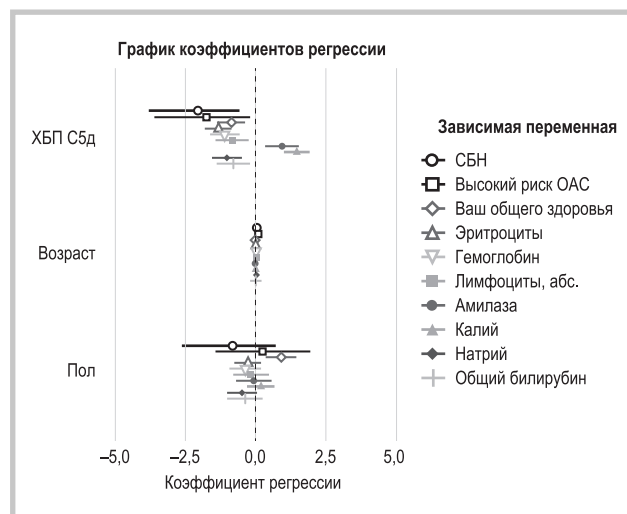


Рис. 2. График коэффициентов множественной регрессии, отображающий взаимосвязи ХБП С5д с учетом пола и возраста в качестве независимых переменных с изучаемыми показателями в качестве зависимых переменных.

Показаны только регрессионные модели, в которых ХБП С5д значимо взаимосвязана с изучаемым показателем. Непрерывные переменные (ВАШ общего здоровья, эритроциты, гемоглобин, абсолютное количество лимфоцитов, амилаза, калий, натрий, общий билирубин) представлены в виде z-оценок для сравнительной оценки силы взаимосвязей.

Fig. 2. Multiple regression coefficient plot depicting the associations between ESRD-HD as independent variable with the investigated parameters as dependent variables adjusted for sex and age.

Only models with significant associations between chronic kidney disease and other parameters are shown. Continuous variables (VAS for general health, RBC count, hemoglobin, WBC count, amylase, potassium, sodium, total bilirubin, urea) are shown as z-values for the relative estimation of the association strength.

с СБН (независимая переменная) с учетом возраста и пола ($b=3,56$, $p=0,023$), что согласовывалось с более высокой ИДС у пациентов с СБН (16,93 (15,00—19,25)) по сравнению с пациентами без СБН (13,42 (11,00—16,00), $p=0,005$; рис. 3, б). Обнаружены значимые различия между уровнем ИДС у пациентов с ХБП С5д и СБН — 17,27 (15,50—18,50) балла и пациентов с ХБП С5д без СБН — 13,12 (10,75—16,25) балла ($p=0,042$).

По данным регрессионного анализа установлена взаимосвязь выраженности усталости в качестве зависимой переменной с абсолютным ($b=3,03$ балла, $p=0,017$ с учетом возраста и пола и $b=3,13$ балла, $p=0,012$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д) и относительным ($b=0,18$ баллов, $p=0,016$ с учетом возраста и пола и $b=0,17$ баллов, $p=0,017$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д) количеством эозинофилов в качестве независимой переменной. Взаимосвязь между выраженностью усталости и абсолютным количеством эозинофилов была значимой при проведении корреляционного анализа методом частных корреляций с учетом наличия ХБП ($r=0,34$, $p=0,035$; рис. 3, б).

По данным регрессионного анализа установлена взаимосвязь выраженности инсомнии (зависимая переменная) с количеством баллов по подшкале тревоги ГШТД ($b=0,21$ балла, $p<0,001$ с учетом возраста и пола и $b=0,24$ балла, $p<0,001$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д) и количеством баллов по шкале депрессии Бека ($b=0,05$ балла, $p=0,013$ с учетом возраста и пола и $b=0,06$ балла, $p=0,005$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д). Данная взаимосвязь также наблюдалась при про-

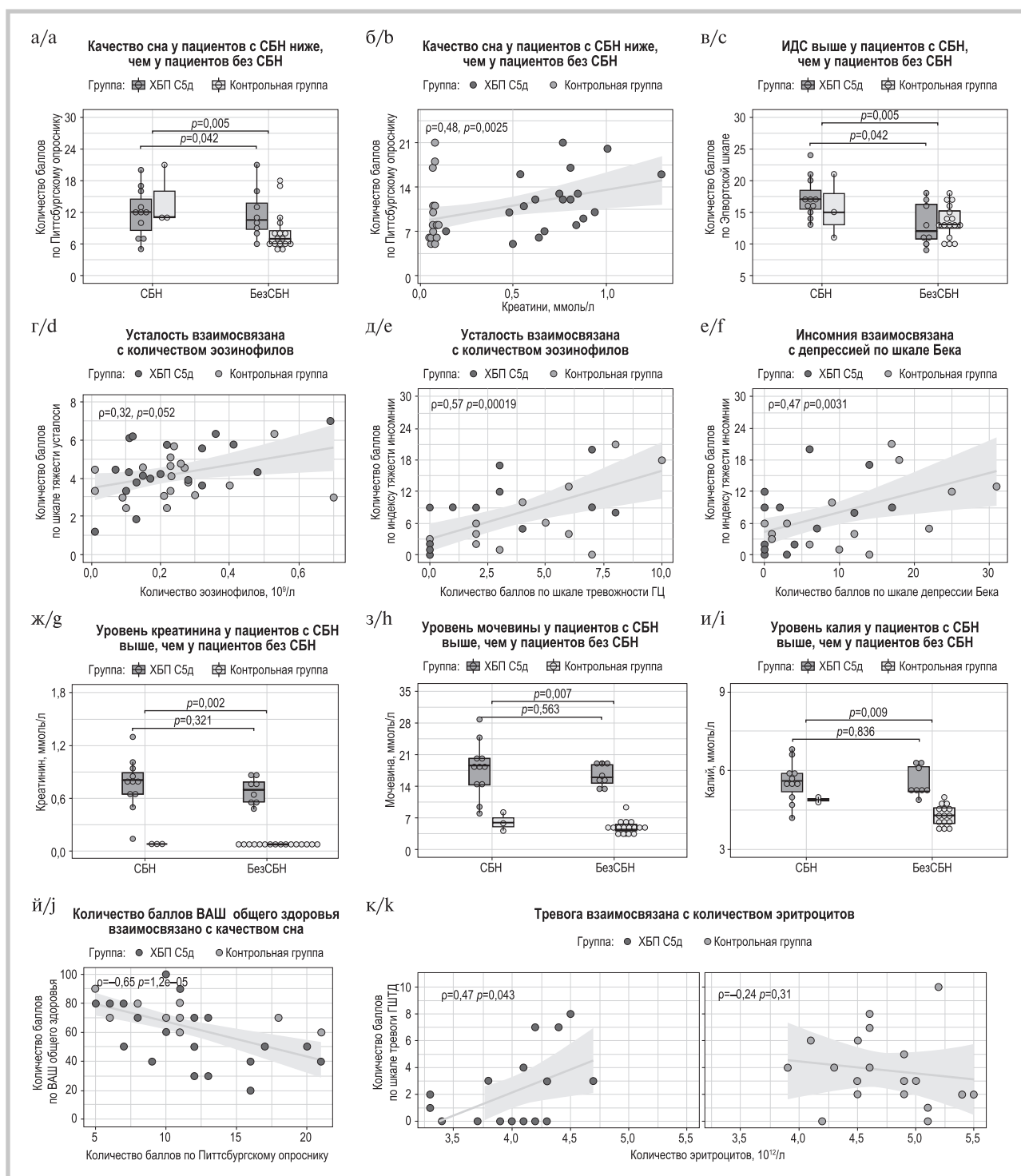


Рис. 3 (а–к). Взаимосвязи между показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями.

а — качество сна у пациентов с СБН ниже, чем у пациентов без СБН; б — качество сна взаимосвязано с уровнем креатинина; в — ИДС выше у пациентов с СБН, чем у пациентов без СБН; г — усталость взаимосвязана с количеством эозинофилов; д — инсомния взаимосвязана с тревогой; е — инсомния взаимосвязана с депрессией по шкале Бека; ж — уровень креатинина у пациентов с СБН выше, чем у пациентов без СБН; з — уровень мочевины у пациентов с СБН выше, чем у пациентов без СБН; и — уровень калия у пациентов с СБН выше, чем у пациентов без СБН; й — субъективная оценка здоровья взаимосвязана с качеством сна; к — тревога взаимосвязана с количеством эритроцитов.

Fig. 3 (a–k). The associations between sleep parameters, anxiety, depression, pain, perception of general health and blood markers.

а — RLS patients have lower sleep quality compared to the patients without RLS; б — sleep quality is associated with creatinine level; в — EDS is higher in RLS patients, compared to patients without RLS; г — FSS is associated with eosinophil count; д — insomnia is associated with anxiety; е — insomnia is associated with depression (BDI); ж — creatinine level is higher in RLS patients compared to patients without RLS; з — urea level is higher in RLS patients compared to patients without RLS; и — potassium level is higher in RLS patients compared to patients without RLS; й — VAS score for general health is associated with sleep quality; к — anxiety is associated with RBC count. ESRD-HD — end-stage renal disease (hemodialysis), RLS — restless leg syndrome, PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS — Epworth Sleepiness Scale, FSS — Fatigue Severity Scale, ISI — Insomnia Severity Index, OSA — obstructive sleep apnea, RBC — red blood cells, VAS — visual analogue scale, HADS — Hospital anxiety and depression scale, BDI — Beck Depression Inventory.

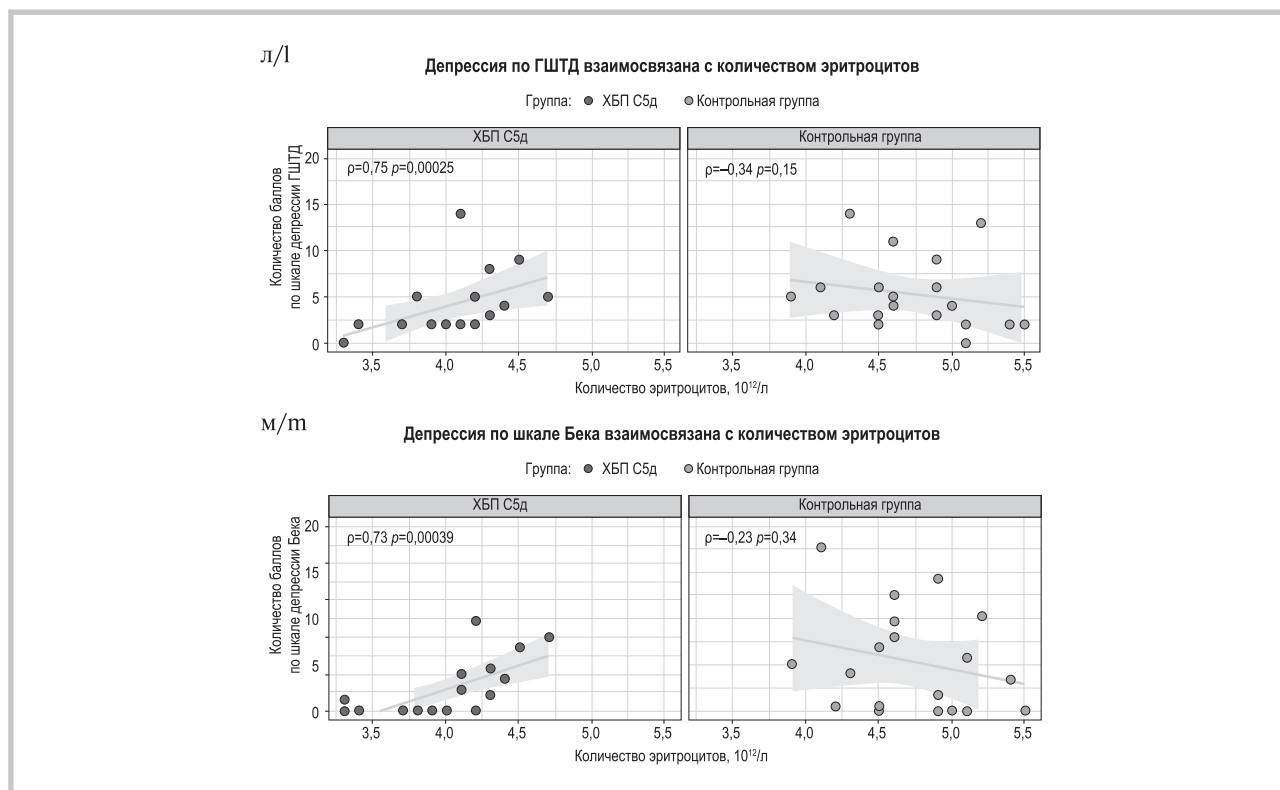


Рис. 3 (л—м). Взаимосвязи между показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями. л — депрессия по ГШТД взаимосвязана с количеством эритроцитов; м — депрессия по шкале Бека взаимосвязана с количеством эритроцитов.

Fig. 3 (l—m). The associations between sleep parameters, anxiety, depression, pain, perception of general health and blood markers. l — depression (HADS) is associated with RBC count; m — depression (BDI) is associated with RBC count.

ESRD-HD — end-stage renal disease (hemodialysis), RLS — restless leg syndrome, PSQI — Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS — Epworth Sleepiness Scale, FSS — Fatigue Severity Scale, ISI — Insomnia Severity Index, OSA — obstructive sleep apnea, RBC — red blood cells, VAS — visual analogue scale, HADS — Hospital anxiety and depression scale, BDI — Beck Depression Inventory.

ведении простого корреляционного анализа ($\rho=0,46$, $b=0,003$) и корреляционного анализа методом частных корреляций с учетом наличия ХБП ($\rho=0,47$, $p=0,003$; рис. 3, е).

По данным регрессионного анализа установлена взаимосвязь СБН (зависимая переменная) с уровнем мочевины (OR 0,14 [0,04—0,27] 95% ДИ, $p=0,015$), креатинина (OR 2,74 [0,76—5,08] 95% ДИ, $p=0,011$) и калия (OR 1,23 [0,28—2,29] 95% ДИ, $p=0,019$) с учетом возраста и пола. Данные взаимосвязи согласовывались с более высоким уровнем креатинина (0,62 (0,23—0,84) ммоль/л у пациентов с СБН и 0,28 (0,07—0,55) ммоль/л у пациентов без СБН, $p=0,002$), мочевины (15,29 (8,57—19,67) ммоль/л у пациентов с СБН и 8,84 (4,40—14,25) ммоль/л у пациентов без СБН, $p=0,007$) и калия (5,47 (5,00—5,90) ммоль/л у пациентов с СБН и 4,74 (4,20—5,20) ммоль/л у пациентов без СБН, $p=0,009$) у пациентов с СБН по сравнению с пациентами без СБН (рис. 3, ж—и). Однако при анализе различий между уровнем указанных показателей у пациентов с ХБП С5д с СБН и без СБН не было обнаружено значимых различий между уровнем креатинина (0,77 (0,65—0,90) ммоль/л у пациентов с ХБП С5д и СБН и 0,68 (0,55—0,79) ммоль/л у пациентов с ХБП С5д без СБН, $p=0,321$), мочевины (17,78 (14,50—20,20) ммоль/л и 16,41 (17,75—18,75) ммоль/л соответственно, $p=0,563$) и калия (5,57 (5,20—5,90) ммоль/л и 5,56 (5,20—6,15) ммоль/л соответственно, $p=0,836$) (рис. 3, ж—и).

По данным корреляционного и регрессионного анализа не было обнаружено взаимосвязи риска ОАС с изучаемыми показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями.

По данным регрессионного анализа установлена взаимосвязь субъективной оценки здоровья (зависимая переменная) с качеством сна по PSQI (независимая переменная) ($b=-2,06$ балла, $p<0,001$ с учетом возраста и пола и $b=-1,66$ балла, $p=0,002$ с учетом возраста, пола и ХБП С5д). Данная взаимосвязь также наблюдалась при проведении простого корреляционного анализа ($\rho=-0,64$, $p<0,001$) и корреляционного анализа методом частных корреляций с учетом наличия ХБП ($\rho=-0,59$, $p<0,001$; рис. 3, й).

По данным регрессионного анализа с учетом возраста и пола установлена взаимосвязь количества баллов подшкалы тревоги ГШТД ($b=1,81$ балла, $p=0,023$), подшкалы депрессии ГШТД ($b=0,58$ балла, $p=0,022$), шкалы депрессии Бека ($b=1,44$ балла, $p<0,001$) в качестве зависимых переменных с количеством эритроцитов. Данные взаимосвязи частично подтвердились при проведении простого корреляционного анализа ($\rho=0,39$, $p=0,014$; $\rho=0,30$, $p=0,066$; $\rho=0,35$, $p=0,027$ соответственно). Тем не менее данная взаимосвязь не была значимой при проведении корреляционного и регрессионного анализа с учетом ХБП С5д. При проведении корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена взаимосвязь количества баллов подшкалы тревоги ГШТД ($\rho=0,47$, $p=0,043$), подшкалы депрессии ГШТД

($p=0,75$, $p<0,01$) и шкалы депрессии Бека ($p=0,73$, $p<0,01$) наблюдалась только у пациентов с ХБП С5д (рис. 3, к—м).

По данным корреляционного и регрессионного анализа не обнаружено взаимосвязи выраженности интенсивности болевого синдрома, связанного с остеоартрозом, с изучаемыми показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями.

Обсуждение

В данном пилотном кросс-секционном исследовании типа случай—контроль были впервые изучены субъективные характеристики сна, общего здоровья, тревоги и депрессии, боли и лабораторные показатели у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д и без ХБП.

Низкое качество сна было выявлено у 100% пациентов как с ХБП С5д, так и без ХБП. Высокая частота низкого качества сна по сравнению с другими исследованиями, показавшими низкое качество сна у 53—74% пациентов с ХБП С5д [20—22], может быть обусловлена наличием сопутствующей соматической патологии, в частности остеоартроза.

Установлена взаимосвязь качества сна по PSQI с субъективной оценкой здоровья, что согласуется с актуальными данными литературы [52, 53]. Выявлены более низкое качество сна и худшее субъективное ощущение здоровья у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д по сравнению с пациентами с остеоартрозом без ХБП, что согласуется с результатами предыдущих аналогичных исследований с участием пациентов с ХБП С5д и без ХБП С5д [21].

В обследованной когорте у пациентов с ХБП и без ХБП отмечены различия и по отдельным нарушениям сна.

Во-первых, у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д наблюдалась более высокая частота СБН (59%) по сравнению с пациентами остеоартрозом и без ХБП С5д (17%), что согласуется с результатами аналогичных исследований, оценивающих распространенность СБН в 13—55% у пациентов с ХБП по сравнению с 10—15% в общей популяции [15, 16, 23, 24]. Установлена взаимосвязь СБН с качеством сна и ИДС. Однако при анализе различий в качестве сна и ИДС в группе пациентов с ХБП С5д с СБН и без СБН были обнаружены значимые различия у пациентов с ХБП С5д и СБН и пациентов с ХБП С5д без СБН только для ИДС, подтверждающие известную взаимосвязь СБН и ИДС [54].

Во-вторых, у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д наблюдалась тенденция к снижению риска ОАС по сравнению с пациентами с остеоартрозом без ХБП, что может быть обусловлено более низким ИМТ у пациентов с ХБП С5д по сравнению с пациентами без ХБП, так как ИМТ является одним из важнейших факторов риска ОАС, а также более низкой точностью Берлинского опросника для оценки ОАС у пациентов с ХБП [55].

Актуальные данные литературы свидетельствуют о более высоком уровне тревоги (12—52%) и депрессии (20—30%) у пациентов с ХБП С5д по сравнению с общей популяцией (1—12 и 27%) [56—58]. Однако в данном исследовании у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д наблюдался более низкий уровень тревоги (5%) и тенденция к более низкому уровню депрессии (11—16%) по сравнению с пациентами с остеоартрозом без ХБП (11 и 26—37%), что может быть обусловлено снижением чувствительности опросника на фоне уремии [59] или личностными особенностями тех пациентов с ХБП С5д и остеоартрозом, которые решились на оперативное лечение остеоартроза. Тем не менее

не была выявлена известная взаимосвязь инсомнии с выраженностью тревоги и депрессии с учетом возраста, пола и ХБП С5д у пациентов с остеоартрозом [60].

Не было обнаружено ожидаемых значимых различий в интенсивности болевого синдрома, связанного с остеоартрозом, у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д и пациентов без остеоартроза и ХБП [61], а также взаимосвязей интенсивности болевого синдрома, связанного с остеоартрозом, с изучаемыми показателями сна, тревоги, депрессии, боли, общего здоровья и лабораторными показателями, что противоречит существующим представлениям [62]. Отсутствие значимых различий может быть обусловлено получением обезболивающих препаратов пациентами в плановом порядке, а также малым размером выборки.

В рамках данного исследования также были изучены взаимосвязи нарушений сна, тревоги и депрессии и общего самочувствия с базовыми лабораторными показателями.

