

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 psikhiiatrii 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) 482-43-29  
Факс: (495) 482-43-12  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Адрес для корреспонденции:**  
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера  
Отдел рекламы: (495) 482-06-04  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки: (495) 482-53-36  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Адрес редакции:**  
115522 Москва,  
Каширское шоссе, д. 34.  
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11; 34-12  
E-mail: pravsh@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 ???.2023  
Формат 60×90 1/8; тираж 4500 экз.  
Усл.печ.л. 14,5. Заказ №??  
Отпечатано в ООО «Белый ветер»

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 123

Выпуск 2. Расстройства сна

5'2023

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, член-корр. РАН  
В. Гризольд, проф.  
М.Е. Гусева, к.м.н., проф.  
Б.М. Доронин, д.м.н., проф.  
В.П. Зыков, д.м.н., проф.  
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН  
С.Н. Иллариошкин, акад. РАН  
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.  
В.Г. Калела, 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  
Д.Ю. Усачев, акад. РАН  
Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН  
В.В. Шпрах, д.м.н., проф.  
М. Яковлевич, проф.  
Н.Н. Яхно, акад. РАН

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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, Россия)  
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)  
М.А. Омельченко (Москва, Россия)  
Э. Перукка (Павия, Италия)  
М.Г. Полуэктов (Москва, Россия)  
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)  
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. 123

Issue 2. Sleep disorders

5'2023

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., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Grisold W., Prof.  
Guseva M.E., Cand.Sci., 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., full member  
of the Russian Academy of Sciences  
Kalashnikova L.A., Dr.Sci., Prof.  
Kaleda V.G., Dr.Sci., Prof.  
Karlov 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  
Kinkulkina M.A., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Kliushnik T.P., Dr.Sci., Prof.  
Krylov V.V., full member of the Russian  
Academy of Sciences  
Levin O.S., Dr.Sci., Prof.  
Kuznetsov N.V., Cand.Sci. (PhD)  
Neznanov N.G., Dr.Sci., Prof.  
Odinak M.M., corresponding member  
of the Russian Academy of Sciences  
Parfenov V.A., Dr.Sci., Prof.  
Sanadze A.G., Dr.Sci., Prof.  
Skoromets A.A., full member  
of the Russian Academy of Sciences  
Usachov D.Yu., full 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

Bokhan N.A., Tomsk, Russia  
Brainin M., Krems, Austria  
Brusov O.S., Moscow, Russia  
Vozniuk I.A., Saint-Petersburg, Russia  
Gafurov B.G., Tashkent, Uzbekistan  
Govorin N.V., Chita, Russia  
Evtushenko S.K., Donetsk, Russia  
Zavadenko N.N., Moscow, Russia  
Ivanov S.V., Moscow, Russia  
Kalvach P., Praga, Czech Republic  
Karakulova Yu.V., Perm, Russia  
Kozyavkin V.I., L'viv, Ukraine  
Kostyuk G.P., Moscow, Russia  
Lebedeva A.V., Moscow, Russia  
Maksimova M.Yu., Moscow, Russia

Milovanova O.A., Moscow, Russia  
Mukhin K.Yu., Moscow, Russia  
Novikova L.B., Ufa, Russia  
Omelchenko M.A., Moscow, Russia  
Perucca E., Pavia, Italy  
Poluektov M.G., Moscow, Russia  
Prokopenko S.V., Krasnoyarsk, Russia  
Pyatnitsky N.Yu., Moscow, Russia  
Sivolap Yu.P., Moscow, Russia  
Toole J., Winston-Salem, NC, USA  
Tunyan Yu.S., Erevan, Armenia  
Khasanova D.R., Kazan, Russia  
Shmirev V.I., Moscow, Russia  
Yakupov E.Z., Kazan, Russia

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

**ФИЗИОЛОГИЯ СНА**

- Вербицкий Е.В., Полуэктов М.Г.*  
Регуляция сна как комплексный процесс ..... 8
- Полуэктов М.Г., Спектор Е.Д.*  
Молекулярные и клеточные механизмы восстановительных эффектов сна ..... 15
- Украинцева Ю.В., Соловьева А.К.*  
Феномен пробуждения от сна. Нейрофизиологические и вегетативные процессы, его обеспечивающие ..... 21
- Манаенков А.Е., Прохоренко Н.О., Ткаченко О.Н., Свешников Д.С., Дорохов В.Б.*  
Корреляция Каролинской шкалы сонливости с поведенческими показателями монотонного бимануального психомоторного теста ..... 28
- Гузев М.А., Курмазов Н.С., Екимова И.В.*  
Хроническое ограничение сна у крыс приводит к ослаблению компенсаторных реакций в ответ на острую депривацию сна ..... 35

**РАССТРОЙСТВА СНА**

- Менделевич В.Д., Менделевич Е.Г.*  
Инсомния в контексте аффективных расстройств ..... 43
- Полуэктов М.Г., Акарачкова Е.С., Довгань Е.В., Котова О.В., Демидова Т.Ю., Клименко А.А., Кокорин В.А., Остроумова О.Д., Остроумова Т.М.*  
Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов ..... 49
- Головатюк А.О., Полуэктов М.Г.*  
Эффективность дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии и возможности применения комбинированных подходов ..... 58
- Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Зуйкова Н.Л., Сальников И.В., Палин А.В., Паршакова Е.С.*  
Гиперсомния при психических расстройствах ..... 63
- Спектор Е.Д., Коберская Н.Н., Шашкова Е.В., Полуэктов М.Г.*  
Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование ..... 69
- Попова В.Б., Лейкин З.Н.*  
Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей ..... 76

**МЕДИЦИНА СНА**

- Рубина С.С., Макарова И.И., Юсуфов А.А.*  
Связь сосудистых осложнений с цереброваскулярной реактивностью и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с обструктивным апноэ сна ..... 82
- Тверитин Е.А., Князева Я.А., Сизикова Е.А., Коновалова Д.А., Хамзин Д.В., Дериглазова Е.А., Чигарева М.Л., Салтанова Е.В., Рязанова А.Е., Смирнова А.А., Гилев Д.В., Лебедева Е.Р.*  
Анализ жалоб на нарушения сна как индикатор низкого качества сна у больных с первичными головными болями ..... 89
- Кельмансон И.А.*  
Качество сна, эмоционально-поведенческие нарушения и пищевое поведение у подростков с ожирением: модель, основанная на анализе сети ..... 95

*Пономарева И.В., Карпова М.И., Лузанова Е.И.*

Влияние противоэпилептической терапии на нарушения сна у женщин с эпилепсией ..... 105

*Мадаева И.М., Курашова Н.А., Бердина О.Н., Титова Е.В., Семенова Н.В., Мадаев В.В.,  
Колесников С.И., Колесникова Л.И.*

Активность теломеразного комплекса на фоне СИПАП-терапии у пациентов  
с синдромом обструктивного апноэ сна .....110

**МАТЕРИАЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СОМНОЛОГОВ**

*Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г.*

XIII Всероссийская научно-практическая конференция

«Актуальные проблемы сомнологии» .....115

Выпуск 2 журнала №5, 2023 (Расстройства сна) подготовлен совместно с Общероссийской общественной организацией «Российское общество сомнологов» и включает материалы деятельности этой организации

Ответственный за выпуск к.м.н., доцент М.Г. Полуэктов

**SLEEP PHYSIOLOGY**

*Verbitsky E.V., Poluektov M.G.*  
Sleep regulation as a complex process ..... 8

*Poluektov M.G., Spektor E.D.*  
Molecular and cellular mechanisms of restorative effects of sleep ..... 15

*Ukrainitseva Yu.V., Soloveva A.K.*  
The phenomenon of awakening from sleep and underlying neurophysiological  
and autonomic mechanisms ..... 21

*Manaenkov A.E., Prokhorenko N.O., Tkachenko O.N., Sveshnikov D.S., Dorokhov V.B.*  
Correlation of the Karolinska sleepiness scale with performance variables  
of the monotonous bimanual psychomotor test ..... 28

*Guzeev M.A., Kurmazov N.S., Ekimova I.V.*  
Chronic sleep restriction in rats leads to a weakening of compensatory reactions in response  
to acute sleep deprivation ..... 35

**SLEEP DISORDERS**

*Mendelevich V.D., Mendelevich E.G.*  
Insomnia in the context of affective disorders ..... 43

*Poluektov M.G., Akarachkova E.S., Dovgan E.V., Kotova O.V., Demidova T.Yu., Klimenko A.A.,  
Kokorin V.A., Ostroumova O.D., Ostroumova T.M.*  
Management of patients with insomnia and polymorbidity: expert consensus ..... 49

*Golovatyuk A.O., Poluektov M.G.*  
The effectiveness of remote methods of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia  
and the possibilities of combined interventions ..... 58

*Kotova O.V., Belyaev A.A., Medvedev V.E., Akarachkova E.S., Zujkova N.L., Saly'ncev I.V.,  
Palin A.V., Parshakova E.S.*  
Hypersomnia in mental disorders ..... 63

*Spektor E.D., Koberskaya N.N., Shashkova E.V., Poluektov M.G.*  
Periodic limb movements in sleep and cerebral small vessel disease progression:  
a prospective cohort study ..... 69

*Popova V.B., Leykin Z.N.*  
Comparative study of the clinical efficacy and safety of the fixed dose combination  
Levroso Long with Melaxen and Diphenhydramine in patients with drowsiness ..... 76

**SLEEP MEDICINE**

*Rubina S.S., Makarova I.I., Yusufov A.A.*  
The relationship of vascular complications with cerebrovascular reactivity  
and endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea ..... 82

*Tveritin E.A., Knyazeva Y.A., Sizikova E.A., Konovalova D.A., Khamzin D.V., Deriglazova E.A.,  
Chigareva M.L., Saltanova E.V., Ryazanova A.E., Smirnova A.A., Gilev D.V., Lebedeva E.R.*  
An analysis of complaints about sleep disorders as an indicator of poor sleep quality in patients  
with primary headache disorders ..... 89

*Kelmanson I.A.*  
Sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents  
with obesity: a network analysis-based model ..... 95

*Ponomareva I.V., Karpova M.I., Luzanova E.I.*  
The impact of antiepileptic therapy on sleep disorders in women with epilepsy ..... 105

*Madaeva I.M., Kurashova N.A., Berdina O.N., Titova E.V., Semenova N.V., Madaev V.V.,  
Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I.*  
Activity of the telomerase complex before and after CPAP therapy  
in patients with obstructive sleep apnea syndrome .....110

**MATERIALS OF THE RUSSIAN SOCIETY OF SOMNOLOGISTS**

*Gorbachev N.A., Poluektov M.G.*  
XIII Russian scientific and practical conference «Actual problems of somnology» ..... 115

Issue No. 2 of the journal No. 5, 2023 (Sleep disorders) was developed with participation of All-Russian public organization «Russian Society of Somnologists» containing the activities of this organization

Responsible person for the issue Ph.D., Associate Professor M.G. Poluektov

## Полиморбидность и расстройства сна

Когда обсуждается комплексный или полиэтиологичный характер заболевания — это отражает, скорее, не сложность проблемы, а признание бессилия и недостаточной технологической оснащённости для обнаружения истинной причины страдания. Ярким примером этого является артериальная гипертония, когда кардиологи отказываются обсуждать этиологию болезни. В клинической сомнологии таким примером является инсомния. Изменение представления о бессоннице как симптоме психического заболевания до самостоятельного, но высококоморбидного тревожным и депрессивным расстройствам состояния заняло десятилетия, но пока не привело к прорыву в лечении.