Была обнаружена положительная взаимосвязь количества баллов по PSQI только с уровнем креатинина, которая сохранялась с учетом возраста, пола и ХБП С5д. Данное наблюдение не согласуется с результатами E. Iliescu и соавт. [22], отрицающими значимую взаимосвязь между субъективным качеством сна и уровнем креатинина у пациентов с ХБП С5д. Однако свидетельства о взаимосвязи низкого качества сна с протеинурией и снижением СКФ в общей популяции поддерживают наше наблюдение [63, 64].

Согласно данным литературы, к возможным факторам, предрасполагающим к развитию СБН у пациентов с ХБП С5д, относят анемию и периферическую полиневропатию [23]. В данном исследовании взаимосвязь СБН с уровнем железа не была выявлена, однако были установлены положительные взаимосвязи СБН с уровнем мочевины, креатинина и калия с учетом возраста и пола, которые не были значимыми с учетом наличия ХБП, что, согласуясь с результатами аналогичных исследований [15, 16, 24], может подтверждать второстепенную роль данных факторов в патогенезе СБН при ХБП С5д.

Также в данном исследовании обнаружена положительная взаимосвязь усталости с абсолютным и относительным количеством эозинофилов, которая была значимой с учетом возраста, пола и ХБП С5д. Данное наблюдение частично согласуется с результатами J. Steel и соавт. [65], описавших взаимосвязь количества эозинофилов с выраженностью усталости, боли и симптомов депрессии у пациентов с гепатобилиарным раком. Свидетельства о взаимосвязи маркеров активации эозинофилов (эозинофильные катионные белки) с синдромом хронической усталости [66] и количества эозинофилов с качеством сна у пациентов [67] подтверждают данное наблюдение и могут указывать на активацию воспалительного ответа у пациентов с ХБП С5д.

Кроме того, была обнаружена прямая взаимосвязь выраженности тревоги и депрессии с количеством эритроцитов, наблюдавшаяся у пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП С5д, но не у пациентов с остеоартрозом без ХБП. В литературе имеются противоречивые сведения о взаимосвязи анемии и симптомов тревоги и депрессии [68, 69]. Однако имеются сведения о прямой взаимосвязи симптомов тревоги и депрессии и ширины распределения эритроцитов по объему [70], которая также повышена у пациентов с ХБП С5д [71]. Следовательно, можно предполагать наличие вклада изменения функции эритроцитов в развитие симптомов тревоги и депрессии у пациентов с ХБП

С5д, возможно, за счет нарушения питания и метаболизма нервной ткани, что требует уточнения в перспективных исследованиях.

К преимуществам данной работы относится комплексная многофакторная оценка субъективных нарушений сна и бодрствования, включающая оценку качества сна, ИДС, усталости, инсомнии, СБН риска ОАС, у сопоставленных по полу и возрасту пациентов с остеоартрозом на фоне ХБП и без ХБП. К недостаткам данной работы относятся ограниченная выборка пациентов и отсутствие объективных методов оценки сна (полисомнография, актиграфия).

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой встречаемости нарушений сна у пациентов с остеоартрозом, что требует особого внимания у пациен-

тов с сопутствующей ХБП С5д ввиду потенциального риска неблагоприятных последствий, ассоциированных с низким качеством сна и высокой частотой СБН. Исходя из изученных взаимосвязей нарушений сна с показателями боли, тревоги и депрессии и лабораторными показателями, можно предположить, что патофизиологические механизмы нарушений сна являются общими для пациентов с остеоартрозом вне зависимости от наличия ХБП, тогда как изменения метаболизма эритроцитов играют роль в патогенезе тревоги и депрессии у пациентов с остеоартрозом и ХБП. Наблюдаемая взаимосвязь качества сна с ощущением здоровья подчеркивает важность мер, направленных на выявление нарушений сна и улучшение качества сна у пациентов с остеоартрозом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Murray CJL. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Hirst JA, Hill N, Callaghan CAO, Lasserson D, Mcmanus RJ, Ogburn E, Mena JMO, Shine B, Taylor CJ, Vazquez-montes MDLA. Prevalence of chronic kidney disease in the community using data from OxRen : *Br Journal Gen Pract*. 2020;1(April):285–293. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X708245>
- Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115. Smirnov AV, Shilov EM, Dobronravov VA, Kayukov IG, Bobkova IN, Shvetsov MJu, Cygin AN, Shutov AM. National guidelines acute kidney injury: basic principles of diagnosis, prevention and therapy. *Nephrology*. 2012;16(1):89–115. (In Russ.).
- Anderson S, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FMF, Kayser GA, Kusek JW, Nayfield SG, Schmader K, Tian Y, Ashworth JR, Clayton CP, Parker RP, Tarver ED, Woolard NF, High KP. Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(6):1199–1209. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008080860>
- Gaipov A, Issanov A, Kadyrzhanuly K, Galiyeva D, Khvan M, Aljofan M, Molnar MZ, Kovedys KP. Epidemiology of dialysis-treated end-stage renal disease patients in Kazakhstan: Data from nationwide large-scale registry 2014–2018. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02047-6>
- Prichard SS. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2000;57(74):100–104. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07417.x>
- Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В., Зверьков Р.В., Евдокимова Т.В. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология*. 2004;8(1):37–41. Dobronravov VA, Smirnov AV, Dragunov SV, Zverkov RV, Evdokimova TV. The epidemiology of chronic kidney disease in vologda oblast. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2004;8(1):37–41. (In Russ.).
- Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Russell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:204800401667768. <https://doi.org/10.1177/2048004016677687>
- Mosleh H, Alenezi M, Aljohani S, Alsani A, Fairaq G, Bedaiwi R. Prevalence and Factors of Anxiety and Depression in Chronic Kidney Disease Patients Undergoing Hemodialysis: A Cross-sectional Single-Center Study in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(1):1–11. <https://doi.org/10.7759/cureus.6668>
- Campos I, Arellano J, Gomez V, Quiroz J, Mariscal LA. Renal Replacement Therapy Preferences Survey: Is Allo-Hemodialysis an Acceptable Option for Patient Caregivers and Health Care Professionals? *Blood Purif*. 2020;49(1-2):197–201. <https://doi.org/10.1159/000504241>
- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: A review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1–16. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012>
- Fonseca NT, Urbano JJ, Nacif SR, Silva AS, Peixoto RAO, Urbano GJ, Oliveira EF, Santos IR, Oliveira CS, Insalaco G, Oliveira LVF. A systematic review of sleep disorders in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(7):2164–2170. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2164>
- Abassi MR, Safavi A, Haghighverdi M, Saedi B. Sleep disorders in ESRD patients undergoing hemodialysis. *Acta Med Iran*. 2016;54(3):176–184.
- Maiga Z, Tondi M, Seck SM, Ka EF, Cisse MM, Dia AD, Dia DG, Diouf B, Gueye L. Epidemiology of Sleep Disorders among Chronic Hemodialysis Patients in Senegal: A Multicentric Study. *Sci Res Publ*. 2016;8(January):42–48. <https://doi.org/10.4236/health.2016.81006>
- Hasheminasab Zaware R, Mahmoodi Meymand MH, Rezaeian M, Mohammadi Kamalabadi N, Mostafavi SA, Abdolkarimi Dawarani MA, Jome Yazdian R, Bidaki R. Insomnia and restless leg syndrome in patients undergoing chronic hemodialysis in Rafsanjan ali ibn abitaleb hospital. *Nephrourol Mon*. 2016;8(1):1–5. <https://doi.org/10.5812/numonthly.29527>
- Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996;28(3):372–378. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(96\)90494-1](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90494-1)
- Ali HH, Taha NM. Fatigue, Depression and Sleep Disturbance among Hemodialysis Patients. *IOSR J Nurs Heal Sci*. 2017;06(03):61–69. <https://doi.org/10.9790/1959-0603016169>
- Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):184–190. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi144>
- Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Med Rev*. 2003;7(2):131–143. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0240>
- Sabet R, Naghizadeh MM, Azari S. Quality of sleep in dialysis patients. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2012;17(4):270–274. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833625> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3702145>
- Shafi ST, Shafi T. A comparison of quality of sleep between patients with chronic kidney disease not on hemodialysis and end-stage renal disease on hemodialysis in a developing country. *Ren Fail*. 2017;39(1):623–628. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1361836>
- Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):95–99. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg423>

23. Shahid SAH, Anees M. Restless legs syndrome in end stage renal disease patients on haemodialysis. *Pakistan J Med Sci.* 2014;30(6):1209-1212. <https://doi.org/10.12669/pjms.306.5691>
24. Pavana M, Sathish J. Restless legs syndrome in patients on chronic hemodialysis. *Dial y Traspl.* 2014;35(1):3-6. www.elsevier.es/dialysis
25. Evans RW. Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end-stage renal disease patients: a comparative analysis. *Am J Kidney Dis.* 1991;18(4 suppl 1):62-70.
26. Sabry AA, Abo-Zenah H, Wafa E, Mahmoud K, El-Dahshan K, Hassan A, Abbas TM, Saleh AE-BM, Okasha K. Sleep disorders in hemodialysis patients. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab.* 2010;21(2):300-305. <https://doi.org/10.3732/ajb.0800250>
27. Pai M-F, Hsu S-P, Yang S-Y, Ho T-I, Lai C-F, Peng Y-S. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail.* 2007;29(6):673-677. <https://doi.org/10.1080/08860220701459642>
28. Ilescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(1):126-132. <https://doi.org/10.1093/ndt/18.1.126>
29. Virga G, Stanic L, Mastrosimone S, Gastaldon F, Porto A, Bonadonna A. Hypercalcemia and insomnia in hemodialysis patients. *Nephron.* 2000;85(1):94-95. <https://doi.org/10.1159/000045638>
30. Ezzat H, Mahmoud O, Mohab A, Sayed H. Sleep Disorders in Hemodialysis Patients: Does RKF Matter? *J Nephrol Ther.* 2017;07(04):2-5. <https://doi.org/10.4172/2161-0959.1000298>
31. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, Gallo R, Cianciaruso B, Fuiano G, Federico S, Andreucci VE. Sleep quality in renal transplant patients: A never investigated problem. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):194-198. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh604>
32. Lunyera J, Scialla JJ. Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Semin Nephrol.* 2018;38(6):542-558. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.08.001>
33. Tsed AN, Dulaev AK, Mushtin NE, Iliushchenko KG, Shmelev AV. Mid-Term Outcomes of Primary Hip Replacement in Patients with End-Stage Chronic Renal Disease. *Traumatol Orthop Russ.* 2019;25(2):44-54. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-2-44-54>
34. Mushkin MA, Dulaev AK, Tsed AN. Peculiarities of Spondylitis in the Patients Undergoing Program Hemodialysis (Case Report). *Traumatol Orthop Russ.* 2020;26(1):173-180. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-1-173-180>
35. Haroon MM, Sayed S, Al-ghitany A, Ezzat H, Gheita TA. Rheumatic and musculoskeletal manifestations in renal hemodialysis patients. *Int J Clin Rheumatol.* 2018;13(5):263-269. <https://doi.org/10.4172/1758-42721000196>
36. Rubin LA, Fam AG, Rubenstein J, Campbell J, Saiphoo C. Erosive azotemic osteoarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1984;27(10):1086-1094. <https://doi.org/10.1002/art.1780271002>
37. Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of osteoporosis in chronic kidney disease. *Intern Med.* 2017;56(24):3271-3276. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8618-16>
38. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: A growing concern. *Kidney Int.* 2008;74(6):721-731. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.264>
39. Tsed AN, Dulaev AK. Primary Hip Arthroplasty in Patients with End-Stage of Chronic Kidney Disease (Literature Review). *Traumatol Orthop Russ.* 2018;24(2):146-153. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-2-146-153>
40. Кукушкин М.Л., Полуэктов М.Г. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;4(2):19-27. Kukulshkin ML, Poluektov MG. Contemporary approaches to the relationships between chronic pain and sleep. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry (special issues).* 2017;4(2):19-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174219-27>
41. Frankenberg E. Sleep Disturbance in Osteoarthritis: Linkages with Pain, Disability and Depressive Symptoms. *Arthritis Care Res.* 2015;67(3):358-365. <https://doi.org/10.1002/acr.22459>
42. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, Gracia-Iguacel C, Ortiz A. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. *Clin Kidney J.* 2018;12(2):258-261. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz007>
43. Grandner MA, Kripke DF, Yoon I-Y, Youngstedt SD. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Biol Rhythm.* 2006;4(2):129-139. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00207.x>
44. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Shneor O, Radwan H, Silverberg DS. Severe obstructive sleep apnea: Sleepy versus nonsleepy patients. *Laryngoscope.* 2010;120(3):643-648. <https://doi.org/10.1002/lary.20758>
45. Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U, Baumann CR. Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss Cohort. *Sleep.* 2008;11(31):1601-1607. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579971/pdf/aasm.31.11.1601.pdf>
46. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The insomnia severity index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>
47. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, Zucconi M, Ferri R, Trenkwalder C, Lee HB. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria — history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014;15(8):860-873. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>
48. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/AWED202001070>
49. N'Goran AA, Déruaz-Luyet A, Haller DM, Zeller A, Rosemann T, Streit S, Herzig L. Comparing the self-perceived quality of life of multimorbid patients and the general population using the EQ-5D-3L. *PLoS One.* 2017;12(12):1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188499>
50. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale SF. *Arthritis Care Res.* 2011;63(suppl 11):240-252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
51. Smarr KL, Keefer AL. Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire. *Arthritis Care Res.* 2011;63(suppl 11):454-466. <https://doi.org/10.1002/acr.20556>
52. Intas G, Rokana V, Stergiannis P, Chalari E, Anagnostopoulos F. Sleeping Disorders and Health-Related Quality of Life in Hemodialysis Patients with Chronic Renal Disease in Greece. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1196:73-83. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32637-1_7
53. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Влияние нарушений сна на здоровье и возможности их коррекции. *Медицинский совет.* 2018;18:30-33. Tsentradze SL, Poluektov MG. The impact of sleep disorders on health and the possibility of their correction. *Medical Advice.* 2018;18:30-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-30-33>
54. Kallweit U, Siccoli MM, Poryazova R, Werth E, Bassetti CL. Excessive daytime sleepiness in idiopathic restless legs syndrome: Characteristics and evolution under dopaminergic treatment. *Eur Neurol.* 2009;62(3):176-179. <https://doi.org/10.1159/000228261>
55. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med.* 2013;9(1):31-38. <https://doi.org/10.5664/jcsnm.2334>
56. Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: Impact and management challenges — A narrative review. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:93-102. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S126615>
57. Welzel FD, Stein J, Röhr S, Zimmermann T. Prevalence of anxiety symptoms and their association with loss experience in a large cohort sample of the oldest-old. Results of the AGECODE/AGEQUALIDE study. *Front Psychiatry.* 2019;10(May):1-10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00285>
58. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, Zhu Y, Chen C, Zhong X, Liu Z, Wang D, Lin H. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(8):1-14. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>
59. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1332-1342. <https://doi.org/10.2215/CJN.03951106>

60. Johnson EO, Roth T, Breslau N. The association of insomnia with anxiety disorders and depression: Exploration of the direction of risk. *J Psychiatr Res.* 2006;40(8):700-708.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.008>
61. Davison SN. Chronic pain in end-stage renal disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12(3):326-334.
<https://doi.org/10.1016/j.ackd.2005.03.008>
62. Sorensen L, Jensen MSA, Rathleff MS, Holden S. Comorbid insomnia, psychological symptoms and widespread pain among patients suffering from musculoskeletal pain in general practice: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9(6):1-8.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031971>
63. Li J, Huang Z, Hou J, Sawyer AM, Wu Z, Cai J, Curhan G, Wu S, Gao X. Sleep and CKD in Chinese adults: A cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):885-892.
<https://doi.org/10.2215/CJN.09270816>
64. Petrov ME, Kim Y, Lauderdale DS, Lewis CE, Reis JP, Carnethon MR, Knutson KL, Glasser SP. Objective sleep, a novel risk factor for alterations in kidney function: the CARDIA Study. *Sleep Med.* 2014;15(9):1140-1146.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.021>
65. Steel JL, Kim KH, Dew MA, Unruh ML, Antoni MH, Olek MC, Geller DA, Carr BI, Butterfield LH, Gamblin TC. Cancer-Related Symptom Clusters, Eosinophils, and Survival in Hepatobiliary Cancer: An Exploratory Study. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(5):859-871.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.019>
66. Conti F, Magrini L, Priori R, Valesini G, Bonini S. Eosinophil cationic protein serum levels and allergy in chronic fatigue syndrome. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 1996;51(2):124-127.
67. De Almeida CMO, De Lima TA, Castro DB, Torres KL, Da Silva Braga W, Peruhype-Magalhães V, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Malheiro A. Immunological/virological peripheral blood biomarkers and distinct patterns of sleeping quality in chronic hepatitis C patients. *Scand J Immunol.* 2011;73(5):486-495.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02518.x>
68. Vandoolaeghe E, Vos N De, Demedts P, Wauters A, Neels H, De Schouwer P, Maes M. Reduced number of red blood cells, lowered hematocrit and hemoglobin, and increased number of reticulocytes in major depression as indicators of activation of the inflammatory response system: effects of antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1999;14:45-52.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1077\(199901\)14:1<45::AID-HUP63>3.0.CO;2-P](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199901)14:1<45::AID-HUP63>3.0.CO;2-P)
69. Lever-van Milligen BA, Vogelzangs N, Smit JH, Penninx BWJH. Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *J Psychosom Res.* 2014;76(4):317-321.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.01.004>
70. Shafiee M, Tayefi M, Hassanian SM, Ghayour-Mobarhan M. Depression and anxiety symptoms are associated with white blood cell count and red cell distribution width: A sex-stratified analysis in a population-based study. *Psychoneuroendocrinology.* 2017;84:101-108.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.06.021>
71. Tekce H, Kin Tekce B, Aktas G, Tanrisev M, Sit M. The evaluation of red cell distribution width in chronic hemodialysis patients. *Int J Nephrol.* 2014;2014:754370..
<https://doi.org/10.1155/2014/754370>

Поступила 20.02.2021

Received 20.02.2021

Принята к печати 26.02.2021

Accepted 26.02.2021

Нарушения сна у больных миастенией гравис

© Т.В. РОМАНОВА

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

Резюме

Обзор посвящен анализу публикаций, в которых представлены данные по изучению нарушений сна у пациентов с миастенией гравис (МГ). Анализ проведен на основе изучения отечественных и зарубежных источников, находящихся в свободном доступе, за последние 30 лет. Нарушения сна, наиболее значимые из которых — сонно-зависимые дыхательные расстройства, являются одним из факторов снижения качества жизни и повышения смертности у пациентов с нервно-мышечными заболеваниями. Наибольшее количество работ посвящено изучению сонно-зависимых дыхательных расстройств. Изучаются вопросы распространенности нарушений дыхания во сне, взаимосвязь данных нарушений с клинико-иммунологическими характеристиками заболевания, демографическими показателями. Обсуждаются вопросы влияния нарушений дыхания во сне на качество жизни и аффективную сферу больных. В большинстве работ доказывается, что сонно-зависимые дыхательные расстройства встречаются у больных с миастенией гравис (МГ) достоверно чаще, чем в популяции в целом. Некоторые исследования показывают высокую распространенность плохого качества сна, чрезмерной дневной сонливости у больных МГ, в то время как другие не сообщают о таких ассоциациях. Однако исследования, в которых не удалось установить взаимосвязь МГ и нарушений сна, имели небольшие размеры выборки. Таким образом, учитывая неубедительные доказательства и ограниченные данные литературы, необходимо дальнейшее изучение нарушений сна у пациентов с МГ. Тема актуальна и требует дальнейшей разработки.

Ключевые слова: миастения гравис, нарушения сна, сонно-зависимые дыхательные расстройства, кардиореспираторный мониторинг, полисомнография, инсомния, дневная сонливость.

Информация об авторе:

Романова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672>

Автор, ответственный за переписку: Романова Татьяна Валентиновна — e-mail: tvrom63@mail.ru

Как цитировать:

Романова Т.В. Нарушения сна у больных миастенией гравис. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):92–97. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104292>

Sleep disorders in patients with myasthenia gravis

© T.V. ROMANOVA

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Samara, Russia

Abstract

This review analyzes publications that present data on sleep disorders in patients with myasthenia gravis (MG). The analysis is based on domestic and foreign publications that are freely available over the past 30 years. Sleep disorders, the most significant of which are sleep-related respiratory disorders, are one of the factors that cause quality of life decreasing and mortality in patients with neuromuscular diseases. The issues of prevalence of breathing disorders during sleep, relationship of these disorders with clinical and immunological characteristics of disease, demographic indicators are studied. The influence of sleep breathing disorders on quality of life and affective sphere of patients is discussed. Most studies prove that sleep-related respiratory disorders occur in patients with MG significantly more often than in general population. Some studies show a high prevalence of poor sleep quality, excessive daytime sleepiness in patients with MG, while others do not report such associations. However, studies that failed to establish an association with MG and sleep disturbances were of small sample sizes. Thus, given the inconclusive evidence and limited literature, further study of sleep disorders in patients with MG is needed. The topic is relevant and requires further development.