Появление новых методологических подходов, прежде всего обработка больших и сверхбольших массивов данных, подводит нас к пониманию гетерогенности этиологических форм инсомнии. То же самое происходит и в отношении другого важного аспекта сомнологии — синдрома обструктивного апноэ сна. Гетерогенностью этиологических форм пытаются объяснить обескураживающие результаты некоторых крупных исследований, оценивавших влияние СИПАП-терапии на сердечно-сосудистую морбидность.

Признание факта собственного бессилия в раскрытии истинной природы заболевания не означает отказа от лечения. Применяемый в настоящее время комплексный подход позволяет влиять на несколько, вероятно, вторичных патофизиологических механизмов нарушений сна и все равно приводит к улучшению. Получаемый при этом неполный эффект не должен рассматриваться как подтверждение изначально ущербной концепции полиэтиологичности, а поиск воздействий, направленных на истинную причину заболевания, должен продолжаться.

В настоящем выпуске комплексным представлениям о регуляции сна посвящена обзорная статья проф. Е.В. Вербицкого (Ростов-на-Дону), многостороннему взаимодействию тревоги, депрессии и нарушений сна — лекция проф. В.Д. Менделевича (Казань), коморбидности нарушений сна с различными заболеваниями — консенсусное заключение, представленное в статье к.м.н. Т.М. Остроумовой (Москва). В обзорной работе к.м.н. О.В. Котовой (Москва) о гиперсомнии при психических заболеваниях также обсуждается многообразие причин расстройств поддержания бодрствования. В статье В.Б. Поповой (Санкт-Петербург) оценивается эффективность применения комплексного гистаминблокирующего и мелатонинергического препарата в лечении инсомнии.

Не менее интересными выглядят и представленные вне концепции полиморбидности работы о молекулярных и клеточных механизмах восстановительных эффектов сна Е.Д. Спектор (Москва), неодновременности проявления эффектов пробуждения в центральной нервной системе Ю.В. Украинцевой (Москва), влияния острого лишения сна на компенсаторные физиологические реакции М.А. Гузеева (Санкт-Петербург).

Важные вопросы клинической практики поднимаются в обзорах А.О. Головатюка (Москва) по эффективности применения дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии инсомнии и И.В. Пономаревой (Челябинск), об эффектах противосудорожных препаратов на сон больных эпилепсией. Эффект удлинения теломер хромосом на фоне применения СИПАП-терапии представлен в работе И.М. Мадаевой (Иркутск).

Также предлагаем нашим читателям ознакомиться с текущей деятельностью Российского общества сомнологов по итогам очередной Всероссийской конференции «Актуальные проблемы сомнологии» в статье Н.А. Горбачева (Москва).

*М.Г. Полуэктов, доцент (Москва)*

## Регуляция сна как комплексный процесс

© Е.В. ВЕРБИЦКИЙ<sup>1</sup>, М.Г. ПОЛУЭКТОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону, Россия;

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

### Резюме

Проведен ретроспективный анализ эволюции взглядов на регуляцию цикла «сон—бодрствование» от теории о роли ретикулярной формации в формировании сна до модели триггера Сэйпера. Модифицированный и дополненный вариант теории триггера Сэйпера позволил обобщить результаты сравнительного анализа эффективности препаратов, применяемых для лечения нарушений сна с целью формирования новых комплексных подходов к фармакотерапии наиболее часто встречаемых диссомнических расстройств. Ожидается, что рассмотрение указанного подхода будет полезным в разработке эффективной фармакотерапии нарушений сна.

**Ключевые слова:** цикл «сон—бодрствование», сон, ретикулярная теория сна, модель Сэйпера, медиаторы и модуляторы сна, Левросо Лонг.

### Информация об авторах:

Вербицкий Е.В. — e-mail: [e\\_verbitsky@mail.ru](mailto:e_verbitsky@mail.ru)

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

**Автор, ответственный за переписку:** Вербицкий Е.В. — e-mail: [e\\_verbitsky@mail.ru](mailto:e_verbitsky@mail.ru)

### Как цитировать:

Вербицкий Е.В., Полуэктков М.Г. Регуляция сна как комплексный процесс. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):8–14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230528>

## Sleep regulation as a complex process

© E.V. VERBITSKY<sup>1</sup>, M.G. POLUEKTOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov on Don, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

### Abstract

A retrospective analysis of views on the regulation of the «sleep-wakefulness» cycle from the reticular theory of sleep to the Saper's model was carried out. A modified version of the Saper's trigger made it possible to use the results of a comparative analysis of drugs used in the treatment of sleep disorders to develop new, comprehensive, effective approaches to the pharmacotherapy of the most common sleep disorders. It seems that this approach will be useful in the development of effective pharmacotherapy for sleep disorders.

**Keywords:** sleep-wake cycle, sleep, reticular theory of sleep, Saper's model, mediators and modulators of sleep, Levroso Long.

### Information about the authors:

Verbitsky E.V. — e-mail: [e\\_verbitsky@mail.ru](mailto:e_verbitsky@mail.ru)

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

**Corresponding author:** Verbitsky E.V. — e-mail: [e\\_verbitsky@mail.ru](mailto:e_verbitsky@mail.ru)

### To cite this article:

Verbitsky EV, Poluektov MG. Sleep regulation as a complex process. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):8–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230528>

Начало изучения суточных циклов было положено еще в XVIII в. работами французского ученого Жан-Жака д'Орту де Мерана, который в 1729 г. обнаружил наличие эндогенных околосуточных (циркадных) ритмов у растений и некоторых простейших. В 1884 г. М. Манасеина обратила внимание на витальное значение сна, представив результаты опытов на 4-месячных щенках, умирающих после 5 сут депривации сна. В 1918 г. венский невролог К. Экономо показал, что за поддержание бодрствования отвечают образования заднего гипоталамуса, разрушение которых при «испанском гриппе» приводит к летаргическому энцефалиту. Позднее W. Nauta [1] отметил роль системы гипоталамуса, деятельность которой связана со сном. Но настоящий прорыв в познании суточных различий жизнедеятельности организма произошел в 1929 г. после регистрации Н. Bergег [2] «сонных веретен», отражающих начало сна у человека. Открытие G. Moruzzi и Н. Magoun [3] активирующей ретикулярной формации (РФ) ознаменовало начало эпохи теории о ее роли в регуляции цикла «сон—бодрствование». Увлечение исследователей активирующей РФ в регуляции цикла «сон—бодрствование» отодвинуло на второй план изучение гипоталамуса. Важной вехой в развитии клинической сомнологии было утверждение единой классификации стадий сна на основе электрофизиологических методов диагностики [4]. Благодаря этому ушло в прошлое архаичное определение глубины сна по порогам пробуждения, а полисомнографическая оценка параметров сна открыла дорогу в клиническую практику. Это способствовало росту интереса к изучению механизмов сна и его нарушений у человека.

Интерес вызывал вопрос о том, как бодрствование или сон могут длиться продолжительное время. В 70-х гг. прошлого века R. McCarley, J. Hobson [5] предложили модель реципрокного взаимодействия нейрональных связей в ЦНС. Устойчивое преобладание каких-то одних влияний, по мнению авторов, обеспечивалось за счет действия глубоких положительных и отрицательных обратных связей. Тем самым модель объясняла стабильное поддержание сна без быстрых движений глаз, сна с быстрыми движениями глаз и других феноменов. Позднее была предложена модель сна, состоящая из двух компонентов: первый (фактор S) отвечал за гомеостатическую тягу ко сну, а второй (фактор C) контролировал циркадный запуск утреннего пробуждения [6]. Наименее понятным в ней был механизм фактора S, при объяснении которого стали использовать представления об активирующих и тормозящих влияниях в головном мозге.

### **Теория о роли РФ в регуляции цикла «сон—бодрствование»**

В 1949 г. G. Moruzzi и Н. Magoun, стимулируя область ствола мозга спящей кошки, вызвали как электрографическую, так и поведенческую картину пробуждения [7]. Областью, инициировавшей пробуждение, оказалась РФ среднего мозга. С этого момента РФ на многие годы стала считаться основной активирующей системой, ответственной не только за поддержание бодрствования, но и за генерацию мощных восходящих активирующих деполаризующих стимулов. Это подтверждалось экспериментами с перерезкой мозга на уровне спинального уровня, вызывавшими картину бодрствования, а также перерезкой на уровне

среднего мозга, приводившей к генерализованной синхронизации корковых потенциалов, которые завершались переходом ко сну. Сон развивался и в случаях блокады РФ химическими агентами, а активирующие сигналы нейронов РФ регистрировались при пробуждении, вызванном внешними и внутренними раздражителями [7]. Кроме того, стало понятно, что РФ-система оказывает также нисходящие активационные деполаризующие воздействия. Оказалось, что РФ активирует спинальные мотонейроны, чтобы обеспечить необходимый мышечный тонус для нормального поведения в период бодрствования. Со временем количество обнаруженных исследователями активирующих влияний РФ, действующих как «центры бодрствования», росло, появлялись новые знания о проекциях этих влияний. Анализ проекций их нейронов привел к формированию представлений об обеспечении каждой из активирующих систем тех или иных аспектов бодрствования. Так, деятельность активирующих дифференцированных влияний удалось связать с процессами пробуждения (холин- и глутаматергическая системы), обеспечением тонуса мышц для реализации позных реакций (норадренергическая система), осуществлением перехода от бодрствования ко сну (серотонинергическая), эмоциональным реагированием и стрессом (дофаминергическая система), управлением целенаправленным поведением и памятью (гистаминергическая система) [8—11].

Одновременно формировались взгляды на тормозные влияния, совокупная деятельность которых лежала в основе «центров сна». Большая часть аксонов нейронов, оказывающих тормозные влияния, отличалась значительной длиной, что позволяло им охватывать многие активирующие системы. Тем самым нейроны тормозных систем были встроены в активирующие системы и действовали по принципу отрицательной обратной связи. Такие скопления нейронов тормозных влияний были обнаружены в вентролатеральном преоптическом гипоталамусе (VPLo), базальных ядрах переднего мозга, срединной преоптической области (MnPN), базальном переднем мозге, медиальных ядрах таламуса и других областях мозга [12]. Деятельность нейронов этих тормозных систем проявлялась синхронизированной активностью на ЭЭГ и была тесно связана с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), а их раздражение вызывало поведенческое торможение, часто переходящее в сон [13].

Со временем были накоплены факты о регуляции цикла «сон—бодрствование», которые не укладывались в представления об активирующих и тормозящих (синхронизирующих) влияниях в мозге. В частности, это было связано с ограничениями методов исследования мозга того времени, так как перерезка мозга, электрокоагуляция или химическая деструкция его образований не отличались точностью и давали много побочных эффектов [10, 13], а характеристики электрографической картины и изменений поведения не всегда были исчерпывающими. В 1991 г. представления о решающей роли активирующей РФ мозга в поддержании бодрствования были окончательно опровергнуты усилиями M. Denoyer и соавт. [14]. Это произошло благодаря внедрению нового метода избирательной деструкции нейронов, при использовании которого не повреждались проводящие пути. В многочисленных экспериментах, выполненных этими исследователями на кошках, было доказано, что полное разрушение РФ среднего мозга введением иботеновой и других органических кислот не нарушает бодрствование и не оказывает влияния на сон. Все это говорило о том, что ранние

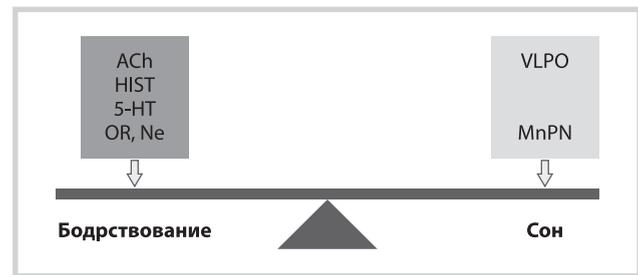
эксперименты по разрушению клеток РФ повреждали также пути, проходящие через РФ среднего мозга и участвующие в регуляции цикла «сон—бодрствование» [15].