Keywords: myasthenia gravis, sleep disorders, sleep-related respiratory disorders, cardio-respiratory monitoring, polysomnography, insomnia, daytime sleepiness.

Information about the author:

Romanova T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2851-8672>

Corresponding author: Romanova T.V. — e-mail: tvrom63@mail.ru

To cite this article:

Romanova TV. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 вып 2):92–97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104292>

Миастения гравис (МГ) — это хроническое аутоиммунное нервно-мышечное заболевание, проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью скелетных мышц. Слабость возникает из-за нарушения передачи нервных импульсов к мышцам. Патогенез болезни связан с образованием аутоантител к ряду антигенных мишеней нейромоторного аппарата [1, 2]. В последние годы отмечен рост числа больных МГ во всех возрастных группах. Число больных МГ в мире ежегодно увеличивается на 5—10% [3]. Распространенность МГ в популяции варьирует от 7 до 39,5 случаев на 100 000 населения [2, 3].

Выделяют генерализованную (85—90%) и глазную (10—15%) формы болезни. На протяжении последних десятилетий ведется активный разнонаправленный поиск новых подходов к лечению МГ, основанный на углубленном изучении различных аспектов этиологии, патогенеза и клинко-эпидемиологических особенностей заболевания [1, 3]. В настоящее время доказана патогенетическая неоднородность миастении. В литературе, посвященной классификационным подходам к миастении, утвердилось разделение на миастению с ранним началом и миастению с поздним началом [1, 2]. Два варианта заболевания, по мнению большинства авторов, имеют различные клинко-иммунологические паттерны и отличаются ответом на терапию. Степень тяжести заболевания оценивается по международной шкале оценки тяжести миастении (MGFA) [4]. Согласно этой шкале, к 1-му классу относят больных с изолированными глазодвигательными нарушениями, ко 2-му классу — больных с генерализованной слабостью легкой степени выраженности, к 3-му классу — среднетяжелой, к 4-му — тяжелой степени выраженности, к 5-му классу — больных в кризовом состоянии. Пациенты, относящиеся ко 2, 3 и 4-му классам, делятся на подгруппы: А — без значимых бульбарных и дыхательных нарушений; В — с выраженными бульбарными и/или дыхательными нарушениями.

Заболевание поражает людей всех возрастов. В процессе прогрессирования мышечной слабости у пациентов может значительно нарушиться способность к передвижению и самообслуживанию, возможно возникновение проблем с дыханием. В дебюте заболевания дисфункция дыхательных мышц отмечается редко, однако на стадии развернутых клинических проявлений до 30—40% больных имеют ту или иную степень дыхательных нарушений [5]. Вовлечение в патологический процесс бульбарных мышц ведет к нарушению речи, жевания и глотания. Больные нуждаются в длительной (многие месяцы и годы) терапии иммуносупрессивными препаратами — стероидными гормонами и цитостатиками, иногда — в хирургическом лечении: удалении вилочковой железы [6].

В последние годы вопросам нарушения сна у больных МГ уделяется пристальное внимание. Тем не менее нарушения сна, возникающие при МГ, являются недостаточным изученным феноменом.

По мнению ряда авторов, нарушения сна, наиболее значимые из которых — сонно-зависимые дыхательные расстройства, являются одним из факторов снижения качества жизни больных МГ [5, 7, 8]. Кроме того, симптомы сонно-зависимых дыхательных расстройств обычно развиваются постепенно, и пациенты часто не подозревают о них. В одном исследовании нарушения сна были отмечены как существенный предиктор ухудшения состояния больных и развития миастенического криза [7].

Цель настоящего исследования — провести обзор отечественных и зарубежных публикаций, находящихся в свободном доступе, за последние 30 лет, в которых представлены данные по изучению нарушений сна у пациентов с МГ.

Поиск публикаций был выполнен в базах данных Medline, PubMed, eLIBRARY.ru с использованием ключевых слов «sleep disorders», «sleep apnoea», «myasthenia gravis», «миастения», «нарушения сна». Всего было найдено 38 источников. Критерием отбора было освещение всех представленных аспектов нарушения сна у больных МГ. Для оригинальных работ — четко представленный дизайн исследования. Клинические наблюдения включались в обзор при условии наличия оригинального, представляющего интерес обсуждения.

В итоге в обзор были включены 23 работы: 1 обзор литературы, 18 оригинальных исследований и 4 клинических наблюдения с обсуждением. Характеристика работ, представленных в данном обзоре, отражена в **таблице**.

Наибольшее количество работ посвящено изучению сонно-зависимых дыхательных расстройств [8—13]. Исследования проводятся на небольших группах пациентов с клинически стабильной МГ. Изучаются вопросы распространенности нарушений дыхания во сне, взаимосвязь данных нарушений с клинко-иммунологическими характеристиками заболевания, демографическими показателями. Обсуждаются вопросы влияния нарушений дыхания во сне на качество жизни и аффективную сферу больных. В отдельных работах проводится исследование характера дыхательных нарушений, их взаимосвязи с нарушением центральной регуляции дыхания и обструкцией дыхательных путей. Основными методами являются кардиореспираторный мониторинг и полисомнография (ПСГ), используются различные шкалы: Эпвортская шкала сонливости (ESS), Питтсбургский опросник индекса качества сна (PSQI), опросники для выявления утомляемости, депрессии и качества жизни, связанного со здоровьем.

В большинстве работ доказано, что сонно-зависимые дыхательные расстройства встречаются у больных с МГ достоверно чаще, чем в популяции в целом [8—13].

М. Nicolle и соавт. [10] оценили распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) различной степени выраженности при МГ, используя многомерный индекс прогноза апноэ (MAP index), основанный на анализе комплекса жалоб пациента на храп, удушье, остановке дыхания во время сна, а также значений индекса массы тела (ИМТ), возраста и пола пациента. Наличие СОАС выявляли с помощью ПСГ. Распространенность СОАС составила 36% по сравнению с ожидаемой популяционной распространенностью 15—20%. С учетом наличия дневной сонливости распространенность составила 11% по сравнению с 3% в общей популяции.

Избыточная дневная сонливость — полиэтиологический симптом и важное проявление СОАС, как правило, средней и тяжелой степени выраженности. Распространенность дневной сонливости среди пациентов с МГ по субъективной шкале ESS, согласно данным ряда исследователей, варьирует от 14,8 до 33% [8, 14].

Совместная работа исследователей из Санкт-Петербурга и Цюриха содержит данные по изучению сонливости, усталости и депрессии у пациентов с МГ. В анализ были включены 73 пациента с МГ. Сонливость изучалась на основании шкалы ESS. Чрезмерная дневная сонливость выявлена у 15,1% пациентов (ESS ≥ 11). Среднее значение по шкале ESS составило 6,8 ± 3,7 баллов [13].

Характеристика исследований, включенных в обзор литературы

Characteristics of the studies included in the literature review

№	Автор	Год	Тип исследования	Пациенты и методы	Выявленные нарушения
1	E. Oliveira и соавт. [5]	2015	Обзор литературы	17 источников	—
2	C. Ou и соавт. [7]	2017	Клиническое	93 пациента, шкалы	Нарушение сна является одним из значимых факторов ухудшения состояния при МГ
3	M. Quera-Salva и соавт. [8]	1992	Проспективное	20 пациентов (ж:м 16:4), ПСГ	Возраст и повышенный ИМТ — основные предикторы развития апноэ во сне
4	K. Sonka и соавт. [9]	1996	Клиническое	28 пациентов (ж:м 19:7), ПСГ	Не выявлено связи апноэ во сне с тяжестью заболевания; факторы риска общепопуляционные
5	M. Nicolle и соавт. [10]	2006	Кросс-секционное	84 пациента, ПСГ	Обструктивные апноэ выявлены у 36% пациентов, преимущественно во время стадии быстрого сна
6	J. Yeh и соавт. [11]	2013	Клиническое	18 пациентов, ПСГ	Выявлены апноэ во сне
7	N. Tascilar и соавт. [12]	2018	Клиническое исследование с группой контроля	19 пациентов (ж:м 11:8), 16 — группа контроля, ПСГ	Апноэ во сне статистически чаще в основной группе
8	О.А. Крейс и соавт. [13]	2020	Клиническое исследование с группой контроля	73 пациента (ж:м 45:28), 230 группа контроля, шкалы	Чрезмерная дневная сонливость выявлена у 15,1% пациентов
9	E. Martínez De Lapiscina и соавт. [14]	2012	Ретроспективное	54 пациента, шкалы	Выявлена связь нарушений сна с тяжестью заболевания
10	E. Oliveira и соавт. [15]	2017	Кросс-секционное	25 пациентов (ж:м 21:4), ПСГ	У клинически стабильных пациентов с миастенией часто наблюдаются нарушение дыхания во сне и ухудшение качества жизни
11	A. Amino [16]	1998	Клиническое	16 пациентов (ж:м 11:5), ПСГ	У 12 пациентов выявлены апноэ во сне
12	P. Gajdos и соавт. [17]	2001	Кросс-секционное	19 пациентов (ж:м 12:7), ПСГ	Апноэ во сне вызвано периферическими механизмами
13	J. Prudlo и соавт. [18]	2007	Кросс-секционное	19 пациентов, ПСГ	У 6 пациентов выявлены апноэ во сне без связи с тяжестью состояния
14	R. Stepansky и M. Quera Salva [19]	2001	Кросс-секционное	19 пациентов (ж:м 12:6) и 10 — группа контроля, ПСГ, нейропсихологическое обследование	У 60% пациентов с МГ выявлен центральный тип апноэ во сне
15	J. Yeh и соавт. [20]	2015	Проспективное	58 пациентов (ж:м 37:21), кардиореспираторный мониторинг	41% пациентов имели нарушения дыхания во сне без связи с тяжестью заболевания и наличием АТ к АХР
16	S. Neo и соавт. [21]	2019	Кросс-секционное	18 пациентов (ж:м 10:8), ПСГ, PSQI	Возникновение СОАС у пациентов с МГ связано с мужским полом и ожирением
17	Y. Yongxiang и соавт. [22]	2016	Клиническое	288 пациентов (ж:м 232:56), шкалы	Инсомния является одним из значимых факторов, влияющих на качество жизни больных МГ
18	L. Qiu и соавт. [23]	2010	Клиническое	161 пациент, шкалы	У 39,1% пациентов выявлены различные нарушения сна
19	M. Sieminski и соавт. [24]	2012	Клиническое исследование с группой контроля	73 пациента и 65 — группа контроля, опросник	СБН выявлен у 43,2% пациентов в основной группе и у 20% — в группе контроля
20	H. Jordan и соавт. [25]	2019	Клиническое наблюдение и обсуждение	1 пациентка с МГ, шкалы	Выбор лечения инсомнии, тревоги и депрессии у пациентки с МГ
21	S. Naseer и соавт. [26]	2012	Клиническое наблюдение и обсуждение	1 пациент, ПСГ	Регресс миастенических симптомов на фоне применения CPAP-терапии
22	Ji. Ki-Hwan и соавт. [27]	2014	Клиническое наблюдение и обсуждение	1 пациентка, ПСГ	Апноэ во сне имитировали прогрессирование МГ
23	M. Morgenstern и соавт. [28]	2014	Клиническое наблюдение и обсуждение	1 пациентка, ПСГ	СОАС тяжелой степени со значительным улучшением после стабилизации МГ

Примечание. ж — женщины; м — мужчины; ИМТ — индекс массы тела; АТ — антитела; АХР — ацетилхолиновые рецепторы; СОАС — синдром обструктивного апноэ сна; СБН — синдром беспокойных ног; CPAP-терапия — неинвазивная вентиляция положительным давлением во время сна.

Note. ж — women; м — men; ИМТ — body mass index; АТ — antibodies; АХР — acetylcholine receptors; СОАС — obstructive syndrome sleep apnea; СБН — restless legs syndrome; CPAP-therapy is a non-invasive positive pressure ventilation during sleep.

Вопрос о механизмах нарушений дыхания во сне представляется наиболее дискуссионным. Ряд исследований доказывает, что у пациентов с МГ наиболее распространенным видом нарушения дыхания во сне является нарушение дыхания вследствие слабости дыхательных мышц и обструктивного генеза апноэ сна [10, 15]. М. Nicolle и соавт. [10] показали, что большинство обструктивных апноэ возникало во время фазы парадоксального сна, что указывает на то, что слабость орофарингеальной мускулатуры имеет большее значение, чем слабость диафрагмы. Это обусловлено тем, что во время парадоксального сна в норме активность диафрагмальной мышцы существенно не уменьшается, обеспечивая целевые значения оксигенации крови вне зависимости от генерализованной гипотонии, феноменологически свойственной данной стадии. В работе А. Amigo и соавт. [16] обструктивное и центральное апноэ сна на основании ПСГ было выявлено у 12 пациентов. Авторы утверждают, что апноэ во сне — возможное клиническое проявление МГ, при этом имеет значение дисфункция как центральной, так и периферической холинергической системы. Пациенты с большей длительностью заболевания чаще страдают апноэ сна.

Р. Gajdos и М. Quera Salva [17] утверждают, что апноэ сна у больных МГ не связаны с центральным холинергическим действием антихолинэстеразных препаратов, применяемых для лечения МГ, или действием антител (АТ) к рецепторам ацетилхолина (АХР), так как АХР в головном мозге антигенно отличаются от АХР в скелетных мышцах. Апноэ во сне более вероятно является результатом обструкции верхних дыхательных путей. Авторами была выявлена корреляция между апноэ во сне, общей емкостью легких и слабостью мышц диафрагмы у пациентов с МГ, что может объяснять преобладание апноэ в фазах быстрого сна и их уменьшение при клиническом улучшении МГ. В данном случае выраженная миастеническая слабость выступала в качестве фактора, нарушающего сократительную функцию диафрагмальной мышцы, что могло имитировать картину центрального апноэ сна.

Другие авторы [18] утверждают, что нарушения дыхания во сне у больных МГ преимущественно связаны с центральными механизмами нарушения холинергической медиации. В некоторых работах [8, 9] было показано отсутствие связи клинических показателей тяжести МГ с наличием дыхательных расстройств во сне. Тогда как в статье Е. Martínez De Lapiscina и соавт. [14] была получена корреляция тяжести и активности миастенического процесса с частотой и тяжестью дыхательных нарушений сна.

При МГ часто нарушается функция дыхания ночью, особенно во время быстрого сна, несмотря на нормальную функцию дыхания в дневное время. Тем не менее проблемы с дыханием в ночное время диагностируются редко. Дневная сонливость, нарушения внимания и памяти могут быть симптомами нарушения дыхания во сне. Как правило, эти симптомы связаны с дыхательными нарушениями, возникающими в стадии медленного сна. Эти нарушения приводят к уменьшению продолжительности дельта-сна или частым активациям, что сопровождается переходом в поверхностные стадии сна или кратковременным пробуждением, не оставляя у пациента воспоминания о выходе из сна. Сообщения об уменьшении фазы быстрого сна, нарушении памяти и обнаружении АТ к АХР в цереброспинальной жидкости привели к появлению гипотезы о вовлечении ЦНС при МГ. Возможные механизмы — наличие центрального

действия АТ к АХР, неспецифическое центральное влияние цитокинов и гипоксия. Таким образом, у пациентов с такими симптомами, как головная боль, аффективная неустойчивость и когнитивное снижение, необходимо проводить ПСГ для выявления нарушения дыхания, связанного со сном. Кардиореспираторное исследование, проведенное в данной ситуации, демонстрирует цикличность в виде 3—5 циклов сонно-зависимых дыхательных расстройств, что можно использовать в качестве предположения о связи их с парадоксальным сном [19].

Ряд работ посвящен поиску предикторов, позволяющих выделить группу риска по дыхательным нарушениям во сне среди больных МГ [20, 21]. В работе ученых из Тайваня представлено изучение предикторов нарушения дыхания во сне у пациентов с МГ с использованием кардиореспираторного мониторинга (Watch-PAT). Кардиореспираторный мониторинг в течение ночи был проведен 58 пациентам с МГ без дневных дыхательных нарушений. Достоверные сонно-зависимые дыхательные расстройства имели 24 (41%) больных. Синдром апноэ легкой степени был выявлен у 12 больных, в группе с умеренной и тяжелой степенью было по 6 пациентов. С помощью многомерного анализа были обнаружены четыре значимых предиктора (ИМТ, возраст, мужской пол и использование азиатоприна). Самым значимым предиктором оказался ИМТ. Тяжесть и распространенность нарушения дыхания во сне не имели значимой связи с классом тяжести МГ и наличием АТ к АХР [20].

Группа ученых из Южной Кореи провела изучение клинических и полисомнографических различий у 18 пациентов со стабильной МГ с СОАС и без него. Было проведено сравнение пациентов с СОАС ($n=7$) и без СОАС ($n=11$) в отношении исходных характеристик и параметров ПСГ. Данное исследование показало, что возникновение СОАС у пациентов с МГ коррелирует с мужским полом ($p=0,016$) и повышенным ИМТ ($p=0,033$), что соответствует общепопуляционным данным [21].

Еще одним аспектом изучения является оценка влияния нарушений сна на качество жизни больных МГ [12, 15]. В работе, опубликованной в 2018 г. в журнале «Acta Neurologica Belgica», представлено сравнение данных ПСГ, индекса качества сна, данных шкал дневной сонливости, утомляемости, депрессии и опросника качества жизни у 19 клинически стабильных пациентов с МГ и 26 здоровых людей из контрольной группы. Расстройства сна, особенно СОАС и утомляемость, были более выражены, а субъективная продолжительность сна была значительно ниже в исследуемой группе. Чрезмерная дневная сонливость и плохое качество сна не различались между пациентами и контрольной группой. Была получена положительная корреляция баллов опросника качества жизни при миастении (MG-QOL15) с субъективной продолжительностью сна, степенью утомляемости и баллами по шкале депрессии Гамильтона [12].

В последние годы появляется все больше работ, в которых доказывается, что у пациентов с МГ чаще, чем в популяции в целом, выявляются не только нарушения дыхания во сне, но и расстройства цикла сон—бодрствование, а также различные варианты инсомний [22]. В работе китайских ученых на основании анкетирования 161 больного МГ было показано, что распространенность депрессии, тревоги и инсомний составила 58,3, 45,3 и 39,1% соответственно [23].

Исследование, проведенное в Испании при помощи анкетирования 54 больных МГ [14], подчеркивает высо-

кую распространенность нарушений сна среди пациентов с МГ. Тяжесть заболевания может рассматриваться как специфический для миастении фактор риска нарушения сна. Предлагается шире использовать следующие шкалы: ESS, PSQI и MG-QOL15 для оценки воздействия заболевания на сон и качество жизни.

М. Sieminski и соавт. [24] использовали структурированный опросник, основанный на диагностических критериях международной исследовательской группы по изучению синдрома беспокойных ног (СБН), у 73 пациентов МГ и 65 здоровых людей из контрольной группы. Они сообщают, что СБН был выявлен у 43,2% пациентов основной группы и только у 20% — в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что СБН более распространен у пациентов с МГ, чем в популяции в целом. Учитывая, что СБН отрицательно влияет на качество жизни пациентов, предлагается проявлять настороженность в отношении данного синдрома у пациентов с МГ.

Единичные работы посвящены обсуждению лечения нарушений сна и связанных с ними аффективных расстройств у больных МГ. Н. Jordan и соавт. [25] представили клинический случай и обсуждение, пытаясь выделить факторы, которые необходимо учитывать при лечении тревожности и бессонницы у пациентов с МГ, а также обзор доступных вариантов лечения через призму существующих лекарственных ограничений. Обсуждение целесообразности и эффективности применения неинвазивной вентиляции положительным давлением во время сна (CPAP-терапия) для коррекции дыхательных нарушений во сне у больных МГ также представлены в единичных статьях [26, 27], в которых обсуждаются только отдельные клинические случаи.

Ж. Yeh и соавт. [11] оценили влияние плазмафереза на качество сна с использованием ESS и PSQI у 7 пациентов с МГ. В заключении авторы отмечают, что, несмотря на отчетливую положительную динамику клинических показателей, улучшение по опроснику качества жизни и снижению титра АТ к АХР, никаких значительных изменений показателей сна не наблюдалось. Однако в Журнале клинической медицины сна («Journal of Clinical Sleep Medicine») в 2014 г. было опубликовано клиническое наблюдение развития СОАС тяжелой степени у 45-летней женщины (индекс апноэ/типопноэ 31 в 1 ч). Дальнейшее обследование привело к постановке диагноза МГ с антителами к мышечно-специфической тирозинкиназе средней степени тяжести. После проведения лечения плазмаферезом, глюкокортикоидными гормонами и микофенолатом мофетиллом МГ компенсировалась до степени ремиссии. Повторная ПСГ, проведенная через 3 мес после достижения ремиссии МГ, показала уменьшение индекса апноэ до 5 в 1 ч, несмотря на то, что за время лечения вес женщины увеличился на 27 кг [28].