**Триггерная модель регуляции цикла «сон—бодрствование»**

На смену теории о роли РФ в регуляции цикла «сон—бодрствование» пришли другие взгляды, которые возродили интерес исследователей к гипоталамусу. Этому способствовало развитие новых нейроанатомических методик, использующих гистофлуоресценцию, что позволило дифференцировать нейронные системы с разными нейромедиаторами, включая норадреналин (NA), адреналин (A), дофамин (DA), серотонин (5-НТ). Нейроны норадренергической системы, расположенной в области голубого пятна моста мозга, активны во время бодрствования, их активность заторможена во сне. Торможение синтеза катехоламинов, таких как DA, NA, в ядрах шва подавляет бодрствование, видимо, за счет пресинаптического торможения. Кроме того, внимание исследователей стали привлекать связи гистамин- и холинергической систем. Также в ЦНС имеются нейроны, которые избирательно реагируют на возбуждающие (глутамат, аспартат) или на тормозные аминокислоты-нейротрансмиттеры (глицин, ГАМК). Установлено, что некоторые нейроны могут содержать и высвободить не один, а сразу несколько нейромедиаторов. В настоящее время описано около ста нейромедиаторов и пептидных нейромодуляторов [15].

Благодаря этим химическим агентам десяток «систем бодрствования» в гипоталамусе объединены в единую сеть. В этой сети бодрствования главную роль играют гистаминергические нейроны туберомамиллярного ядра. Латеральное и дорсальное этого ядра расположена небольшая группа орексинергических нейронов (ORX), которые проецируются на все отделы мозга. Вероятно, именно они управляют гистаминергическими нейронами и тем самым стабилизируют поддержание бодрствования. Вместе с тем ни одна из семи основных систем бодрствования по отдельности не способна реализовать все анатомо-функциональные признаки, достаточные для поддержания бодрствования [15]. Это говорит о том, что только единая сеть перечисленных систем способна реализовать бодрствование в полной мере. По мере того как сеть бодрствования тормозится ГАМКергическими нейронами и/или разрядами клеток VLPO (при участии рецепторов аденозина A2A), ситуация склоняется к развитию медленного сна [16].

В VLPO обнаружены нейроны, которые были наиболее активными во время сна [17]. Оказалось, что они также блокировали активирующие сигналы из среднего, промежуточного мозга и моста в кору, предотвращая возбуждение ее нейронов. Через некоторое время в заднем гипоталамусе была обнаружена еще одна совокупность нейронов, действие которых было противоположно вышеописанному, поскольку их возбуждение инициировало не сон, а бодрствование. Позже D. McGinty и R. Szymusiak [18] описали результаты сравнительного анализа скоростей разрядов нейронов основных «систем бодрствования» и главных «систем сна», который они проводили в состояниях бодрствования, медленного и быстрого сна. Были проанализированы разряды нейронов систем бодрствования, преимущественно использующих следующие медиаторы. Кроме того, анализу подвергались разряды нейронов из основных



**Гипотетические качели, отражающие баланс разрядов систем нейронов, регулирующих бодрствование и сон.**

Фрагмент иллюстрации из работы [18].

Обозначения: левый квадрат качелей обобщает разряды нейронов систем бодрствования. Правый квадрат качелей обобщает разряды нейронов систем, ответственных за реализацию сна (медленного и быстрого).

**Hypothetical swing reflecting the balance of discharges of neuronal systems that regulate wakefulness and sleep.**

Fragment of illustration from [18].

The left swing square generalizes the discharges of neurons in wakefulness systems. The right swing square summarizes the discharges of neurons of the systems responsible for the implementation of sleep (slow and fast).

систем обеспечения сна: VLPO и MnPN. Затем системы по скоростям разрядов их нейронов были объединены в две группы. В одну группу были включены системы с пятью вышеперечисленными медиаторами. Другая группа была выделена преимущественно по характеру разрядов нейронов, активных во время сна и локализованных в VLPO и MnPN. Совокупная интенсивность разрядов нейронов в обеих группах была приложена к разным сторонам гипотетических качелей, которые, качаясь, могли склоняться как в сторону бодрствования, так и в сторону сна (см. рисунок).

Такая идея оказалась продуктивной, позднее она была дополнена представлениями о существовании триггерных механизмов, обеспечивающих фиксацию крайних положений [19]. В качестве возможного кандидата на роль триггерной фиксации одного из двух положений рассматривалась связка OR-меланин-концентрирующий гормон. Действие этой связки, судя по полученным результатам, направлено на стабилизацию триггера в крайних положениях [20, 21]. В последнее десятилетие модель триггера Сейпера была дополнена установлением роли аденозиновой регуляции процессов гомеостатического поддержания сна [22] и глутаматергической быстрой передачи сигналов [23, 24]. Весьма перспективно дополнение модели триггера Сейпера представлениями о гипоталамо-эпифизарном механизме с учетом активирующе-синхронизирующих влияний в ЦНС [25]. Интересным является включение в концепцию триггерного механизма новых сведений о локальном астроцитарном глутамате, а также данных об участии астроцитов в регуляции сна [26—28]. Остаются открытыми многие вопросы, в частности о локальном сне, предшествующих медленных волнах, возникновении спонтанных активаций и др. [29, 30]. Не вызывает сомнения, что расширение и дополнение модели Сейпера направлено на повышение эффективности терапии расстройств сна.

В соответствии с изложенным, исходя из дополненной и расширенной триггерной модели цикла «сон—бодрствование», ускорить наступление сна возможно тремя основными путями. Первый — активация систем сна за счет инициирования тормозящих ГАМКергических влияний. Второй путь заключается в ослаблении активности какой-либо одной или нескольких систем бодрствования. Третий путь

направлен на инициацию непрямо́й индукции сна посредством изменения субъективного восприятия времени, что возможно воздействием на систему внутренних часов. Вероятно, здесь потребуются имитация более раннего подъема для достижения нужной динамики изменений концентрации экзогенного мелатонина в плазме крови [25]. Остановимся подробнее на рассмотрении имеющихся для достижения этой цели фармакологических возможностей.

### Возможности регуляции системы обеспечения сна

ГАМКергическая система объединяет большинство нейронов, оказывающих тормозное действие, снижающих деятельность систем бодрствования и иницирующих функционирование систем, вызывающих переход ко сну и углубление сна. Поэтому, если идти по первому пути, то прежде всего следует обратить внимание на препараты бензодиазепинового ряда, рецепторы которых имеют определенное сродство с ГАМК-рецепторами. Согласно результатам плацебо-контролируемых исследований, выполненных по перекрестному дизайну с использованием полисомнографии, они тормозят нейроны систем бодрствования, не только сокращая время перехода к медленноволновому сну, но и повышая качество сна. Препараты бензодиазепинового ряда усиливают ингибирующее действие ГАМК на передачу нервных импульсов. Значительное количество бензодиазепиновых рецепторов расположено в медиальной части ствола мозга и во вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. Их функционирование направлено на уменьшение возбудимости корковых нейронов, подкорковых структур головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус), а также на торможение полисинаптических спинальных рефлексов [31]. Основным седативный эффект обусловлен влиянием на образования ствола головного мозга и неспецифические ядра медиального таламуса. Представителем препаратов бензодиазепинового ряда является клоназепам, который активно взаимодействует с постсинаптическими ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами лимбической системы, гипоталамуса, ствола мозга и вставочных нейронов спинного мозга, вызывая торможение межнейронной передачи. Сходными механизмами торможения нейрональной активности систем бодрствования обладают феназепам и диазепам. Основные отличия указанных препаратов бензодиазепинового ряда касаются периода полувыведения. Самый короткий зарегистрирован у феназепама; он составляет всего лишь от 6 до 12 ч, тогда как у клоназепама и диазепама максимальные его значения достигают 50 ч.

Реализация первого пути влияния на ГАМКергическую систему возможна также посредством назначения препаратов небензодиазепинового ряда. Это так называемые Z-гипнотики: зопиклон (циклопирролон), золпидем (имидазопиридин), залеплон (пиразолопиримидин). Все они относятся к небензодиазепиновым лигандам ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса, поскольку не имеют в структуре бензодиазепинового элемента. Хотя все же они обладают определенным сродством с бензодиазепинами. Их основной отличительной особенностью является высокая аффинность к  $\alpha 1$ -субъединице ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса, которая отвечает за снотворное действие. В то же время у них выявлены минимальное сродство к зонам, контролирующим нежелательные эффекты бензодиазепинов. Из-за наличия слабо выраженного сродства к другим подтипам  $\alpha$ -субъединиц при-

менение этих препаратов ограничено по срокам (2–4 нед). К тому же из-за наличия миорелаксирующего эффекта использование Z-гипнотиков полностью исключается в случаях апноэ во сне. Назначение Z-гипнотиков оказывает слабое влияние на последующее бодрствование, поскольку период их полувыведения не превышает 5 ч.

### Блокаторы «систем бодрствования»

Гистаминергическая система объединяет большинство нейронов, использующих H1ST в синаптической передаче систем бодрствования, которые расположены в туберомамиллярных ядрах гипоталамуса, других образованиях и имеют связи практически со всеми областями головного мозга. Это создает условия для реализации второго подхода влияния на регуляцию сна — снижения активности «систем бодрствования» воздействием на рецепторы H1ST. Из четырех рецепторов H1ST два относятся к возбуждающим (H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub>), а два — к тормозным (H<sub>3</sub> и H<sub>4</sub>). Возбуждение рецепторов H<sub>1</sub> или H<sub>2</sub> инициирует АТФ-активность и повышает возбудимость нейронов. Пресинаптические ауто- и гетерорецепторы типа H<sub>3</sub> тормозят синтез и выделение H1ST и других медиаторов, что важно для регуляции цикла «сон—бодрствование» путем образования H1ST. Соединения, угнетающие деятельность гистаминергической системы, влияют на H-рецепторы, что снижает уровень бодрствования, способствует засыпанию и углублению сна [32]. Типичными блокаторами H-рецепторов являются доксиламин и дифенгидрамин, которые оказывают блокирующее действие на H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы и устраняют эффекты H1ST, вызываемые при их активации. К тому же они в разной степени угнетают холинергические системы бодрствования, блокируя гистаминовые H<sub>3</sub>-рецепторы мозга. Седативный эффект дифенгидрамина усиливается при повторных приемах, а доксиламин сокращает время засыпания, повышает длительность и улучшает качество сна, не изменяя фазы сна, он наиболее эффективен при кратковременных нарушениях сна.

Орексинергическая система расположена в латеральном и заднем гипоталамусе, ее нейроны немногочисленны, но их аксоны сильно ветвятся и иннервируют множество клеток в коре и системах бодрствования. Поскольку орексинергическая система оперирует основными медиаторами, включая АСh, глутамат, ГАМК, моноамины, а также синтезирует OR А и OR Б, она может рассматриваться для реализации третьего подхода — комплексного влияния на регуляцию сна. Орексиновые рецепторы также делятся на два вида: OX<sub>1</sub>R и OX<sub>2</sub>R. Рецептор OX<sub>1</sub>R обладает более высоким аффинитетом к OR А, а OX<sub>2</sub>R — к обоим нейропептидам. Орексинергическая система получает активизирующие сигналы со стороны глутаматергической системы из дорсомедиального ядра, базальной области переднего мозга и других структур. Помимо этого, на орексинергическую систему оказывается тормозное влияние меланин- и серотонинергическими системами, норадренергическими нейронами голубоватого пятна, миндалиной и галанинергической «системой сна» преоптической области [33]. Орексинергическая система не только активирует «системы бодрствования», но и за счет отрицательных обратных связей способствует устойчивой фиксации триггера Сейлера в одном из двух устойчивых состояний. Препараты, блокирующие рецепторы OR, например суворексант, сни-

жают активирующее влияние орексинергической системы, уменьшая ее вклад в фиксацию триггера Сейпера в крайних положениях. Другие соединения, например метилфенидат и модафинил из группы селективных ингибиторов обратного захвата NA, оказывают обратное действие и применяются при лечении больных с нарколепсией. Они через нейроны орексинергической системы активируют клетки «систем бодрствования» и повышают четкость фиксации триггера Сейпера в крайних положениях [34, 35]. К сожалению, эффекты воздействий на эту регуляторную систему не всегда предсказуемы, а порой и противоречивы.