Особый интерес представляет систематический обзор работ, посвященных нарушениям сна у больных миастенией, который был проведен американской группой исследователей и опубликован в 2015 г. [5]. Критерием включения в данный обзор были рандомизированные контролируемые исследования, неконтролируемые кросс-секционные исследования или обзорные статьи, в которых обсуждались нарушения сна у больных МГ. Было найдено 36 исследований качества сна у пациентов с МГ, опубликованных между 1970 и 2014 гг. Число пациентов, участвовавших в этих исследованиях, варьировало от 9 до 490. Из 36 исследований 19 были исключены, так как не соответствовали критериям включения. В итоге в обзор было включено 17 работ: 6 контролируемых клинических исследований, 10 кросс-секционных и 1 обзор. В статье представлены сводная таблица исследований, включенных в анализ и краткое резюме по каждой из представленных работ. Авторы подчеркивают, что раннее выявление нарушений сна у больных МГ очень важно для коррекции терапевтических подходов и улучшения качества жизни. Распространенность нарушений сна у пациентов с нервно-мышечными расстройствами недостаточно хорошо отражена в научной литературе, а такие симптомы, как дневная сонливость и утомляемость, часто связывают с течением основного заболевания. Некоторые исследования показывают высокую распространенность плохого качества сна, чрезмерной дневной сонливости у больных МГ, в то время как другие не сообщают о таких ассоциациях. Однако исследования, в которых не удалось установить взаимосвязь с МГ и нарушений сна, имели небольшие размеры выборки.

Заключение

Таким образом, учитывая неубедительные доказательства и ограниченные данные литературы, необходимо дальнейшее изучение нарушений сна у пациентов с МГ. Тема актуальна и требует дальнейшей разработки. Целесообразно чаще использовать ПСГ. Рекомендуется изучать возможные корреляции демографических и клинических показателей, функции внешнего дыхания, динамики показателей на достаточно больших группах пациентов.

Особый интерес представляют сонно-зависимые дыхательные расстройства, усугубляющиеся на фоне декомпенсации МГ, и их коррекция с использованием CPAP-терапии в различных режимах. Такие данные могут быть использованы для разработки подходов коррекции нарушений сна и, следовательно, улучшения качества жизни пациентов с МГ.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Санадзе А.Г. *Миастения и миастенические синдромы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
Sanadze AG. *Miasteniya i miastenicheskie sindromy*. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
2. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol*. 2015;263(4):826-834.
<https://doi.org/10.1007/s00415-015-7963-5>
3. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10:46-56.
<https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
4. Jaretzki AI, Barohn RJ, Ernstoff RM. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advi-

- sory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16-23. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.1.16>
5. Oliveira EF, Nacif SR, Pereira NA, et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Physical Ther Sci*. 2015;27(6):2013-2018. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.2013>
 6. Gilhus N, Owe J, Hoff J, et al. Myasthenia Gravis: A Review of Available Treatment Approaches. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:847393. <https://doi.org/10.4061/2011/847393>
 7. Ou CY, Ran H, Qiu L, et al. Correlation factors of 127 times pre-crisis state in patients with myasthenia gravis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;1097(37):2884-2889. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.37.002>
 8. Quera-Salva M, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1992;31(1):86-92. <https://doi.org/10.1002/ana.410310116>
 9. Sonka K, Klinderová J, Koležáková M, et al. MESAM4 evaluated nocturnal respiration disturbances in myasthenia gravis. *Sb Lek*. 1996;97(1):97-102.
 10. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, et al. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2006;67(1):140-142. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26>
 11. Yeh JH, Lin CM, Chen WH, Chiu H. Effects of double filtration plasmapheresis on nocturnal respiratory function in myasthenic patients. *Artif Organs*. 2013;37(12):1076-1079. <https://doi.org/10.1111/aor.12128>
 12. Tascilar NF, Saracli O, Kurcer MA, et al. Is there any relationship between quality of life and polysomnographically detected sleep parameters/disorders in stable myasthenia gravis? *Acta Neurologica Belgica*. 2018;118(1):29-37. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0787-6>
 13. Крейс О.А., Алексеева Т.М., Гаврилов Ю.В. и др. Диагностика сонливости, усталости и депрессии у пациентов с миастенией гравис. *Нервно-мышечные болезни*. 2020;10(4):27-37. Kreis OA, Alekseeva TM, Gavrilov YuV, et al. Diagnosis of sleepiness, fatigue and depression in patients with myasthenia gravis. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2020;10(4):27-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2020-10-4-27-37>
 14. Martínez De Lapiscina EH, Aguirre ME, et al. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):174-180. <https://doi.org/10.1002/mus.23296>
 15. Oliveira EF, Nacif SR, Urbano JJ, et al. Sleep, lung function, and quality of life in patients with myasthenia gravis: A cross-sectional study. *Neuromuscul Disorder*. 2017;27(2):120-127. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.11.015>
 16. Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well-controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Neurology*. 1998;245(2):77-80. <https://doi.org/10.1007/s004150050181>
 17. Gajdos P, Quera Salva MA. Respiratory disorders during sleep and myasthenia. *Rev Neurol (Paris)*. 2001;157(11 Pt 2):145-147.
 18. Prudlo J, Koenig J, Erment S, Juhász J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):321-326. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01666.x>
 19. Stepansky R, Zeitlhofer J. Myasthenia gravis and sleep Review. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(7-8):285-287.
 20. Yeh J, Lin C, Chiu H, Bai C. Home sleep study for patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2015;132(3):191-195. <https://doi.org/10.1111/ane.12382>
 21. Heo S, Jun J, Park D, et al. Characteristics of obstructive sleep apnea in myasthenia gravis patients: a single center study. *Neurol Sci*. 2019;40(4):719-724. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-3706-1>
 22. Yongxiang Y, Min Zh, Jun G, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):455-462. <https://doi.org/10.3109/00207454.2015.1038712>
 23. Qiu L, Feng H, Huang X, et al. Study of incidence and correlation factors of depression, anxiety and insomnia in patients with myasthenia gravis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010;90(45):3176-3179.
 24. Sieminski M, Bilińska M, Nyka WM. Increased frequency of restless legs syndrome in myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 2012;68(3):166-170. <https://doi.org/10.1159/000339485>
 25. Jordan H, Ortiz N. Management of Insomnia and Anxiety in Myasthenia Gravis. *The J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2019;31(4):386-391. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18120383>
 26. Naseer S, Kolade V, Idrees S, et al. Improvement in ocular myasthenia gravis during CPAP therapy for sleep apnea. *Tenn Med*. 2012;105(9):33-34.
 27. Ki-Hwan Ji, Bae JS. CPAP Therapy Reverses Weakness of Myasthenia Gravis: Role of Obstructive Sleep Apnea in Paradoxical Weakness of Myasthenia Gravis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):441-442. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3626>
 28. Morgenstern M, Singas E, Zleik B, Greenberg H. Resolution of Severe Obstructive Sleep Apnea after Treatment of Anti-Muscle Kinase Receptor-Positive Myasthenia Gravis Despite 60-Pound Weight Gain. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(7):813-814. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3884>

Поступила 17.02.2021

Received 17.02.2021

Принята к печати 05.03.2021

Accepted 05.03.2021

Нарушение сна при синуклеинопатиях

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

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

Резюме

Статья освещает современное состояние проблемы нарушений сна, наблюдаемых при различных нейродегенеративных заболеваниях. Подробно описываются клиническая картина и диагностика данных нарушений. Более детально рассматриваются механизмы возникновения данных нарушений и их особенности при различных формах синуклеинопатий. Подробно освещаются медиаторные и физиологические изменения, лежащие в основе нарушений сна при различных нозологических единицах синуклеинопатий. Оценивается современное отношение к определенным нарушениям сна как предикторам возникновения нейродегенеративных заболеваний. Рассматривается роль глимфатической системы в возникновении данных расстройств. Также обсуждаются современные терапевтические стратегии в отношении нарушений сна при нейродегенеративных заболеваниях.

Ключевые слова: нарушение сна, синуклеинопатии, нейродегенерация, патогенез.

Информация об авторах:

Захаров А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

Калинин В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3233-8324>

Хивинцева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1878-7951>

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

Как цитировать:

Захаров А.В., Калинин В.А., Хивинцева Е.В. Нарушение сна при синуклеинопатиях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):98–102. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104298>

Sleep disorders in synucleinopathy

© А.В. ZAKHAROV, В.А. KALININ, Е.В. KHIVINTSEVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

The article highlights the current state of the problem of sleep disorders in various neurodegenerative diseases. The clinical picture and diagnosis of these disorders are described in detail. Separately, the emphasis is made on the mechanisms underlying development of these disorders and their features in various forms of synucleinopathies. The mediator and physiological changes that underlie sleep disorders in various nosological units of synucleinopathies are discussed in detail. The current attitude to certain sleep disorders as predictors of neurodegenerative diseases is evaluated. The role of the glymphatic system in the development of these disorders is considered. Also, modern therapeutic strategies for sleep disorders in neurodegenerative diseases are discussed.

Keywords: sleep disturbance, synucleinopathies, neurodegeneration, pathogenesis.

Information about the authors:

Zakharov A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1709-6195>

Kalinin V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3233-8324>

Khivintseva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1878-7951>

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

To cite this article:

Zakharov AV, Kalinin VA, Khivintseva EV. Sleep disorders in synucleinopathy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):98–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104298>

Нарушения сна достаточно широко распространены, встречаются у лиц разных возрастов, но все же чаще в старших возрастных группах [1]. Отдельные виды нарушений сна имеют тесную взаимосвязь с определенными патологическими состояниями, являясь их патогномичным проявлением.

При этом иногда расстройство сна является патологическим состоянием, возникающим задолго до развития других неврологических проявлений патологического процесса, т.е. до появления дневных клинических симптомов или синдромов заболевания. Ярким примером этому является нарушение сна

при нейродегенеративных заболеваниях. Наиболее подробно изучены нарушения сна при таких нейродегенеративных патологиях как синуклеинопатии (болезнь Паркинсона (БП), деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и мультисистемная атрофия (МСА)). Однако следует отметить, что происходит активное накопление данных и при других формах нейродегенераций.

Нарушения сна являются доклиническим проявлением дневных симптомов вышеуказанных патологий и служат основой для углубленного обследования пациентов с целью выявления нейродегенеративных заболеваний. Раннее выявление нарушения сна играет важную роль в оценке рисков развития или обнаружения начальных признаков нейродегенеративного заболевания. В дальнейшем это способствует формированию терапевтической стратегии и назначению нейропротективной терапии, замедляющей прогрессию нейродегенерации.

На данный момент прогнозируется увеличение распространенности нейродегенеративной патологии. Так, например, болезнью Альцгеймера (БА) и БП сегодня в мире страдают соответственно около 26 млн и 4,5 млн человек, а в последующие годы, согласно существующей тенденции, число пациентов с данной патологией может увеличиваться кратно и к 2050 г. достигать цифр 104 млн и 18 млн [2]. Такая отрицательная тенденция стимулирует поиск предикторов развития нейродегенеративных заболеваний, а при выявлении тесной взаимосвязи с риском возникновения заболевания включать данные предикторы в состав ранних немоторных проявлений заболевания, как, например, некоторые формы нарушения сна при БП.

Медиаторные и физиологические изменения, лежащие в основе нарушений сна при синуклеинопатиях

В основе патогенеза возникновения нейродегенеративных заболеваний лежит патологическое накопление в нейронах белков альфа-синуклеина и тау-протеина. Нейродегенерация также встречается при некоторых формах наследственных заболеваний, прионных заболеваниях, заболеваниях мотонейрона и нейроаксональных дистрофиях. Агрегированные отложения белка альфа-синуклеина, одной из функций которого является модулирование высвобождения синаптических нейротрансмиттеров и аутофагической активности, лежат в основе неврологических проявлений БП. Аномальные значения концентрации альфа-синуклеина выявляются также при таких заболеваниях, как ДТЛ и МСА. При МСА мишенью являются глиальные клетки, в которых наблюдается патологическое накопление альфа-синуклеина.

При нейродегенеративных заболеваниях отмечается изменение экспрессии генов циркадных ритмов CLOCK [3, 4]. Нарушение сна и циркадных ритмов может являться причиной дисфункции глимфатической системы, способствуя нарушению выведения альфа-синуклеина. В последнее время большое значение в прогрессировании нейродегенеративных заболеваний уделяется нарушению функционирования именно глимфатической системы. Объем цереброспинальной и интерстициальной жидкости, который составляет 140 и 280 мл соответственно, согласно исследованиям, не является результатом функционирования только лишь сосудистых сплетений, локализующихся в задних рогах боковых желудочков. В продукции цереброспинальной и интерстициальной жидкости активно участвует, а возможно, носит главенствующую роль глимфатическая система. Согласно последним исследованиям, работа дан-

ной системы может быть нарушена вследствие сочетания нескольких факторов: нейротоксического эффекта альфа-синуклеина или уменьшения количества дофаминергических нейронов. Поиск методов неинвазивной визуализации и функциональных *in vivo* биологических маркеров деятельности глимфатической системы является на данный момент перспективным направлением ранней диагностики и терапии нейродегенеративных заболеваний.

Глимфатическая система выполняет дренажную функцию, благодаря этому происходит элиминация накопившихся продуктов метаболизма через вновь образуемые каналы опосредованно с интерстициальной и цереброспинальной жидкостью в периваскулярные пространства. Увеличение активности данной системы наблюдается во время сна [5]. Функционирование глимфатической системы способствует удалению нейротоксичных белковых агрегаций бета-амилоида или альфа-синуклеина [6]. Нарушение функционирования глимфатической системы может быть вызвано нарушением сна и циркадного ритма. Такой механизм нарушения ее работы, например, рассматривается при БП.

Однако остается открытым вопрос относительно первопричины нарушений функции глимфатической системы, так как существуют и альтернативные мнения, что первоначально происходит нарушение со стороны дренажной функции глимфатической системы и уже в дальнейшем формируются симптомокомплексы нейродегенеративных заболеваний, в том числе происходит формирование их немоторных проявлений.

Наиболее часто альфа-синуклеин накапливается в структурах центральной нервной системы, имеющих большую концентрацию дофаминергических нейронов: черной субстанции, вентральной области покрышки среднего мозга [7]. При этом кратное увеличение данного белка может наблюдаться при физиологическом старении, превышая концентрацию относительно людей молодого возраста на 600% [8].

Одним из ярких немоторных проявлений, в основном при альфа-синуклеинопатиях, является расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз (Rapid eye movement (REM), sleep behavior disorder (RBD)). Данный симптом в первую очередь связан с нарушением функционирования каудальных отделов ствола головного мозга, а именно педунклопонтинного ядра, связанного с вентральной покрышечной областью и черной субстанцией [9]. Изменения белого вещества головного мозга у пациентов с идиопатическим RBD (iRBD) были обнаружены в стволе мозга, где модулируется сон с быстрыми движениями глаз, и в других областях мозга, таких как черная субстанция, обонятельная область, левая височная доля, свод, внутренняя капсула, зрительная лучистость. При этом каких-либо других нарушений, свидетельствующих о наличии у них нейродегенеративных заболеваний, зарегистрировано не было.

Однако другие исследования, проведенные с использованием диффузно-тензорной визуализации (DTI), выявили незначительные или умеренные изменения белого вещества у пациентов с iRBD [10]. Исследование с использованием МРТ головного мозга с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла продемонстрировало снижение нигральной гиперинтенсивности у пациентов с iRBD, что согласуется со значительным снижением ^{123}I -N-3-фторпропил-2β-карбометокси-3β-4-йодфенилтропана (визуализационный инди-

катор полосатого тела, пресинаптический переносчик дофамина) [11]. При синуклеинопатии (например, при МСА) может наблюдаться уменьшение числа клеток в двойном ядре языкоглоточного нерва, а также в дугообразном ядре гипоталамуса [12]. RBD у пациентов с МСА коррелирует с выраженностью потери стриарных моноаминергических нейронов, но при этом корреляции со степенью уменьшения количества таламических холинергических нейронов не обнаружено [13]. Также может нарушаться функционирование системы орексиновых нейронов латерального гипоталамуса. Проявлением данной дисфункции является чрезмерная дневная сонливость.

Предикторы и маркеры риска развития нейродегенеративных заболеваний

На данный момент остается открытым вопрос относительно гендерных и возрастных особенностей заболевания, скорости прогрессирования когнитивных нарушений (КН) до степени деменции и продолжается поиск маркеров нейродегенерации [14].

В качестве маркеров рассматриваются некоторые гены, кодирующие определенные ферменты. Например, у пациентов с RBD мутации гена глюкоцереброзидазы, картированного на хромосоме 1q21, встречаются чаще, чем в контрольной группе, коррелируя с манифестацией БП и ДТЛ [15].

В проведенном анализе доминантного или рецессивного состояния по генам *PRKN*, *PARK7*, *PINK1* и др. не было обнаружено связи с iRBD. На основании данного исследования был сделан вывод, что RBD ассоциировано со спорадическими многофакторными формами БП, а не с моногенными формами заболевания [16]. Кроме того, исследование с использованием позитронно-эмиссионной томографии продемонстрировало, что у пациентов с RBD повышена активация микроглии в черной субстанции наряду со снижением дофаминергической функции в скорлупе. Наличие активированной микроглии у пациентов с RBD может выступать маркером краткосрочной конверсии в синуклеинопатию в ближайшем будущем [17].

Нарушение сна при синуклеинопатиях

Одним из частых и значимых для пациентов и их родственников нарушением сна при БП, ДТЛ и МСА является RBD. Данное расстройство в настоящий момент считается высоковероятным доклиническим проявлением такой формы синуклеинопатии, как БП [18]. При БП моторные проявления, являющиеся результатом выраженного повреждения черной субстанции вследствие длительно протекающего патологического процесса, начинают проявляться клинически только в середине заболевания [19]. При этом наиболее ранним и частым синдромом являются немоторные проявления в виде RBD. Данное расстройство включает в себя REM-сон без атонии в сочетании со стереотипными ночными двигательными нарушениями во сне, возможно, с вокализациями (такими как крик), а также гиперактивным поведением, достаточно часто являющимся причиной самотравматизма у таких пациентов.

Данная REM-сон-ассоциированная парасомния может встречаться и при других нейродегенерациях, например МСА, ДТЛ [18]. Почти 1/2 пациентов с БП [20], и, по крайней мере, 69–88% пациентов с МСА (при этом частота встречаемости относительно формы МСА, сопровождающейся атрофией мозжечка и дегенерацией черной субстанции, одинакова) и около 80% пациентов с ДТЛ имеют

RBD [21]. Риск возникновения ДТЛ и БП после диагностики RBD составляет 12% в течение 3 лет, 20% в течение последующих 5 лет, 33% после 7 лет и >50% после 10 лет [22]. Согласно проспективным наблюдательным исследованиям, приблизительно у 81% людей с iRBD наблюдается феноконверсия в один из видов альфа-синуклеинопатии в течение примерно 14 лет [22, 23]. Именно поэтому при первичной диагностике RBD важно оценить потенциальный риск последующего развития альфа-синуклеинопатии и выяснить другие возможные причины заболевания, т.е. вторичный генез данного расстройства, вызванного, например, приемом некоторых лекарственных препаратов (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина).

В настоящее время проводятся несколько наблюдательных когортных исследований, направленных на длительное наблюдение за пациентами с RBD, например в рамках исследования Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) (<https://www.ppmi-info.org>).

Улучшение диагностики RBD актуально для раннего выявления альфа-синуклеинопатий, когда постановка диагноза может быть затруднена [24]. Действительно, недавнее исследование 171 пациента с RBD выявило широко распространенные латентные нарушения, выявляемые только благодаря углубленному нейропсихиатрическому обследованию, что может быть использовано для стратификации риска синуклеинопатии [25]. Основываясь на сочетании результатов тестирования и клинических данных, авторы предлагают термин «RBD-плюс» для обозначения таких пациентов, которые могут иметь ассоциированные факторы риска и/или признаки и симптомы нейродегенеративного заболевания.

Наконец, возможно, наиболее важной необходимостью в исследованиях в этой области неврологии является обнаружение и тестирование биомаркеров для определения того, у кого и когда именно произойдет конверсия в альфа-синуклеинопатию, для определения стратегии нейропротекции для предотвращения прогрессии нейродегенерации у выявленных лиц из группы риска [14].

Также при БП наблюдаются такие нарушения сна, как фрагментация ночного сна с частыми ночными пробуждениями и чрезмерной дневной сонливостью. В качестве основных причин фрагментации ночного сна могут служить ноктурия, ночные крампи, ночная дистония.

Для МСА также характерно обнаружение по данным полисомнографического исследования (ПСГ) быстрого сна без атонии, встречаемость которого достигает 90%. Для МСА, помимо RBD, характерны дыхательные нарушения в виде обструктивного или центрального апноэ сна, ночного смешанного стридора. Нарушение дыхания в виде ночного стридора встречается у 42% пациентов с МСА [25]. Причиной данных нарушений является различный уровень поражения мышц гортани (паралич голосовых связок или односторонний паралич перстневидной мышцы, а также парадоксальное движение голосовых связок). Считается, что данное дыхательное расстройство является одной из причин более высокой смертности среди таких пациентов, особенно в ночное время [26]. EDS встречается у 28% пациентов с МСА, при этом согласно данным ПСГ структура ночного сна существенно не нарушена.