#### *Модулятор внутренних часов*

Мелатонинергическая система. Мелатонин — гормон, вырабатываемый эпифизом, по структуре близок к серотонину. Деятельность циркадианных генераторов ритма основана на клеточных осцилляторах, распределенных по всем тканям организма и организованных иерархически. Основной пейсмейкер находится в супрахиазмальном ядре (SCN). Работа пейсмейкеров различных органов, периферических тканей и SCN-осцилляторов в головном мозге синхронизирована как друг с другом, так и с внешним временем. Различные задатчики времени, например свет, прием пищи, поведенческая активность и гормональные сдвиги, сбрасывают настройку циркадных часов через SCN или через прямое действие на уровне часов в тканях органов, в которых имеются рецепторы мелатонина. Считается, что активность последнего в отношении рецепторов MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> и MT<sub>3</sub> обуславливает его снотворные свойства, поскольку эти рецепторы (в основном MT<sub>1</sub> и MT<sub>2</sub>) участвуют в регуляции циркадных ритмов и инициации сна. В связи с ролью мелатонина в регуляции сна и циркадных ритмов, а также с возрастным снижением его выработки, применение мелатонина может эффективно повышать качество сна, особенно у пациентов старше 55 лет с первичной инсомнией. Кроме того, известно, что эффективность препаратов мелатонина возрастает по мере уменьшения его эндогенной секреции [2, 26].

Мелатонин как эндогенный хронобиологический регулятор используется в качестве пищевой добавки при лечении нарушений сна, включая инсомнию, парасомнию и др., а также циркадных ритмов. Однако короткий период полувыведения и быстрый метаболизм мелатонина сужают возможности его применения в качестве лекарственного средства. Тем не менее такие мелатонинергические препараты, как мелаксен, рамелтеон, агомеланин, тазимелтеон, широко используются в различных клинических ситуациях и заменяют производные бензодиазепинов при лечении инсомнии, а также в тех случаях, когда необходимо корректировать измененный биологический ритм, воздействуя на регуляцию эндогенных ритмов, возможно, в комплексе с другими препаратами.

#### *Препараты, комплексно влияющие на регуляцию цикла «сон—бодрствование»*

Комплексное влияние на регуляцию сна является одним из наиболее эффективных путей нормализации механизмов цикла «сон—бодрствование». Назначение двух препаратов, дополняющих действие друг друга, эффек-

тивнее, чем монотерапия. Однако индивидуальный подбор препаратов и трудности отслеживания всех нюансов полученных эффектов затрудняют использование третьего из описанных выше подходов по комплексному влиянию на «системы бодрствования» и «системы сна». Тем не менее в качестве удачного примера подхода к терапии расстройств сна следует отметить фиксированный комбинированный препарат Левросо Лонг (дифенгидрамин + мелатонин). Это лекарственное средство комплексного влияния, относится к группе N05CX — снотворные и седативные препараты, кроме барбитуратов, в комбинации с другими препаратами. Действующие вещества — дифенгидрамина гидрохлорид и мелатонин пролонгированного высвобождения. Оба компонента препарата способствуют облегчению симптомов бессонницы — дифенгидрамин блокирует H<sub>1</sub>-гистаминовые рецепторы гистаминергической системы бодрствования, а мелатонин оказывает адаптогенное, седативное, снотворное действие. В совокупности это способствует еще более полной нормализации ночного сна.

Данные клинического исследования показали, что комплексное действие обоих компонентов у пациентов с бессонницей в течение 10 дней продемонстрировало значимый клинический эффект в виде уменьшения тяжести бессонницы, улучшения качества сна, ускорения засыпания и увеличения продолжительности сна, с преимуществом по большинству оцениваемых показателей сна по сравнению с дифенгидрамином 50 мг, и по некоторым показателям по сравнению с мелатонином 3 мг [36]. Качество сна при оценке при помощи Питтсбургского опросника улучшилось к 10-му дню терапии. Длительность засыпания сокращалась на ~30 мин к 7-му дню лечения и на ~37 мин к 10-му дню. Продолжительность сна увеличилась на 7-й день терапии более чем на 1,5 ч, а к 10-му дню — более чем на 2 ч. К 7-му дню терапии более чем на 20% увеличилось число пациентов без ночных пробуждений, к 10-му дню доля таких пациентов составила >50% ( $p < 0,05$ ). Применение обеих дозировок привело к существенному улучшению состояния пациентов при пробуждении на 7-й и 10-й дни лечения. По Лидскому опроснику оценки сна показано существенное улучшение состояния пациентов после пробуждения как на 7-й, так и на 10-й день лечения. Левросо Лонг показал выраженный (1 балл) улучшение по клиническому впечатлению от лечения (CGI-I). Клинический эффект препарата достиг статистической значимости превосходства над монотерапией его компонентами.

Таким образом, фиксированная комбинация Левросо Лонг оказалась более эффективной, чем дифенгидрамин, при оценке по индексу тяжести инсомнии, качеству сна по Лидскому опроснику оценки сна, уменьшению количества ночных пробуждений, качеству пробуждения без значимых различий по длительности и качеству засыпания, а также продолжительности сна. В результате исследования было также выявлено, что фиксированная комбинация хорошо переносилась, частота нежелательных явлений на фоне применения, по сравнению с группой препарата мелаксен, была незначительно выше, а по сравнению с группой препарата димедрол — существенно ниже.