ДТЛ — вариант синуклеинопатии, характеризующийся наличием прогрессирующих КН, зрительных галлюци-

наций, синдрома паркинсонизма. При данной форме нейродегенерации встречаемость RBD варьирует от 44 до 65%. В качестве других нарушений при ДТЛ описываются единичные случаи наблюдения синдрома беспокойных ног.

Терапия нарушений сна

В структуре сна пациентов с синуклеинопатиями основной проблемой, которая требует терапии, является RBD. Клоназепам был первым лекарственным препаратом, описанным для использования при RBD, и для многих медицинских специалистов остается основой лечения.

Согласно последним исследованиям, использование мелатонина в дозе 3–6 мг также позволило достигнуть уменьшения клинических проявлений RBD [27, 28].

В терапии сонно-зависимых дыхательных расстройств, чаще встречающихся при МСА, при наличии в их структуре обструктивного апноэ и стридора эффективным будет проведение данного вида терапии — Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Однако при наличии центрального апноэ достижение положительного эффекта возможно только при проведении адаптивной сервовентиляции [29, 30].

Заключение

Таким образом, следует отметить необходимость анализа описанных расстройств сна у пациентов с различными

ми формами синуклеинопатий для улучшения ведения и лечения данной группы больных. Данные проведенного анализа могут быть применены в создании алгоритмов стратификации риска феноконверсии и прогноза заболеваний. Возможность выявления высокого риска развития нейродегенеративных заболеваний у пациентов с RBD будет иметь первостепенное значение. Кроме того, это позволит расширить наши знания о доклинических проявлениях альфа-синуклеинопатий.

Кроме того, выявление лиц, находящихся в группе риска по нейродегенеративным расстройствам, может в конечном счете обеспечить платформу для тестирования возможных нейропротективных агентов, предназначенных для терапии данных заболеваний.

Результаты получены в рамках реализации программы деятельности Лидирующего исследовательского центра, реализующего дорожную карту по «сквозной» цифровой технологии «Технологии виртуальной и дополненной реальности» при финансовой поддержке Минкомсвязи России и АО «РВК» (Договор о предоставлении гранта №003/20 от 17.03.20, идентификатор соглашения о предоставлении субсидии 0000000007119P190002)

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kasten M, Chade A, Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;83:129–151. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)83006-5](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)83006-5)
- Zakharov AV, Poverennova IE, Kalinin VA, Khivintseva EV. Parasomnias Associated with Disordered Arousal from Slow-Wave Sleep: Mechanism of Occurrence and Neurophysiological Characteristics. *Neurosci Behav Physiol*. 2020;50:270–274. <https://doi.org/10.1007/s11055-020-00897-z>
- Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, Barker RA. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson's disease. *JAMA Neurol*. 2014;71:589. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.65>
- Zakharov AV, Khivintseva EV, Pyatin VF, Sergeeva MS, Antipov OI. Melatonin — Known and Novel Areas of Clinical Application. *Neurosci Behav Physiol*. 2019;49:60–63. <https://doi.org/10.1007/s11055-018-0692-3>
- Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40:2583–2599. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
- Verheggen ICM, Van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, Jansen JFA, Backes WH. Interaction between blood-brain barrier and glymphatic system in solute clearance. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:26–33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.028>
- Alberico SL, Cassell MD, Narayanan NS. The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia*. 2015;5:51–55. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2015.06.001>
- Chu Y, Kordower JH. Age-associated increases of α -synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: is this the target for Parkinson's disease? *Neurobiol Dis*. 2007;25:134–149. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.08.021>
- French IT, Muthusamy KA. A review of the pedunculopontine nucleus in parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:99–125. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00099>
- Pyatigorskaya N, Gaurav R, Arnaldi D, Leu-Semenescu S, Yahia-Cherif L, Valabregue R, Vidailhet M, Arnulf I, Lehericy S. Magnetic Resonance Imaging Biomarkers to Assess Substantia Nigra Damage in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(11):zsx149. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx149>
- Bae YJ, Kim JM, Kim KJ, Kim EP, Hyun S, Kang SY, Yoon IY, Lee JY, Jeon B, Kim SE. Loss of Substantia Nigra Hyperintensity at 3.0-T MR Imaging in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Comparison with 123I-FP-CIT SPECT. *Radiology*. 2018;287(1):285–293. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162486>
- Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain*. 2007;130:469–475. <https://doi.org/10.1093/brain/awl1357>
- Gilman S, Koeppe RA, Chervin RD, Consens FB, Little R, An H, Junck L, Heumann M. REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA. *Neurology*. 2003;61(1):29–34. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000073745.68744.94>
- Gámez-Valero A, Beyer K, Borrás FE. Extracellular vesicles, new actors in the search for biomarkers for dementias. *Neurobiology of Aging*. 2019;74:15–20. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.006>
- Mufti K, Rudakou U, Yu E, Krohn L, Ruskey JA, Asayesh F, Laurent SB, Spiegelman D, Arnulf I, Hu MT, Montplaisir JY, Gagnon JF, Desautels A, Dauvilliers Y, Gigli GL, Valente M, Janes F, Högl B, Stefani A, Holzknecht E, Šonka K, Kemlink D, Oertel W, Janzen A, Plazzi G, Antelmi E, Figorilli M, Puligheddu M, Mollenhauer B, Trenkwalder C, Sixel-Döring F, Cohen De Cock V, Monaca CC, Heidebreder A, Ferini-Strambi L, Dijkstra F, Viane M, Abril B, Boeve BF, Postuma RB, Rouleau GA, Gan-Or Z. Comprehensive Analysis of Familial Parkinsonism Genes in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*. 2021;36:235–240. <https://doi.org/10.1002/mds.28318>
- Stokholm MG, Iranzo A, Østergaard K, Serradell M, Otto M, Svendsen KB, Garrido A, Vilas D, Borghammer P, Santamara J, Møller A, Gaig C, Brooks DJ, Tolosa E, Pavese N. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2017;16(10):789–796. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30173-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30173-4)

17. Mollenhauer B, Trautmann E, Sixel-Doring F, Wicke T, Ebentheuer J, Schaumburg M, Lang E, Focke NK, Kumar KR, Lohmann K, Klein C, Schlossmacher MG, Kohnen R, Friede T, Trenkwalder C. Nonmotor and diagnostic findings in subjects with de novo Parkinson disease of the DeNo-Pa cohort. *Neurology*. 2013;81(14):1226-1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a6cbd5>
18. Grattwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*. 2015;138:1454-1476. <https://doi.org/10.1093/brain/awv104>
19. Doppler K, Jentschke HM, Schulmeyer L, Vadasz D, Janzen A, Luster M, Hoffken H, Mayer G, Brumberg J, Booij J, Musacchio T, Klebe S, Sittig-Wiegand E, Volkmann J, Sommer C, Oertel WH. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2017;133:535-545. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1684-z>
20. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord*. 2017;32:645-658. <https://doi.org/10.1002/mds.27018>
21. Miyamoto T, Miyamoto M. Phenocconversion from idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder to Lewy body disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2018;5:506-511. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12647>
22. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*. 2013;14:744-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.10.009>
23. Adler CH, Beach TG, Hentz JG, Shill H., Caviness JN, Driver-Dunckley E, Sabbagh MN, Sue LI, Jacobson SA, Belden CM, Dugger BN. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study. *Neurology*. 2014;83(5):406-412. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000641>
24. Barber TR, Lawton M, Rolinski M, Evetts S, Baig F, Ruffmann C, Gornall A, Klein JC, Lo C, Dennis G, Bandmann O, Quinnell T, Zaiwalla Z, Ben-Shlomo Y, Hu MTM. Prodromal Parkinsonism and Neurodegenerative Risk Stratification in REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*. 2017;40(8):zxx071. <https://doi.org/10.1093/sleep/zxx071>
25. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med*. 2004;5:21-30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2003.07.002>
26. Shimohata T, Ozawa T, Nakayama H, Tomita M, Shinoda H, Nishizawa M. Frequency of nocturnal sudden death in patients with multiple system atrophy. *J Neurol*. 2008;255:1483-1485. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0941-4>
27. Kunz D, Mhlberg R. A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder. *J Sleep Res*. 2010;19:591-596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00848.x>
28. McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, Silber MH, Olson EJ, Tippmann-Peikert M. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2013;14:237-242. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.018>
29. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. Continuous positive air pressure eliminates nocturnal stridor in multiple system atrophy. Barcelona Multiple System Atrophy Study Group. *Lancet*. 2000;356:1329-1330. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02824-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02824-5)
30. Nonaka M, Imai T, Shintani T, Kawamata M, Chiba S, Matsumoto H. Non-invasive positive pressure ventilation for laryngeal contraction disorder during sleep in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2006;247:53-58. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008208>

Поступила 19.02.2021

Received 19.02.2021

Принята к печати 10.03.2021

Accepted 10.03.2021

Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода

© И.М. МАДАЕВА, Н.В. ПРОТОПОПОВА, Н.Л. САХЬЯНОВА, О.Н. БЕРДИНА, Н.В. СЕМЕНОВА,
Э.Б. УХИНОВ, Л.В. РЫЧКОВА, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

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

Резюме

Цель исследования. Оценка сердечной деятельности плода по кардиотокографии (КТГ) с одновременным проведением полисомнографии (ПСПГ) у беременных с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материал и методы. В исследование были включены 49 женщин в возрасте 18—30 лет в III триместре беременности с жалобами на храп, и субъективными признаками СОАС с вероятным апноэ по результатам Берлинского опросника сна. Шестнадцать женщин, сопоставимых по возрасту и сроку беременности с основной группой, без жалоб на храп составили контрольную группу. Всем обследуемым женщинам была проведена ПСПГ с одновременной КТГ по стандартным методикам.

Результаты. Выявлены выраженные изменения паттерна сна у беременных с СОАС: значительная редукция 3-й стадии медленно-волнового сна и фазы быстрого сна. Высокий индекс апноэ/гипопноэ, сопровождаемый десатурацией и появлением активационных ЭЭГ-паттернов, характеризовал сон беременных основной группы. Анализ результатов КТГ показал, что средние значения базального ритма были статистически выше у женщин с СОАС, чем в группе контроля. Также статистически достоверно отличаются показатели амплитуды осцилляций, частота осцилляций и количество шевелений за 30 мин. Отмечена реакция со стороны плода на эпизоды апноэ у матери в виде активного шевеления, изменений частоты сердечных сокращений в виде брадикардии (до 105—110 уд/мин) или тахикардии (до 155—160 уд/мин) относительно базального ритма (140 уд/мин).

Заключение. Установлено, что СОАС у беременных, сопровождаемый интермиттирующей ночной гипоксией, вызывает изменения двигательной активности и сердечной деятельности плода, что свидетельствует о состоянии внутриутробной гипоксемии.

Ключевые слова: сон, беременность, апноэ, гипоксия, плод, полисомнография, кардиотокография.

Информация об авторах:

Мадаева И.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Протопопова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

Сахьянова Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Бердина О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Семенова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Ухинов Э.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>

Рычкова Л.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

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., Протопопова Н.В., Сахьянова Н.Л., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Ухинов Э.Б., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И. Синдром обструктивного апноэ сна, беременность и состояние плода. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):103–109. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042103>

Sleep apnea syndrome, pregnancy and fetal condition

© I.M. MADAEVA, N.V. PROTOPOPOVA, N.L. SAKHYANOVA, O.N. BERDINA, N.V. SEMENOVA, E.B. UKHINOV,
L.V. RYCHKOVA, L.I. KOLESNIKOVA

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

Abstract

Objective. To assess fetal cardiac activity with simultaneous polysomnographic (PSG) study of pregnancy with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials and methods. Forty-nine women, aged 18—30 years, 30—34 weeks pregnant, complaining of snoring, with a positive rating in 2 and/or 3 sections of the Berlin Sleep Questionnaire were included in the study. Sixteen pregnant women with the corresponding gestational age, without complaints of snoring, made up the control group. All participants underwent PSG monitoring and fetal cardiotocography (CTG) according to standard techniques.

Results. PSG results demonstrate significant changes in sleep patterns in pregnant women with OSAS. There is a significant reduction in SWS 3, REM. High AHI, accompanied by desaturation and the appearance of activation EEG- patterns of cyclic alternations are characterized the sleep of pregnant women with OSAS. Analysis of CTG results shows that the average values of the basal rhythm are statistically higher in women with OSAS than in the control group. Also, the indicators of the amplitude of the oscil-

lations, the frequency of oscillations and the number of movements in 30 minutes are statistically significantly different. Reaction of the fetus to episodes of apnea in the form of active perturbation, changes in heart rate as bradycardia (to 105—110 beats per minute) or tachycardia (to 155—160 beats per minute) compared to basal level (140 beats per minute) are noted.

Conclusion. OSAS during nocturnal sleep in pregnant women causes the changes in motor activity and cardiac activity of the fetus that indicates fetal hypoxemia.

Keywords: sleep, pregnancy, apnea, hypoxia, fetus, polysomnography, cardiotocography.

Information about the authors:

Madaeva I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Protopopova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1740-228X>

Sakhyanova N.L. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Berdina O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Semenova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Ukhinov E.B. — <https://orcid.org/0000-0002-6931-3879>

Rychkova L.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5292-0907>

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, Protopopova NV, Sakhyanova NL, Berdina ON, Semenova NV, Ukhinov EB, Rychkova LV, Kolesnikova LI. Sleep apnea syndrome, pregnancy and fetal condition. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):103–109. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042103>

Беременность предъявляет организму женщины большие требования. Для обеспечения жизнедеятельности, роста и развития плода в организме женщины происходят существенные изменения, которые касаются практически всех систем организма. Известно, что гормональные, поведенческие и физиологические изменения (например, вынужденное положение на спине во время сна, снижение функционального остаточного объема легких в III триместре), происходящие во время беременности, влияют на качество ночного сна и могут predispose к развитию или усилению существующего синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [1–3]. Однако одними из основных факторов, приводящих к СОАС при беременности, являются избыточная масса тела и ожирение у женщины до беременности и чрезмерная гестационная прибавка в весе. Данный фактор широко обсуждается в литературе, обосновывая уязвимость беременных с экстрагенитальной патологией к факту возникновения СОАС [4, 5]. Таким образом, интерес к проблеме нарушений дыхания во время сна при беременности является неоспоримым, однако имеющаяся сложность методических подходов не позволяет широко внедрять некоторые аспекты медицины сна в практическое акушерство и перинатологию.

Широкое распространение как метод субъективной оценки сна во время беременности получило анкетирование [6–11]. Для скрининга нарушений дыхания во время сна широко используется Берлинский опросник сна, который имеет доказанную специфичность 86% и чувствительность 77% [12, 13]. Однако полисомнография (ПСГ) как основной объективный метод исследования сна не так широко распространена. Встречаются единичные исследования [14–16], в которых с высокой степенью достоверности доказана взаимосвязь СОАС с осложнениями во время беременности. Нами ранее были описаны особенности сна беременных с артериальной гипертензией и ожирением в сочетании с нарушениями сна [17].

Цель настоящего исследования — оценка сердечной деятельности плода по КТГ с одновременным проведением ПСГ у беременных с СОАС.

Материал и методы

Проведено кросс-секционное (одномоментное) исследование 65 беременных на сроке гестации 30–34 нед. **Критерии включения в исследование:** возраст 18–30 лет, избыточная масса тела до беременности (индекс массы тела (ИМТ) 27–30 кг/м²), первая беременность, жалобы на храп до беременности, высокий риск СОАС по результатам Берлинского опросника сна: положительная оценка в 2 или 3 разделах. Таким образом, 49 беременных соответствовали критериям включения. **Критерии не включения:** наличие обострений хронических заболеваний, острые респираторные и воспалительные заболевания, сахарный диабет, заболевания почек, костно-мышечной системы, акушерские осложнения, которые могли бы способствовать неблагоприятным исходам, отказ от участия в исследовании. Шестнадцать беременных составили контрольную группу, соответствующую по возрасту и сроку гестации на момент обследования, с отсутствием или одной положительной оценкой по трем разделам Берлинского опросника сна. Наличие хронического гастрита и холецистита вне обострения не являлось критерием исключения, поэтому данные заболевания присутствовали в обеих группах. Все участники исследования находились под наблюдением в Перинатальном центре Иркутска. Обязательным условием для включения в данное исследование явилось подписание добровольного информированного согласия после ознакомления с протоколом исследования. Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Протокол №3 от 2017 г.). Демографические и анамнестические данные представлены в **табл. 1**.

Полисомнографический мониторинг проводили в специально оборудованной комнате, максимально приближенной к домашним условиям, с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG («Comet») с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 (США). Исследование проводилось в течение 7–8 ч ночного сна

Таблица 1. Демографические и клинико-anamnestic данные беременных, включенных в исследование, $M \pm SD$ или абс. (%)
Table 1. Demographic and clinical-anamnestic data of pregnant women included in the study, $M \pm SD$ or abs. (%)

Характеристика	Беременные с СОАС ($n=49$)	Беременные без СОАС ($n=16$)
Возраст, годы	28,2 $\pm$ 5,1	29,3 $\pm$ 3,2
Раса, n (%)		
азиаты/монголоиды	12 (24,5%)	4 (25%)
европеоиды/русские	37 (75,5%)	12 (75%)
Курение до беременности, n (%)	15 (23,07%)**	4 (20%)
Употребление алкоголя, n (%):		
до беременности (>3 доз в 1 нед)	12 (18%)**	2 (12,5%)
во время беременности (>3 доз в 1 нед)	—	—
Гестационный возраст, нед	38,7 $\pm$ 1,3*	37,6 $\pm$ 2,2
ИМТ, кг/м ² :		
до беременности	29,6 $\pm$ 3,2*	24,1 $\pm$ 3,2
во время обследования	31,6 $\pm$ 5,7*	27,2 $\pm$ 2,8
Хронические заболевания ЖКТ, n (%)	23 (35,38%)	5 (31,25%)
Артериальная гипертензия, n (%)	11 (16,9%)**	1 (6,25%)
Берлинский опросник сна:		
высокий риск (положительная оценка в 2 категориях и более)	49 (100%)**	0 (0%)
низкий риск (положительная оценка в 1 категории или полное отсутствие)	0 (0%)**	16 (100%)

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; p -уровень значимости: * — $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента); ** — $p < 0,05$ (U -критерий Манна—Уитни).
 Note. GI — gastrointestinal tract. * — $p < 0,05$ (Student's t -test); ** — $p < 0,05$ (U -Mann—Whitney test).

специально обученным персоналом в присутствии акушера-гинеколога. ПСГ включало регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ, центральная и окципитальная локация), электроокулограммы (ЭОГ) правого и левого глаза, подбородочной миограммы, электрокардиограммы (ЭКГ) в 1 стандартном отведении, пульсоксиметрии, грудного и брюшного мышечных усилий, ороназального воздушного потока, храпа [18]. Анализ полученной информации проводился по принятым стандартным критериям [19]. Нарушения дыхания во время сна оценивались по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ) — количество полных остановок и/или снижение дыхательного потока на 50%, длительностью не менее 10 с за 1 ч сна [20]. Одновременно с ПСГ проводилась кардиотокография (КТГ) плода в течение 3—4 ч сна матери с использованием кардиотокографа Fetal Monitor AM66 (Германия). Современные кардиомониторы основаны на принципе Допплера, использование которого позволяет регистрировать изменение интервалов между отдельными циклами сердечной деятельности плода, которые преобразуются в изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отображаются в виде графического изображения. Оценивались базальная частота ритма, амплитуда и частота осцилляций, наличие и амплитуда акселераций, двигательная активность плода.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 Stat-Soft Inc, США. В зависимости от вида распределения данных применяли различные алгоритмы статистического анализа. Для представления количественных данных приводили описательные статистики: среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), медиану и 25-й и 75-й процентиля (Me (25%; 75%)) в случае ненормального распределения величин. Качественные признаки представлялись в виде абсолютных величин и частоты событий (процента наблюдений), их сравнение проводили с помощью критерия χ^2 (для двух неза-

висимых переменных). Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних двух независимых выборок использовали параметрический критерий Стьюдента (t -критерий). В качестве непараметрических альтернатив t -критерия Стьюдента для независимых выборок использовали U -критерий Манна—Уитни. Различия рассматривали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ макроструктуры и основных характеристик сна 2 групп беременных представлены в **табл. 2**. Результаты, полученные с помощью инструментального исследования сна — ПСГ, демонстрируют значительные изменения паттерна сна у беременных с манифестным СОАС по сравнению с беременными без клинических проявлений заболевания. Следует отметить высокую достоверность Берлинского опросника сна, так как наличие субъективных проявлений СОАС по данным анкетирования было подтверждено объективно с помощью ПСГ. В соответствии с полученными данными, сон беременных с клиническими проявлениями СОАС отличался значительной редукцией 3-й стадии медленноволнового сна (МВС) и фазы быстрого сна (ФБС), высоким ИАГ, сопровождаемым десатурацией и появлением активационных ЭЭГ-паттернов, что объективно подтверждает течение беременности с СОАС в III триместре.

Одновременно с ПСГ-исследованием проводилась КТГ плода, результаты представлены в **табл. 3**.

При оценке КТГ во время ночного сна матери мы также учитывали все стандартные данные: базальный ритм, вариабельность, наличие акселераций и любых децелераций.

Сравнительный анализ полученных результатов КТГ плода в 34—38 нед у беременных во время ночного сна показал, что средние значения базального ритма были статистически выше у женщин с СОАС, чем в группе беремен-

Таблица 2. Структура и основные характеристики ночного сна по данным ПСГ-мониторинга, Me (25%; 75 %), min—max
Table 2. Structure and main characteristics of night sleep according to dataPSG monitoring, Me (25%; 75 %), min—max

Показатель	Беременные с СОАС (n=49)	Беременные без СОАС (n=16)
МВС 1—2, мин	227,5 (205; 267)* 180—306	145,4 (141; 153) 138—156
МВС 3, мин	73,5 (68,5; 82)* 59,5—97	114 (105; 121) 99—130
ФБС, мин	57 (55; 60)* 50,5—80,5	137,2 (126; 144) 121—150
Латенция ко сну, мин	8,5 (5,9; 10,2)* 5,0—14,5	15,9 (14; 18,5) 13,2—20,5
WASO, мин	13,7 (11; 15,2)* 7,2—20,4	5,2 (1,9; 8,5) 0,5—10,5
Реакции ЭЭГ-активаций, событий/ч	45 (37,2; 51)* 30—72	21,1 (19,3; 23) 18—25,2
ИАГ, событий/ч	18 (12,8; 24)* 9,9—30	1,8 (1,2; 2,3) 0,9—2,7
Индекс храпа, событий/ч	65 (41; 87,9)* 38—112	33 (31,2; 37) 30—38
Средняя SaO ₂ , %	89 (87; 92)* 85—93	96,4 (95,4; 97,3) 94—98,2

Примечание. МВС 1—2 — 1—2-я стадия медленноволнового сна; МВС 3 — 3-я стадия медленноволнового сна; WASO — общее время бодрствования в течение ночи после пробуждений; SaO₂ — сатурация (% насыщения крови кислородом); уровень значимости — * $p < 0,05$ (U-критерий Манна—Уитни).

Note. PSG — polysomnography; SOAS — obstructive sleep apnea syndrome; SWS 1—2 — 1—2 stages of slow wave sleep; SWS 3 — 3rd stage of slow wave sleep; REM — «rapid ears movement»; WASO — wake after sleep onset; EEG — electroencephalogram; IAG — apnea/hypopnea index; SaO₂ — saturation (% blood oxygen saturation); Me is the median (* — $p < 0.05$ (Manna—Whitney U-test)).

Таблица 3. Результаты КТГ у беременных с СОАС в сравнении с контролем, M±SD

Table 3. CTG results in pregnant women with SOAS versus controls, M±SD

Показатель	Беременные с СОАС (n=49)	Беременные без СОАС (n=16)
БЧСС, уд. в 1 мин	154,20±1,27*	143,61±1,11
АМо, мин. уд. в 1 мин	6,91±0,51*	9,24±0,44
Частота осцилляций, ед.	7,1±0,11*	8,13±0,35
Количество акцелераций (за 30 мин), ед.	6,12±0,32	6,72±0,44
Количество децелераций (за 30 мин), ед.	0,22±0,01	0,12±0,01
Количество шевелений (за 30 мин), ед.	14,6±1,3*	11,8±1,1

Примечание. БЧСС — базальная частота сердечных сокращений; АМо — амплитуда моды; уровень значимости — * $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента).

Note. CTG — cardiotocography; SOAS — obstructive sleep apnea syndrome; BCHSS — basal heart rate; АМо is the amplitude of the mode. * — $p < 0.05$ (Student's t-test).

ных без нарушений дыхания во время ночного сна. Также статистически достоверно отличаются показатели амплитуды осцилляций, частота осцилляций и количество шевелений за 30 мин. Отмечена реакция со стороны плода на эпизоды апноэ и гипопноэ матери в виде активного шевеления, а также изменение ЧСС в виде брадикардии (до 105—110 уд/мин) или тахикардии (до 155—160 уд/мин) относительно базального ритма (140 уд/мин).

Нами представлен клинический случай, где был установлен факт учащения ЧСС плода в ответ на каждый эпизод апноэ и гипопноэ беременной (рис. 1) максимально до 165 уд/мин (рис. 2), который сопровождался снижением SaO₂ до 86%, у пациентки N. с СОАС (ИАГ 27 событий/ч) в сроке 34 нед гестации.

Обсуждение

Известно, что интермиттирующая ночная гипоксия является одним из основных патофизиологических механизмов при СОАС [21]. Данный фактор становится особенно важным во время беременности. Со снижением жизненного

объема легких в III триместре у матери уменьшается и оксигенация, составляя увеличенный артериальный/кислородный градиент [22]. При вступлении в беременность с сопутствующим ожирением и нарушением дыхания во время сна следует ожидать риск развития и/или ухудшения течения СОАС [23]. В нашем исследовании получены результаты ПСГ беременных в III триместре с избыточной массой тела и жалобами на храп до беременности. Выявленные значимо высокие значения ИАГ, сопровождаемые десатурацией, с изменением структуры сна и увеличением реакций ЭЭГ-активаций вполне согласуются с результатами ряда авторов [24—27]. Следует отметить, что в проведенном С. Garbaza и соавт. [28] метаанализе 199 источников с 1995 по 2018 г. изменение макроструктуры сна отмечено и при динамике физиологической беременности, причем данные изменения имеют расовую и этническую составляющую. Мы не выявили этнических особенностей в изменении сна у беременных как в контроле, так и при беременности с СОАС, что может объясняться некоторыми лимитирующими «чертами» данного исследования и необходимостью более значимого числа наблюдаемых.

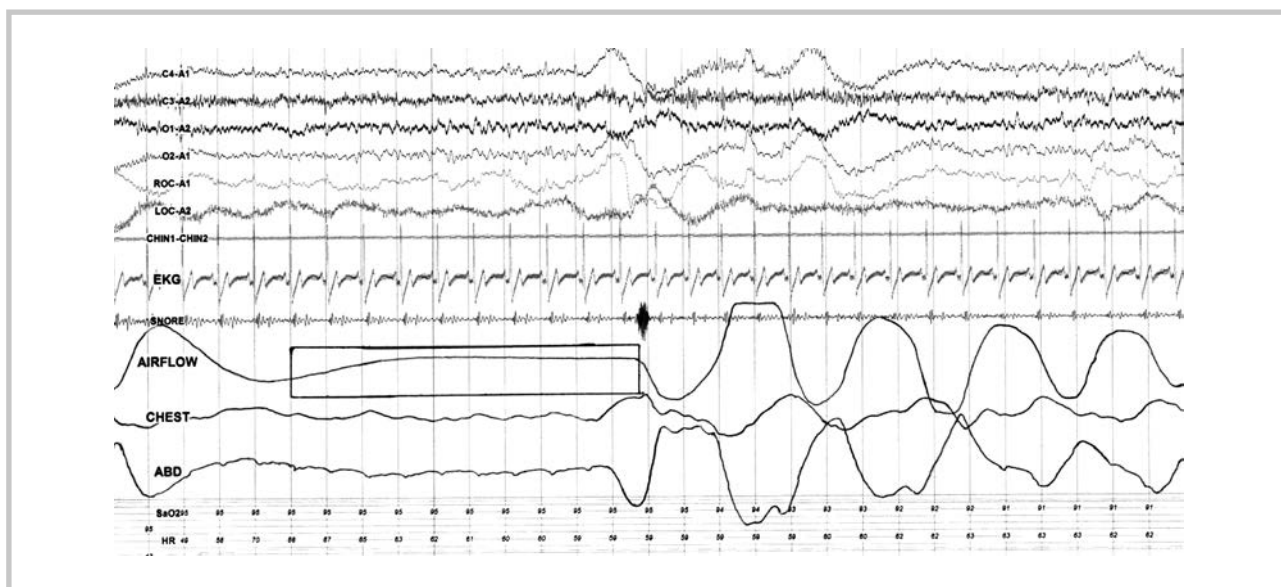


Рис. 1. Фрагмент гипнограммы сна беременной в III триместре. Зарегистрирован эпизод остановки дыхания во время сна — апноэ.
Fig. 1. A fragment of the sleep hypnogram of a pregnant woman in the 3rd trimester. An episode of apnea during sleep).

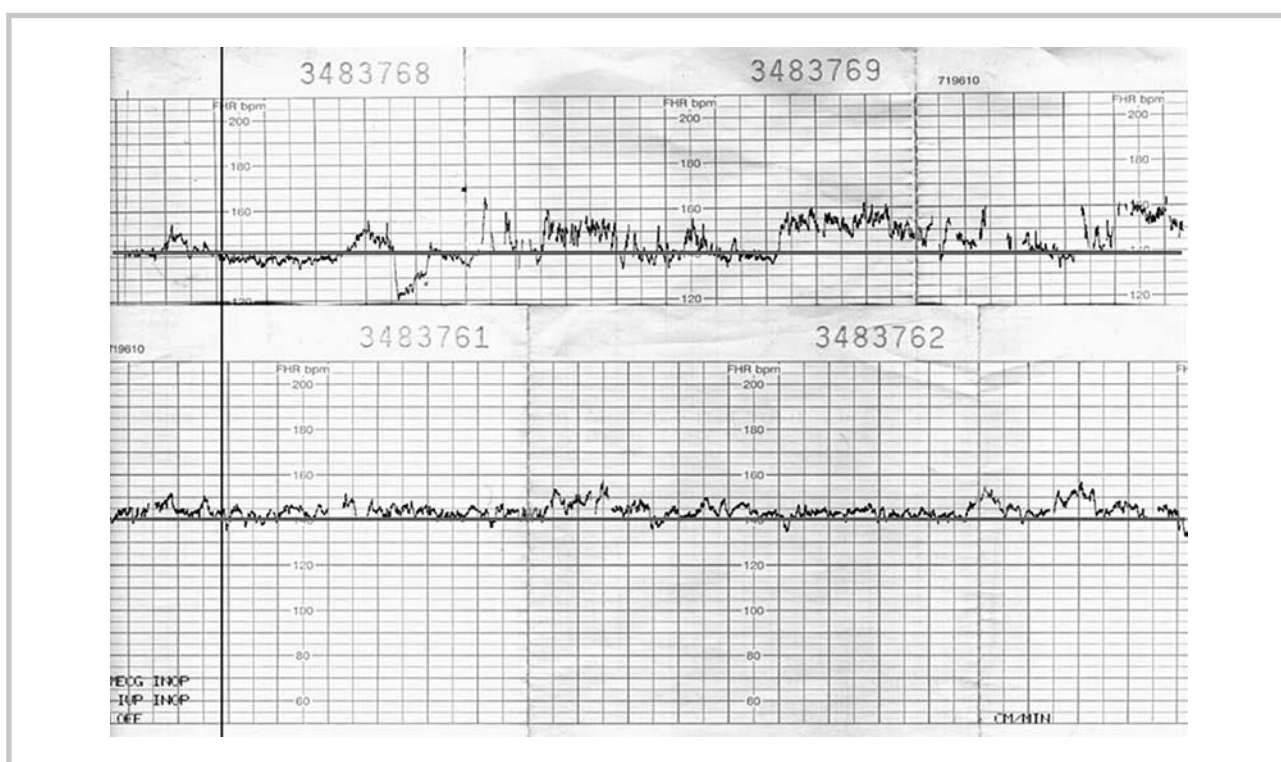


Рис. 2. Фрагмент записи КТГ. Выявлены изменения ЧСС плода в момент эпизодов апноэ у матери.
Fig. 2. Fragment of CTG record. Changes in fetal HR at the time of episodes of apnea in the mother revealed.

Однако определенной целью нашего исследования явилось выявление изменений сердечного ритма у плода посредством КТГ при одновременной ПСГ беременной в III триместре с СОАС. Актуальность данного исследования также определялась дискуссируемостью и некоторой спорностью научных результатов ряда авторов. Так, проведенное исследование группы авторов [29] в 2010 г. не выявило

взаимосвязи между изменениями показателей КТГ и эпизодами апноэ сна. Причем единственными изменениями на КТГ являлись вариабельные децелерации плода некоторых участниц исследования. Неоднозначность полученных результатов связана с небольшим количеством исследований (20 беременных) с различным ИМТ и гестационным сроком. В то же время в 2007 г. была опубликована работа, в ко-

торой показаны исходы родов при беременности с СОАС в виде сниженного балла по шкале Апгар у новорожденных. Однако следует отметить, что в исследовании участвовали только 4 женщины с СОАС и 31 — без апноэ сна [30].

В нашем исследовании были выявлены достоверные изменения в сердечной деятельности плода при эпизодах апноэ сна у матери. В соответствии с полученными результатами мы пришли к заключению о существующей ассоциативной связи между гипоксией во время беременности и изменением сердечной деятельности плода на модели СОАС во время беременности.

Заключение

В результате проведенных нами исследований установлено, что эпизоды апноэ/гипопноэ во время ночного сна у беременных со снижением показателей сатурации кро-

ви сопровождаются изменениями состояния плода, в частности двигательной активности и сердечной деятельности, в виде учащения ЧСС, что свидетельствует о гипоксемии плода в данный период.

Полученные данные подтверждают то, что плод реагирует на гипоксемию матери во время ночного сна, и можно предположить, что он тоже находится в состоянии гипоксемии. Данное состояние может привести к срыву адаптационных возможностей плода и развитию хронической внутриутробной гипоксии, а также задержке внутриутробного развития плода, что в свою очередь повышает риск перинатальной заболеваемости и смертности, и в дальнейшем может увеличивать частоту данных показателей в последующие возрастные периоды.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Branum AM, Kirmeyer SE, Gregory EC. Prepregnancy body mass index by maternal characteristics and state: data from the birth certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65:1-11.
2. Izci B, Riha RL, Martin SE, et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):137-140. <https://doi.org/10.1164/rccm.200206-590OC>
3. Sanapo L, Bublitz MH, Bourjeily G. Sleep Disordered Breathing, a Novel, Modifiable Risk Factor for Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(4):28. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1035-7>
4. Pien GW, Pack AI, Jackson N, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax.* 2014;69(4):371-377. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202718>
5. Cain MA, Louis JM. Sleep disordered breathing and adverse pregnancy outcomes. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):435-446. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.01.001>
6. Facco FL, Kramer J, Ho KH, et al. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):77-83. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c4f8ec>
7. Ko H, Shin J, Kim MY, et al. Sleep disturbances in Korean pregnant and postpartum women. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2012;33(2):85-90. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2012.658465>
8. Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med.* 2015;16(4):483-488. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.006>
9. Li Y, Zhang J, Lei F, et al. Self-evaluated and close relative-evaluated Epworth Sleepiness Scale vs. multiple sleep latency test in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(2):171-176. <https://doi.org/10.5664/jcs.3446>
10. Patel S, Kon SS, Nolan CM, et al. The Epworth Sleepiness Scale: minimum clinically important difference in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(7):961-963. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0672LE>
11. Carnelio S, Morton A, McIntyre HD. Sleep disordered breathing in pregnancy: the maternal and fetal implications. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(2):170-178. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1229273>
12. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>
13. Fernández Alonso AM, Chedraui P, Pérez-López FR. Assessment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome risk at the end of pregnancy using the Berlin Questionnaire. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(9):715-719. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1034099>
14. Izci-Balserak B, Keenan BT, Corbitt C, et al. Changes in sleep characteristics and breathing parameters during sleep in early and late pregnancy. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1161-1168. <https://doi.org/10.5664/jcs.7216>
15. Hawkins M, Marcus B, Pekow P, et al. Physical Activity and Sleep Quality and Duration During Pregnancy Among Hispanic Women: Estudio PAR-TO. *Behav Sleep Med.* 2019;17(6):804-817. <https://doi.org/10.1080/15402002.2018.1518225>
16. Suri J, Suri JC, Arora R, et al. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Severity of Pregnancy-Induced Hypertension and Feto-Maternal Outcomes. *J Obstet Gynaecol India.* 2019;69(suppl 2):111-121. <https://doi.org/10.1007/s13224-018-1134-4>
17. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., и др. Особенности паттерна сна при беременности. *Вестник РАМН.* 2014;(1-2):93-97. Madaeva IM, Kolesnikova LI, Protopopova NV, et al. Features of the sleep pattern in pregnancy. *Vestnik RAMN.* 2014;(1-2):93-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v69.i1-2.949>
18. Pien GW, Pack AI, Jackson N, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax.* 2014;69(4):371-377. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202718>
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597-596. <https://doi.org/10.5664/jcs.2172>
20. Izci Balserak B, Jackson N, Ratcliffe SA, et al. Sleep-disordered breathing and daytime napping are associated with maternal hyperglycemia. *Sleep Breath.* 2013;17(3):1093-1102. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0809-4>
21. Lawati N, Patel S, Ayas N. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-293. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.08.001>
22. Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(6):477-483. <https://doi.org/10.1097/00063198-200311000-00005>
23. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Протопопова Н.В. Сон и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012;61(2):77-81. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Protopopova NV. Sleep and pregnancy. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznej.* 2012;61(2):77-81. (In Russ.).
24. Bourjeily G. Sleep disorders in pregnancy. *Obstet Med.* 2009;2(3):100-106. <https://doi.org/10.1258/om.2009.090015>
25. Habr F, Raker C, Lin CL, et al. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered breathing: a secondary analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013;37(1):93-99. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2012.03.036>

26. Pien GW, Pack AI, Jackson N, et al. Risk factors for sleep- disordered breathing in pregnancy. *Thorax*. 2014;69(4):371-377. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202718>
27. Izci-Balserak B, Keenan BT, Corbitt C, et al. Changes in Sleep Characteristics and Breathing Parameters During Sleep in Early and Late Pregnancy. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(07):1161-1168. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7216>
28. Garbaza C, Hackethal S, Riccardi SS, et al. Polysomnographic features of pregnancy: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2020;50:101249. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101249>
29. Olivarez SA, Maheshwari B, McCarthy M, et al. Prospective trial on obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):552.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.12.008>
30. Sahin FK, Koken G, Cosar E, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;100(2):141-146. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.08.012>

Поступила 05.02.2021

Received 05.02.2021

Принята к печати 18.02.2021

Accepted 18.02.2021

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром обструктивного апноэ сна: возрастные аспекты коморбидности

© О.Н. БЕРДИНА, И.М. МАДАЕВА, Л.В. РЫЧКОВА

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

Резюме

В связи с распространением пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и учащением случаев развития тяжело-го острого респираторного синдрома во всем мире публикуются работы, в которых определяются факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов при данном заболевании. Среди основных сопутствующих заболеваний при COVID-19 ученые выделяют артериальную гипертензию, сахарный диабет, ожирение и др. В последнее время все больше врачей и исследователей обеспокоены высокой частотой тяжелых и критических осложнений COVID-19 у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). В данном обзоре мы представили некоторые данные по COVID-19 и СОАС в возрастном аспекте, показали общие патофизиологические пути, приводящие к усилению системного воспаления и неблагоприятным последствиям при коморбидном течении этих заболеваний. Особое внимание было уделено подобным исследованиям в педиатрической популяции, однако были найдены лишь единичные работы, не раскрывающие сути обсуждаемой проблемы, что требует проведения дальнейших научных исследований в этой области.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), гипоксия, системное воспаление, взрослые, дети.

Информация об авторах:

Бердина О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Мадаева И.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Рычкова Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Автор, ответственный за переписку: Бердина Ольга Николаевна — e-mail: goodnight_84@mail.ru

Как цитировать:

Бердина О.Н., Мадаева И.М., Рычкова Л.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром обструктивного апноэ сна: возрастные аспекты коморбидности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4 вып. 2):110–115. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042110>

Novel coronavirus disease (COVID-19) and obstructive sleep apnea: age aspects of comorbidity

© O.N. BERDINA, I.M. MADAeva, L.V. RYCHKOVA

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

Abstract

In connection with the spread of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic and the increase in the development of severe acute respiratory syndrome, works are published around the world that determined the risk factors for complications and poor outcomes in this disease. Among the main comorbidities in COVID-19, scientists distinguish hypertension, diabetes, obesity, etc. Recently, more and more physicians and researchers are concerned about the high frequency of severe and critical complications of COVID-19 in patients with obstructive sleep apnea (OSA). In this review, we present some data on COVID-19 and OSA in the age aspect, show the general pathophysiological pathways leading to increased systemic inflammation and adverse consequences in the comorbid course of these diseases. Special attention is paid to such studies in the pediatric population, but only a few works of foreign scientists were found that did not reveal the essence of the problem under discussion, which requires further research in this area.

Keywords: obstructive sleep apnea, novel coronavirus infection (COVID-19), hypoxia, systemic inflammation, adults, children.

Information about the authors:

Berdina O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Madaeva I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Rychkova L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Corresponding author: Berdina O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>; e-mail: goodnight_84@mail.ru

To cite this article:

Berdina ON, Madaeva IM, Rychkova LV. Novel coronavirus disease (COVID-19) and obstructive sleep apnea: age aspects of comorbidity. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 вып 2):110–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042110>

Кластер нового инфекционного респираторного синдрома, вызываемого неизвестным патогенным агентом, был обнаружен в декабре 2019 г. в городе Ухань, Китай. Благодаря относительно недавнему опыту, полученному во время вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 г., китайские ученые и врачи смогли быстро идентифицировать новый штамм коронавируса — коронавирус SARS-CoV-2 — в качестве этиологического фактора вновь вспыхнувшего заболевания — новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. Этот вирус представляет собой оболочечный одноцепочный РНК-вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus* [2].

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 всемирной пандемией, назвав ее чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. По состоянию на 13 февраля 2021 г. во всем мире было зарегистрировано 107 838 255 подтвержденных случаев COVID-19 и 2 373 398 случаев смерти [3]. В Российской Федерации к февралю 2021 г. количество случаев заражения COVID-19 превысило 4 млн, с более чем 80 тыс. летальных исходов [4].

Стало известно, что некоторые люди подвергаются большему риску неблагоприятных исходов, связанных с COVID-19. К их числу относятся пожилые люди, а также лица, имеющие факторы риска респираторной и сердечно-сосудистой патологии, такие как ожирение и сахарный диабет (СД) [5]. Учеными также было установлено, что эти и другие факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19, например артериальная гипертензия (АГ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гиперхолестеринемия, бронхиальная астма, также тесно связаны с таким расстройством сна, как синдром обструктивного апноэ (СОАС), который характеризуется повторяющимися эпизодами обструкции верхних дыхательных путей во время сна из-за их анатомического сужения, сопровождающимися эпизодами храпа, перемежающейся ночной гипоксемией, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [6, 7].

По оценкам исследователей, СОАС страдают 27% мужчин и 11% женщин среди взрослого населения среднего возраста [8]. Однако остается неясным, может ли SARS-CoV-2 представлять повышенный риск для пациентов с СОАС. Необходимо отметить, что в связи с массовым открытием образовательных организаций в настоящее время наблюдается рост заболеваемости COVID-19 среди детского и подросткового населения (от 1,2% в начале пандемии, до 7–12%, по данным разных авторов, к концу 2020 г.) [9–11]. При этом восприимчивость к вирусу и исход заболевания во многом зависят от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [12], к которым можно отнести СОАС. Взаимосвязь СОАС с сопутствующими COVID-19 заболеваниями, например АГ и ожирением, во взрослой популяции [13, 14] наряду с почти равной заболеваемостью СОАС и COVID-19 среди детей и подростков является серьезной проблемой для системы здравоохранения в педиатрии.

Все вышеперечисленное побудило нас внимательно изучить особенности патогенетических механизмов и взаимосвязей при COVID-19 и сопутствующих заболеваниях, а именно СОАС, как во взрослой, так и в детской популяции. Следует отметить, что, несмотря на очевидную актуальность и остроту данной проблемы во всем мире и многочисленные дискуссии в зарубежной литературе, существу-

ют единичные работы российских ученых, посвященные COVID-19 и сопутствующим заболеваниям у взрослых [15, 16]. При проведении анализа отечественных источников информации в настоящее время найдены только некоторые работы, посвященные изучению ассоциации COVID-19 и СОАС [17, 18]. Однако работ российских ученых по этой проблеме в педиатрии найдено не было, а публикации зарубежных авторов являются единичными.

Цель настоящего исследования — проведение анализа доступных источников литературы, касающихся патогенетических аспектов коморбидности СОАС и COVID-19, а также особенностей сочетанного течения этих заболеваний в возрастном аспекте. Поиск информации проводился в базах данных MEDLINE, PubMed, EBSCO, E-library, RSCI по ключевым словам «коронавирус», «новая коронавирусная инфекция», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «синдром обструктивного апноэ сна», «взрослые», «дети», «подростки» («coronavirus», «novel coronavirus disease», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «obstructive sleep apnea syndrome», «adults», «children», «adolescents»).

Возрастные аспекты эпидемиологии и тяжести течения COVID-19

В ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований было установлено, что у пациентов с респираторными инфекциями, вызываемыми коронавирусами, наиболее заметны возрастные изменения восприимчивости к воздействию патогенов. Так, в крупном исследовании, проведенном группой китайских ученых, был проанализирован 4021 подтвержденный случай COVID-19, и выявлено, что 1052 (26,2%) больных были в возрасте 60 лет и старше [19]. Результаты другого многоцентрового исследования, в котором изучались в общей сложности 1772 случая внебольничной пневмонии (ВП) в Японии, выявили, что 16,9% случаев ВП приходилось на возраст 65–69 лет, что в 3 раза больше, чем в возрастной группе 15–64 года [20]. Также в работе К. Liu и соавт. [21] было отмечено, что средний балл по шкале оценки индекса тяжести пневмонии (PSI) у пациентов с COVID-19 старше 60 лет был значительно выше, чем в группе пациентов молодого и среднего возраста ($p < 0,001$). Уровень смертности от COVID-19 у пациентов в возрасте 60 лет и старше (5,3%) и старше 80 лет (9,3%) значительно выше, чем у пациентов до 60 лет (1,4%).

В работах отечественных и зарубежных авторов было доказано, что средний показатель смертности среди взрослых в возрасте до 60 лет оценивается как $< 0,2\%$ по сравнению с 9,3% в возрасте старше 80 лет [21, 22]. Следует отметить, что риск инфицирования SARS-CoV-2, развитие осложнений и смертность значительно возрастают при наличии сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, СД, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или онкологические заболевания [23, 24].

Однако при глобальном распространении новой коронавирусной инфекции стал отмечаться рост заболеваемости COVID-19 среди детского и подросткового населения. Так, в начале пандемии эпидемиологическая группа специалистов по экстренному реагированию в условиях COVID-19 (The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team) сообщила, что около 2% из 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 в Китае до 11 февраля 2020 г. приходились на возрастную категорию от 0 до 19 лет [9], из них 0,9% были детьми млад-

ше 10 лет. Через месяц, в Италии, E. Livingston и K. Bucher [10] обнаружили, что на детскую популяцию приходится 1,2% всех подтвержденных случаев (22 512) COVID-19, при этом летальных исходов зафиксировано не было. В разгар пандемии, по данным еженедельного отчета по заболеваемости и смертности центра по профилактике и контролю над заболеваниями в США, на долю детей и подростков от 0 до 19 лет с выявленными случаями COVID-19 приходилось уже 5% от всех зарегистрированных случаев заболевания [11]. Важно отметить, что более чем у 90% детей инфицирование не приводило к клиническим проявлениям заболевания, либо болезнь протекала с легкой или умеренной симптоматикой. Однако с тех пор, как количество случаев COVID-19 среди детей и подростков значительно увеличилось, заболевание стало все чаще проявляться так называемым педиатрическим мультисистемным воспалительным синдромом (Кавасаки-подобный синдром) [25, 26] с серьезными последствиями и летальными исходами [12, 27, 28], особенно при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний [25]. Таким образом, детям и подросткам с COVID-19 следует уделять повышенное внимание, так же как и взрослым пациентам, особенно при наличии коморбидной патологии.

Следует отметить, что, кроме возраста, анализ показателей заболеваемости COVID-19 зависит и от гендерных различий, что имеет немаловажное значение в случаях сочетанного течения вирусной инфекции с некоторыми хроническими заболеваниями, частота возникновения которых также ассоциирована с полом, например ХОБЛ и СОАС. Так, в крупномасштабном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Китае в разгар пандемии, J. Yang и соавт. [5] показали, что частота заболеваемости COVID-19 у мужчин достоверно выше, чем у женщин (0,31 против 0,27 на 100 000 человек ($p < 0,001$)). При этом уровень смертности среди мужчин был также выше, чем среди женщин (2,8% против 1,7% соответственно), с аналогичной тенденцией у детей и подростков, по данным Центра по профилактике и контролю над заболеваниями в США [29].

СОАС и COVID-19: патофизиологический «тандем» как фактор риска неблагоприятных исходов в условиях коморбидности

СОАС, характеризующийся периодическим спадением верхних дыхательных путей и прекращением легочной вентиляции, очень часто сопровождается хронической дыхательной недостаточностью, особенно при наличии у пациента синдрома «перекреста», например при сочетании СОАС и ХОБЛ [30]. Синдром дыхательной недостаточности характеризуется невозможностью легких поддерживать газовый состав артериальной крови в норме (парциальное напряжение кислорода артериальной крови (P_{aO_2}) — не менее 60 мм рт.ст., парциальное напряжение углекислоты (P_{aCO_2}) — не более 45 мм рт.ст.) [31]. К сожалению, пациенты могут в течение долгого времени не уделять должного внимания симптомам СОАС из-за недостаточной осведомленности в отношении имеющегося заболевания и непредсказуемости его течения. В результате несвоевременное выявление и позднее лечение приводят к преобладанию более тяжелой степени заболевания и, как следствие, к потере трудоспособности, ранней инвалидности и смертности.

Хорошо известно, что СОАС также тесно связан с сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СД, ожи-

рение, подобно COVID-19 [32]. Исследования, опубликованные во всем мире с апреля 2021 г. по февраль 2021 г., среди взрослого населения выявили значимые ассоциации между СОАС и факторами риска неблагоприятных исходов при COVID-19 [33–44].

Известно, что у пациентов как с СОАС, так и с COVID-19 существуют ассоциации с повышенными системными концентрациями интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-17, фактора некроза опухоли (ФНО- α) и других провоспалительных медиаторов. Одним из ключевых компонентов иммунного ответа при данных состояниях является также специфический регуляторный белок — гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α), экспрессия которого запускается снижением напряжения кислорода в крови. Показано, что этот фактор синтезируется во многих тканях организма, в том числе в нервной ткани (его экспрессия в нейронах максимальна), играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию [45]. В условиях нормальной концентрации кислорода в крови субчастица HIF- α имеет короткий период полужизни из-за ее разложения ферментом, известным как пропилгидроксилаза. В условиях гипоксии пропилгидроксилаза дезактивируется, что приводит к стабилизации HIF-1 α и усилению его провоспалительного эффекта. В экспериментальном исследовании M. Khan и соавт. [46] обнаружили, что активация HIF-1 α , вызванная гипоксией, способствует клеточному иммунному ответу через CD4+, CD8+, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО- α . Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в крови при COVID-19 наряду с гипоксией способствуют адгезии циркулирующих нейтрофилов к эндотелию легочной ткани и последующей гиперпродукции свободных радикалов и протеаз (окислительный стресс), что является важнейшим компонентом повреждения паренхимы легких [47, 48]. В случае коморбидного течения COVID-19 и СОАС провоспалительный и проокислительный эффекты гипоксии, вызванной инфекцией, будут суммироваться с последствиями гипоксии, возникающей при апноэ [49]. Это дополнительно увеличит уровни HIF-1 α , что вызовет молниеносную активацию уже существующих цитокинов или так называемый цитокиновый шторм [50–52]. Развивается одно из тяжелых последствий действия SARS-CoV-2 — острый респираторный дистресс-синдром [53]. Это подтверждает возможность усиления системного воспаления в случае коморбидного течения COVID-19 и СОАС и выступает в качестве основного фактора, определяющего неблагоприятные последствия этих сосуществующих заболеваний. В исследованиях отмечено, что вероятность подобного исхода увеличивается с возрастом [21].

Исследование CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes), проведенное среди пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19 (средний возраст $69,8 \pm 13,0$ года), имеющих сопутствующие заболевания (СД, СОАС, АГ и т.д.), показало значимую взаимосвязь СОАС с риском смерти на 7-й день болезни (отношение шансов 1,81) [54]. B. Cade и соавт. [55] также описали СОАС как фактор риска смертности и заболеваемости COVID-19, подчеркнув необходимость тщательного наблюдения за пациентами с СОАС в случае инфицирования SARS-CoV-2. Как показали исследования, некоторые патогенетические аспекты СОАС, а именно наличие хронической интермиттирующей гипоксии, имеют тесную взаимосвязь с нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что обуславливает высокую частоту сопутствующей АГ у пациентов

с апноэ сна и вносит важный вклад в патогенез почечной недостаточности [56]. Следует отметить повышенную экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), участвующего в работе РААС, у пациентов с СОАС, не получающих лечение [44, 57]. При этом адекватный режим лечения СОАС методом создания положительного давления в дыхательных путях (ПАП-терапия) за счет нивелирования гипоксических явлений может значительно снизить активацию РААС и устранить имеющиеся нарушения сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем у таких пациентов. В работе Р. Hanly и соавт. [58] было доказано, что лабораторная оценка функции почек может быть использована для выявления пациентов с СОАС, предрасположенных к повреждению почек, а также для мониторинга эффективности ПАП-терапии на активность РААС в почках.

Вышеуказанный факт нельзя не учитывать при изучении патофизиологических механизмов коморбидности СОАС и COVID-19. Стало известно, что АПФ2 является входным рецептором для SARS-CoV-2 [59, 60]. Кроме того, как было отмечено ранее, сердечно-сосудистые осложнения или сопутствующие заболевания, такие как АГ, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, СД и ожирение, являющиеся факторами риска повышенной заболеваемости и смертности при COVID-19, обычно наблюдаются у пациентов с СОАС [1, 61]. Таким образом, клиницистам следует помнить, что наличие СОАС как изолированного, так и сочетанного с АГ, ожирением и другими заболеваниями у пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 всегда требует особого внимания в плане развития тяжелого респираторного синдрома и полиорганной недостаточности [40]. При этом своевременно начатая адекватная ПАП-терапия может значительно снизить риск развития указанных осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19.

В свою очередь проведение ПАП-терапии у пациентов с СОАС может уменьшить риск развития тяжелой формы заболевания при инфицировании SARS-CoV-2 за счет устранения ключевого фактора патогенеза данного заболевания — гипоксии.

Педиатрический аспект проблемы коморбидного течения СОАС и COVID-19

Хорошо известно, что СОАС не является заболеванием, поражающим только взрослую часть населения. По данным разных авторов, частота заболеваемости СОАС в детской и подростковой популяции составляет 1–5% [62, 63] и часто сочетается с различными сопутствующими заболеваниями. Несмотря на растущее количество доказательств того, что у детей инфицирование SARS-CoV-2 часто может проходить бессимптомно, а само заболевание имеет более легкие проявления и лучшие исходы, за исключением случаев развития Kawasaki-подобного синдрома, наличие СОАС у ребенка может потенциально ухудшить его течение и прогноз за счет вышеуказанных патофизиологических механизмов.

Однако, несмотря на высокую актуальность данной проблемы в педиатрии, в медицинской литературе не было найдено сведений об усугубляющем влиянии СОАС на течение заболевания COVID-19 у детей и подростков. При этом были проанализированы имеющиеся исследования, касающиеся нарушений дыхания во сне у детей как симптома при COVID-19. Так, в ряде исследований найдено описание наличия апноэ, связанного с COVID-19, и носогубного

цианоза у доношенного мальчика в возрасте 3 нед, апноэ у новорожденного как начальное проявление инфекции COVID-19 (в обоих клинических случаях не был отмечен тип апноэ: центральное или обструктивное) и энцефалопатии, связанной с COVID-19, характеризующейся фокальными припадками и центральным апноэ у 14-летней девочки соответственно [64–66].

В отношении наличия коморбидности СОАС и COVID-19 у детей в доступной литературе нами была найдена 1 работа группы зарубежных ученых, которые описали клинический случай сочетанного течения СОАС и COVID-19 у 3-летнего мальчика с синдромом Дауна и многими сопутствующими заболеваниями, находящегося на постоянной ПАП-терапии, что привело к развитию гипотонии и вынужденному повышению давления прибора, необходимого для поддержания проходимости верхних дыхательных путей [67].

Заключение

Пандемия COVID-19 стала огромным бременем для мировой системы здравоохранения с многочисленными последствиями. Вторичные эффекты этой пандемии наряду с серьезными сбоями в предоставлении основных медицинских услуг оказывают огромное влияние на политику, экономику и повседневную жизнь людей. На основе анализа источников литературы можно сделать вывод, что такая значимая проблема, как заражение COVID-19 на фоне сопутствующих заболеваний, а именно хронической патологии дыхательной системы, например СОАС, у взрослых и пожилых пациентов, внимательно изучается и широко обсуждается учеными многих стран мира.

Однако такие исследования в педиатрической популяции единичны, при этом рост количества случаев заражения SARS-CoV-2 среди детей и подростков и появление тяжелых форм заболевания требуют незамедлительного изучения патофизиологических взаимоотношений и подходов к терапии при коморбидном течении СОАС и COVID-19 в педиатрической популяции. Следует также помнить, что скрининг СОАС у госпитализированных пациентов с COVID-19 посредством различных методов диагностики и инструментов современной сомнологии позволит выявить лиц, подверженных риску неблагоприятных исходов, и впоследствии, восстановив нормальный паттерн дыхания во время сна с разрывом «порочного» круга «гипоксия — гиперактивация иммунного ответа и окислительный стресс — повреждение легочной ткани — гипоксия», можно не только уменьшить частоту осложнений у таких пациентов, но также потенциально увеличить вероятность развития устойчивого и длительного адаптивного иммунитета после перенесенного COVID-19. При ведении пациентов с СОАС необходимо учитывать «4П» подход, который включает персонализацию, прогнозирование, профилактику и участие пациента, с целью сокращения риска заражения COVID-19 и развития осложнений. Также необходимо повышать осведомленность пациентов, медицинских работников и организаций об эффективных терапевтических подходах и мерах контроля среди этих пациентов как во взрослой, так и в детской популяции.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221–246. Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of the study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):221–246. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
- Weekly operational update on COVID-19 [Internet]. WHO; 2021 Feb 13. Accessed Feb 13, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---13-february-2021>
- COVID-19 situation in the WHO European Region [Internet]. WHO; Updated Feb 15, 2021. Accessed Feb 15, 2021. <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):224–235. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04>
- 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(9–2):80–84. Madaeva IM, Berdina ON, Semenova NV, Kolesnikova LI. Evaluation of the features 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 neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(9–2):80–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009280>
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.2020.4344>
- Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12 — March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343–346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
- Munro APS, Faust SN. COVID-19 in children: current evidence and key questions. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(6):540–547. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000690>
- Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(6):1449–1464. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.07.001>
- Berdina O, Madaeva I, Rychkova L, et al. Obstructive sleep apnea as predictor of cardiovascular risk factors in male adolescents with essential hypertension. *Sleep Med*. 2017;40(suppl 1):e31. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.085>
- Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом. *Эффективная терапия*. 2020;16(17):26–33. Shinkin MV, Zvenigorodskaya LA, Mkrtyunyan AM. COVID-19 and diabetes mellitus: what we know about it. *Effektivnaya Terapiya*. 2020;16(17):26–33. (In Russ.).
- Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Ожирение и Covid-19. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(4):440–446. Kravchuk EN, Neymark AE, Babenko AYU, Grineva EN. Obesity and Covid-19. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2020;26(4):440–446. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446>
- Бузунов Р.В. Ожирение и нарушения дыхания во сне как факторы риска тяжелого течения covid-19 [Интернет]. Официальный сайт Бузунова Романа Вячеславовича; 28.04.20. Ссылка активна на 28.01.21. Buzunov RV. Ozhirenie i narusheniya dykhaniya vo sne kak faktory riska tyazhelogo techeniya covid-19 [Internet]. 28 Apr 2020. Accessed Jan 28, 2021. (In Russ.). https://buzunov.ru/osas_covid
- Апноэ во сне может быть фактором риска COVID-19 [Интернет]. Медицинский научно-практический портал «Лечащий врач»; 2020.11.20. Ссылка активна на 12.02.21. Apnoe vo sne mozhet byt' faktorom riska COVID-19 [Internet]. Meditsinskii nauchno-prakticheskii portal «Lechashchii vrach»; 2020.11.20. Accessed Feb 12, 2021. (In Russ.). <https://www.lvrach.ru/news/15436525>
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Jo Travel Med*. 2020;27(2):taaa021. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- Duru S. COVID-19 in elderly patients. *Eurasian J Pulmonol*. 2020;22(suppl S1):76–81. https://doi.org/10.4103/ejop.ejop_47_20 <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):14–18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(3):421–445. Shchelkanov MJu, Kolobuhina LV, Burgasova OA, et al. COVID-19: etiology, clinic, treatment. *Infection and Immunity*. 2020;10(3):421–445. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(3):670–673. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>
- Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9–19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
- Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (covid-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(3):187–212. Alexandrovich YuS, Alekseeva EI, Bakradze MD, et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronavirus Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>
- Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief [Internet]. WHO; 15 May 2020. Accessed Feb 1, 2021. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>
- Centers for Disease Control and Prevention. *Provisional COVID-19 Deaths: Focus on Ages 0-18 Years*. Updated Feb 10, 2021. Accessed Feb 10, 2021. <https://data.cdc.gov/NCHS/Provisional-COVID-19-Deaths-Focus-on-Ages-0-18-Years/nr4s-juj3>
- Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):285–298. <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1305895>
- Давидовская Е.И., Дубровский А.С., Зельманский О.Б. Дыхательная недостаточность: техническое обеспечение диагностики и респираторной поддержки. *Доклады БГУИР*. 2020;18(8):29–36.

- Davidovskaya EI, Dubrovsky AS, Zelmansky OB. Respiratory failure: technical support for diagnostics and respiratory support. *Doklady BGUIR*. 2020;18(8):29-36. (In Russ.).
https://doi.org/10.35596/1729-7648-2020-18-8-29-36
32. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736-747.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60734-5
 33. Ciment AJ, Ciment LM. A 55-year-old COVID-19-positive man managed with self-regulation of high-flow oxygen by high-velocity nasal insufflation therapy. *Respirol Case Rep*. 2020;8(5):e00591.
https://doi.org/10.1002/rcr2.591
 34. Memtsoudis SG, Ivascu NS, Pryor KO, Goldstein PA. Obesity as a risk factor for poor outcome in COVID-19-induced lung injury: the potential role of undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):262-263.
https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.04.078
 35. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, et al. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) — a Danish nationwide, register-based study. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa924.
https://doi.org/10.1093/cid/ciaa924
 36. Tufik S, Gozal D, Ishikura IA, et al. Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity? *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1425-1426.
https://doi.org/10.5664/jcsm.8596
 37. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9):1645.
https://doi.org/10.5664/jcsm.8538
 38. Woo J, Weber G, Nathan N. A COVID-19 Conundrum: Obstructive Sleep Apnea (OSA) and Noninvasive Ventilation (NIV). *Anesth Analg*. 2020;131(2):317.
https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004998
 39. Salles C, Mascarenhas Barbosa H. COVID-19 and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9):1647.
https://doi.org/10.5664/jcsm.8606
 40. McSharry D, Lam MT, Malhotra A. OSA as a probable risk factor for severe COVID-19. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9):1649.
https://doi.org/10.5664/jcsm.8708
 41. Saxena K, Kar A, Goyal A. COVID 19 and OSA: exploring multiple cross-ways. *Sleep Med*. 2021;79:223.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.013
 42. Maas MB, Kim M, Malkani RG, et al. Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep Breath*. 2020;29:1-3.
https://doi.org/10.1007/s11325-020-02203-0
 43. Miller MA, Cappuccio FP. Systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382.
https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101382
 44. Mohit, Shrivastava A, Dutt P, et al. COVID-19 exposure and obstructive sleep apnea: a therapeutic approach. *Sleep Med*. 2021;81:123.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.022
 45. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF), и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия*. 2009;87(4):92-98. Levina AA, Makeshova A B, Mamukova YuI, et al. Regulation of oxygen homeostasis. Hypoxia-induced factor (HIF) and its role in oxygen homeostasis. *Pediatrriya*. 2009;87(4):92-98. (In Russ.).
 46. Khan MA, Assiri AM, Broering DC. Complement and macrophage cross-talk during process of angiogenesis in tumor progression. *J Biomed Sci*. 2015;22(1):1-9.
https://doi.org/10.1186/s12929-015-0151-1
 47. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(4):318-325. Darenkaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskih Nauk*. 2020;75(4):318-325. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/vramn1360
 48. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром). *Успехи современной биологии*. 2014;134(4):377-394. Galkin AA, Demidova VS. The central role of neutrophils in the pathogenesis of acute lung injury syndrome (acute respiratory distress syndrome). *Uspehi Sovremennoj Biologii*. 2014;134(4):377-394. (In Russ.).
 49. Kolesnikova LI, Madaeva IM, Semenova NV, et al. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders. *Bull Exp Biol Med*. 2013;154(6):731-733.
https://doi.org/10.1007/s10517-013-2041-4
 50. Kheirandish-Goza L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):459.
https://doi.org/10.3390/ijms20030459
 51. Martusevich A, Karuzin K, Zhdanova O. Immune and Metabolic Response to COVID-19 Infection: Review for Molecular Pathways. *Int J Biomed*. 2020;10(3):177-181.
https://doi.org/10.21103/Article10(3)_RA1
 52. AbdelMassih A, Yacoub E, Hussein RJ, et al. Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19. *Obes Med*. 2020;30:100317.
https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100317
 53. Suen CM, Hui DSC, Memtsoudis SG, Chung F. Obstructive Sleep Apnea, Obesity, and Noninvasive Ventilation: Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Anesth Analg*. 2020;131(2):318-322.
https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004928
 54. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515.
https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x
 55. Cade BE, Dashti HS, Hassan SM, et al. Sleep Apnea and COVID-19 Mortality and Hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(10):1462-1464.
https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2252LE
 56. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, et al. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:572-580.
https://doi.org/10.1164/rccm.201403-0526OC
 57. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, et al. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J*. 2001;17(4):728-732.
https://doi.org/10.1183/09031936.01.17407280
 58. Hanly PJ, Ahmed S, Fjell CD, et al. Urine biomarkers of renal renin-angiotensin system activity: Exploratory analysis in humans with and without obstructive sleep apnea. *Physiol Rep*. 2020;8(6):e14376.
https://doi.org/10.14814/phy2.14376
 59. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-H1090.
https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020
 60. Ekiz T, Köseoglu HI, Pazarli AC. Obstructive sleep apnea, renin-angiotensin system, and COVID-19: possible interactions. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(8):1403-1404.
https://doi.org/10.5664/jcsm.8576
 61. Pazarli AC, Ekiz T, İlik F. Coronavirus disease 2019 and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2021;25(1):371.
https://doi.org/10.1007/s11325-020-02087-0
 62. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-755.
https://doi.org/10.1542/peds.2012-1672
 63. Xu Z, Wu Y, Tai J, et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;49(1):11.
https://doi.org/10.1186/s40463-020-0404-1
 64. Needleman JS, Hanson AE. COVID-19-associated apnea and circumoral cyanosis in a 3-week-old. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):382.
https://doi.org/10.1186/s12887-020-02282-8
 65. González Brabin A, Iglesias-Bouzas MI, Nieto-Moro M, et al. Neonatal apnea as initial manifestation of SARS-CoV-2 infection. *An Pediatr (Barc)*. 2020;93(3):215-216.
https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.008
 66. Enner S, Hormozdyaran S, Varughese R, et al. Central apnea in an adolescent with COVID-19. *Pediatr Neurol*. 2020;110:87-88.
https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.012
 67. Krishnan US, Krishnan SS, Jain S, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with Down syndrome, congenital heart disease, and pulmonary hypertension: is Down syndrome a risk factor? *J Pediatr*. 2020;225:246-248.
https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.076

Поступила 20.02.2020

Received 20.02.2020

Принята к печати 26.02.2021

Accepted 26.02.2021

XII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии»

© А.О. ГОЛОВАТЮК, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

Информация об авторах:

Головатюк А.О. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

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

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

Как цитировать:

Головатюк А.О., Полуэктов М.Г. XII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии».

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(4 вып. 2):116–118. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042116>

XII All-Russian Scientific and Practice Conference «Modern problems of somnology»

© А.О. GOLOVATYUK, M.G. POLUEKTOV

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

Information about the authors:

Golovatyuk A.O. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

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

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

To cite this article:

Golovatyuk A.O., Poluektov M.G. XII All-Russian Scientific and Practice Conference «Modern problems of somnology». *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4 vyp 2):116–118. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042116>

11–12 ноября 2020 г. в Москве на виртуальной площадке Конгресс-центра Сеченовского Университета проходила XII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии». В рамках конференции состоялись пленарные выступления и дискуссионные заседания по вопросам физиологии и патологии сна. В работе форума приняли участие 270 специалистов из разных областей медицины, в том числе врачи-неврологи, кардиологи, оториноларингологи, психиатры, а также исследователи сна из многих регионов России, включая Москву, Ростов-на-Дону, Саратов, Санкт-Петербург, Иркутск, Новосибирск, Казань, Екатеринбург, Тулу, Самару, Петрозаводск, Сыктывкар, в рамках конференции состоялось 13 пленарных и секционных заседаний, заслушано 73 доклада. В форуме приняли участие и зарубежные исследователи: Клаудио Бассетти (Швейцария), Фанг Хан (Китай), Томас Пенцель (Германия), Клит Кушида (США), Гиора Пиллар (Израиль), Амит Гринн (Израиль), Кристофер Шебель (Германия) и Инго Фитце (Германия).

На первом симпозиуме были рассмотрены новые вызовы, встающие перед сомнологией: профессор И. Фитце (Германия) затронул проблематику взаимосвязи бессонницы на фоне растущего числа людей, страдающих инсом-

нией, и иммунного ответа как при инфекционных, так и неинфекционных заболеваниях, включая онкологические, а также взаимосвязь эффективности вакцинации и качества сна. Профессор Ф. Хан (Китай) рассказал о влиянии глобальных эпидемий на различные аспекты сна человека, начиная с инфекции SARS, с которой мир столкнулся в 2003 г., и заканчивая COVID-19, с которым идет борьба сегодня. Он рассмотрел возможность использования телемедицины для диагностики и контроля лечения расстройств сна в условиях строгого соблюдения эпидемиологических предписаний при COVID-19.

На симпозиуме, посвященном фундаментальным аспектам сомнологии, к.б.н. И.В. Екимова (Санкт-Петербург) представила результаты работы, посвященной изучению гиперсомнии у пожилых людей в качестве маркера ранней диагностики болезни Паркинсона. Исследователями было показано, что дневная гиперсомния у пожилых крыс является специфическим маркером ранней стадии болезни Паркинсона, что позволяет использовать этих животных для проведения клинических исследований. Д.б.н. Е.В. Вербицкий был представлен доклад об эволюции циркадных ритмов и мелатонина: рассмотрен вопрос возникновения симбиоза альфа- и цианобактерий, синтезирующих мела-

тонин, с примитивными эукариотами, и как результат этого симбиоза возникновение суточной секреции мелатонина и его роль в эволюции как животных, так и растений.

На симпозиуме, посвященном вопросам медицины сна, проф. Т. Пенцелем (Германия) был рассмотрен вопрос использования гаджетов и мобильных устройств в диагностике и динамическом наблюдении за состоянием сна. Докладчиком был освещен вопрос циклической симпатической активности во время сна при нормальном сне и наличии синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), а также возможности использования носимых гаджетов для определения симпатической активности и, как следствие, наличия или отсутствия СОАС. На том же симпозиуме проф. А.Д. Ибатов (Москва) рассмотрел особенности вегетативной регуляции у больных с ишемической болезнью сердца и различными нарушениями сна. Им было показано, что у людей с нарушением ночного сна обнаруживается более высокий уровень тревоги и депрессии, ассоциированный с меньшей вариабельностью ритма сердца в течение суток, что оказывает неблагоприятный эффект на течение заболевания.

К.м.н. И.П. Дорошкевич (Беларусь) на симпозиуме по респираторной медицине сна представила результаты исследования, где изучалось влияние вариантов гипогликемической терапии на массу тела, гликемический профиль и течение СОАС. В работе было обнаружено положительное влияние терапии комбинацией гипогликемических препаратов метформина и эмпаглифлозина на эти показатели. На этом же заседании исследовательская группа, возглавляемая Л.Н. Анищенко (Брянск), представила инновационную методику определения синдрома обструктивного апноэ сна, разработанную на базе МГТУ им. Н.Э. Баумана, основанную на бесконтактном определении нарушений дыхания во сне. На небольшой выборке добровольцев была достигнута 97% точность определения апноэ этим методом.

Влияние инсомнии на течение хронических заболеваний рассматривалось проф. О.Д. Остроумовой (Москва) на секции, посвященной проблеме коморбидности инсомнии. Автором было продемонстрировано более тяжелое течение хронических заболеваний, таких как хроническая болезнь почек, бронхиальная астма, артериальная гипертензия, при наличии инсомнии. Было показано более стремительное прогрессирование хронической почечной недостаточности, а также более тяжелое течение бронхиальной астмы у пациентов с инсомнией в сравнении с пациентами без нарушений сна. В последующем выступлении проф. Э.З. Якупов (Казань) рассмотрел проблему нерационального использования бензодиазепиновых снотворных для лечения хронической инсомнии. Докладчик привел цифры недостаточной диагностики сомнологических расстройств докторами поликлиники и специализированных стационаров. Так, например, при опросе врачей на вопрос, спрашивают ли они, насколько хорошо спит пациент, 68,2% ответили отрицательно, однако при ответе на аналогичный вопрос 93,8% пациентов ответили, что их врач не интересуется качеством сна. При этом, как отмечается в докладе, при выявлении расстройств сна большинство врачей предпочитают назначение бензодиазепинов, однако первичной причиной нарушения сна чаще являются расстройства, не требующие их назначения: так 15–25% пациентов имеют депрессивное расстройство, 10–15% — тревожное, 5–10% страдают от СОАС, 5–10% — от синдрома беспокойных ног и 5–10% пациентов злоупотребля-

ют психоактивными веществами (кофеин, алкоголь) и лекарственными препаратами.

В ходе другого заседания, посвященного проблеме коморбидности нарушений сна, д.м.н. В.А. Михайлов (Санкт-Петербург) рассказал, как изменяется эпилептогенная и антиэпилептическая активность в различных стадиях сна: им была отображена двоякая роль сна в отношении течения эпилепсии, выраженная эпилептогенной ЭЭГ-активностью мозга во время 2-й фазы медленного сна (стадия веретен сна) и поверхностного медленноволнового сна, и, напротив, антиэпилептическая ЭЭГ-активность в фазу быстрого сна и в период дельта-сна. Докладчиком были предложены методики ведения пациентов с ночными припадками: в первую очередь компенсация приступов эпилепсии антиконвульсантами, такими как вальпроаты, ламотриджин, топирамат, возможно даже назначение барбитуратов для коррекции интрасомнических нарушений. Также были представлены результаты оценки влияния нового противоэпилептического препарата перампенела на показатели ночного сна и дневную сонливость, его эффективность при лечении эпилепсии.

В рамках пленарного заседания, посвященного фундаментальным проблемам сомнологии, проф. О.В. Семякина-Глушкова (Саратов) доложила предварительные результаты крупного международного исследования лимфатической системы мозга. Автором было показано, что эта система мозга активизируется во время сна, особенно в его медленноволновую фазу, что проявляется наибольшим клиренсом красителя на экспериментальных животных через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что говорит в пользу того, что особенности ЭЭГ во время сна могут отражать степень активности лимфатической системы мозга, отвечающей за регуляцию проницаемости ГЭБ. Целью исследования в дальнейшем будет разработка новых подходов для раннего выявления нарушений функционирования ГЭБ. Это может приводить к патологическому накоплению бета-амилоида, что важно для оценки риска развития дегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера. Проф. К. Бассетти (Швейцария) в обзорной лекции рассказал об основных формах первичных гиперсомний, таких как нарколепсия 1-го и 2-го типов, синдром Клейне—Левина, идиопатическая гиперсомния и синдром недостаточного сна. Им также были затронуты темы патофизиологии, этиологии и основных подходов к диагностике и лечению этих заболеваний.

На симпозиуме, посвященном проблеме нарушений дыхания во сне, доктор Г. Пиллар (Израиль) рассказал о повышении симпатической активности в ночное время у больных СОАС и влиянии этого фактора на течение коморбидных заболеваний вследствие развития эндотелиальной дисфункции и, как следствие, повышении риска развития сердечно-сосудистой патологии. Докладчик представил результаты работы, посвященной оценке связи глубины сна и симпатической активности. Д.м.н. Р.В. Бузунов (Москва) рассказал о фенотипах обструктивного апноэ сна и связанных с этим особенностях лечебной тактики. Им были представлены фенотипы этого заболевания, ассоциированные с избыточной дневной сонливостью, фазой быстрого сна, положением тела, женский пол и возрастом. Показано, что наибольшего эффекта лечения удастся добиться у больных СОАС с выраженной дневной сонливостью. Докладчиком затронута тема целесообразности полисомнографии в качестве «золотого стандарта» оценки

нарушений дыхания во сне в связи с разнообразием проявлений данного состояния.

В ходе заседания по теме инсомнии доктор А. Грин (Израиль) рассказал о причинах развития резистентности при длительном приеме снотворных. Им, в частности, было показано, что увеличение дозировки происходит только на 1-м году приема препаратов, однако далее увеличения не происходит, что свидетельствует против представления о развитии фармакорезистентности при длительном применении снотворных.

На практикуме по расстройствам сна доц. А.В. Захаров (Самара) рассказал о роли парасомний в качестве раннего маркера развития нейродегенеративных заболеваний. Им были рассмотрены причины их возникновения, обозначены различия в их проявлении при разных видах этих заболеваний, что в клинической практике может содействовать

принятию решения о начале нейропротективной терапии. Г.Е. Шевцова (Москва) представила результаты исследования эффективности майндфулнесс терапии инсомнии у пациентов с миофасциальным болевым синдромом. Докладчиком было показано, что подключение этой практики к общепринятой терапии в долгосрочной перспективе приводит как к улучшению течения самого болевого синдрома, так и к увеличению удовлетворенности сном.

Прошедшее мероприятие оказалось самым представительным из отечественных конференций, посвященных проблемам сна, по числу участников и выступлений. Такая динамика подтверждает, что регулярно проводимые в Сеченовском Университете в течение уже третьего десятилетия мероприятия способствуют развитию как фундаментальных, так и клинических направлений российской сомнологии.

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственность «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

- 3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

- 4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

- 4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- 5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

- 5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

- 5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

- 5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.

МЕНЬШЕ СТРЕССА С ГОМЕОСТРЕСОМ!

3+

Ночные кошмары
Агрессия
Утомляемость
Замкнутость
Нервозность
Тревога

- Способствует снижению тревожности
- Помогает засыпанию



Не вызывает
привыкания
и сонливости!

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

СОМНОЛ®

Зопиклон

Отдыхай во сне

Обеспечивает физиологический сон без влияния на дневное бодрствование¹



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Торговое наименование препарата: СОМНОЛ®. **Рег. №:** П N011747/01. **Код АТХ:** N05CF01 (Zopiclone). **Форма выпуска, упаковка и состав препарата Сомнол®:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, с одной стороны выпуклые, с другой – вогнутые с риской. Одна таблетка содержит: **Действующее вещество:** зопиклон 7,5 мг. **Фармако-терапевтическая группа:** снотворное средство. **Фармакологическое действие:** является снотворным средством группы циклопирролонов. Обладает следующими фармакологическими свойствами: снотворным, седативным, транквилизирующим, противосудорожным и миорелаксирующим. Зопиклон обладает способностью уменьшать время до засыпания и частоту ночных и ранних пробуждений, увеличивать продолжительность сна и улучшать качества сна и пробуждения. **Показания к применению препарата Сомнол®:** кратковременное лечение бессонницы у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к зопиклону или к какой-либо составной части препарата, тяжелая дыхательная недостаточность, тяжелая псевдопаралитическая миастения (myasthenia gravis), тяжелая острая и хроническая печеночная недостаточность, синдром апноэ во время сна, врожденная непереносимость галактозы, дефицит Lapp лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, период кормления грудью, возраст до 18 лет. **С осторожностью:** у лиц с алкогольной, наркотической или лекарственной зависимостью в анамнезе; у пациентов, одновременно принимающих алкоголь (этанол) или другие психотропные вещества или препараты (повышенный риск зависимости или злоупотребления); у пациентов с нарушениями дыхательной функции; при одновременном приеме с опиоидами; Зопиклон не рекомендуется применять во время беременности, препарат проходит через плаценту. После приема зопиклона, в особенности в течение первых 12 ч после его приема, пациентам следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих концентрации внимания или быстроты психомоторных реакций. Этанол может усиливать седативный эффект зопиклона, не рекомендуется одновременный прием. **Режим дозирования:** следует применять наименьшую эффективную дозу. Препарат следует принимать однократно непосредственно перед отходом ко сну и не повторять прием в течение одной и той же ночи. **Рекомендуемые дозы:** для взрослых (моложе 65 лет) 7,5 мг. Для пациентов старше 65 лет в начале лечения суточная доза составляет 3,75 мг., может быть в дальнейшем увеличена до 7,5 мг. Для пациентов с нарушениями функции печени, с дыхательной недостаточностью, с нарушениями функции почек в начале лечения суточная доза составляет 3,75 мг., в дальнейшем может быть увеличена до 7,5 мг. Суточная доза препарата Сомнол® не должна превышать 7,5 мг. **Продолжительность лечения:** лечение должно быть как можно короче и не превышать 4 недели, включая период постепенного снижения дозы. **Условия хранения препарата Сомнол®:** Препарат входит в Список сильнодействующих веществ. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25° С. **Срок годности** – 3 года. **Условия отпуска из аптек:** препарат отпускается по рецепту.

¹ Drover, D.R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotic sedatives: zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 43, 227–238 (2004).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ СОДЕРЖИТСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

ООО "Гриндекс Рус"

117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, к. 3, 5 этаж

Тел.: +7 (495) 771-65-05; e-mail: office@grindex.ru

www.grindex.ru

Grindex