Одна таблетка препарата содержит 25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина пролонгированного высвобождения, его применение показано у пациентов старше 18 лет для лечения нарушений сна, прием препарата за 30—40 мин до отхода ко сну [37].

## Заключение

Пересмотр взглядов на регуляцию цикла «сон—бодрствование» — закономерный процесс, обусловленный внедрением новых прогрессивных методов изучения физиологических процессов в организме. Уход от теории о ведущей роли РФ сна был неизбежен, а представления об активирующих и синхронизирующих системах головного мозга находят все новое и новое подтверждение. Понимание того, что установление химической природы «систем бодрствования» и «систем сна» порождает противоречия в традиционной связке активация—возбуждение, потому что зачастую одни и те же медиаторы и модуляторы активности рецепторов могут принимать участие как в процессах возбуждения, так и в торможении. Кроме того, рассмотрение процессов возбуждения или торможения нейронов ЦНС без учета их связи с глиальными клетками и неклеточной средой мозга уже не отличается полнотой. Это касается как процессов бодрствования, так и развития сна. Однако без обобщения, моделирования и понимания механизмов цикла «сон—бодрствование» невозможно двигаться вперед. Пришедшая на смену теории о роли РФ сна модель

триггера Сейпера позволяет объяснить многое из полученных в последние годы сведений о процессах сна. Однако и она, как и любая модель, требует уточнения и дополнения. В связи с этим заслуживают особого внимания дополнения к этой модели, расширяющие возможности использования ее положений в клинической практике [26]. Указанные дополнения триггера Сейпера позволяют связать воедино представления об активирующе-синхронизирующих влияниях в ЦНС с гипоталамо-эпифизарными механизмами регуляции эндогенной циркадианной ритмики. Благодаря этому понимание природы цикла «сон—бодрствование» выходит на новый, более высокий уровень. В свою очередь это позволяет задействовать все три из намеченных методологических подходов для создания комплексных схем эффективной фармакотерапии расстройств сна. Несмотря на имеющиеся трудности на этом пути, не вызывает сомнения, что дальнейшие усилия в этом направлении увенчаются успехом.

*Статья подготовлена при поддержке ООО «НоваМедика», Россия.*

*The article prepared with support NovaMedica LLC, Russia.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nauta W. Hypothalamic regulation of sleep in rats: an experimental study. *J Neurophys.* 1946;9:285-316. <https://doi.org/10.1152/jn.1946.9.4.285>
- Berger H. Uber das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arc Psychiatr Nervenkrank.* 1929;87:527-570. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- Moruzzi G, Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *EEG Clin Neurophys.* 1949;1:455-473. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90219-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90219-9)
- Rechtschaffen A, Kales A. (Eds.) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects.* Washington D.C.: Public Health Service, U.S. Government Printing Office. 1968.
- McCarley R, Hobson J. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science.* 1975;4:189(4196):58-60. <https://doi.org/10.1126/science.1135627>
- Борбелли А. *Тайна сна.* М.: Знание. 1989. (In Russ.).
- Гусельников В.И. *Электрофизиология головного мозга.* М.: Высшая школа; 1976. Gusel'nikov VI. *Elektrofiziologiya golovnogo mozga.* M.: Vysshaya shkola; 1976. (In Russ.).
- Magnes J, Moruzzi G, Pompeano O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract. *Arch Ital Biol.* 1961;99:33-67.
- Вейн А.М. *Сон — тайны и парадоксы.* М.: Эйдос медиа; 2003. Vejn AM. *Son — tajny i paradoksy.* M.: Ejdos media; 2003. (In Russ.).
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии.* М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011. Koval'zon VM. *Osnovy somnologii.* M.: Binom. Laboratoriya znanij; 2011. (In Russ.).
- Полуэктов М.Г. *Инсомния.* В кн.: Сомнология и медицина сна. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016;298-318. Poluektov MG. *Insomniya.* In: *Somnologiya i medicina sna.* Pod red. Poluektova M.G. M.: Medforum; 2016;298-318. (In Russ.).
- Милнер П. *Физиологическая психология.* М.: Мир; 1973. Milner P. *Fiziologicheskaya psixologiya.* M.: Mir; 1973. (In Russ.).
- Hess W, Koella W, Akert K. Cortical and subcortical recording in natural and artificially induced sleep in cats. *EEG and Clin. Neurophys.* 1953;5:75-90. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(53\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0013-4694(53)90055-8)
- Denoyer M, Sallanon M, Buda C, et al. Neurotropic lesion of the mesencephalic reticular formation and/or the posterior hypothalamus does not alter waking in cat. *Brain Res.* 1991;539:287-303. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91633-C](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91633-C)
- Kovalzon V. Ascending reticular activating system of the brain. *Transcl Neurosci Clin.* 2016;2(4):275-285. [https://doi.org/10.18679/CN11-6030\\_R.2016.034](https://doi.org/10.18679/CN11-6030_R.2016.034)
- Жуве М. *Наука о сне. Кто познает тайну сна — познает тайну мозга.* Под ред. Ковальсона В.М. М.: Изд-во АСТ; 2021. Zhuve M. *Nauka o sne. Kto poznaet tajnu sna — poznaet tajnu mozga.* Pod red. Koval'sona V.M. M.: Izd-vo AST; 2021. (In Russ.).
- Saper C, Chou T, Scammell T. 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)
- McGinty D, Szymusiak R. Hypothalamic regulations of sleep and arousal. *Front Biosci.* 2003;8:1074-1083. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.027>
- Saper C, Fuller P, Pedersen N, et al. Sleep state switching. *Neuron.* 2010;68:1023-1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>
- Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование-сон. *Неврологический журнал.* 2016;21(6):316-322. Koval'zon VM, Dolgih VV. *Regulyaciya cikla boдрstvovanie-son.* *Nevrologicheskij Zhurnal.* 2016;21(6):316-322. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6>
- Bullock L. Sleep Research Timeline: A History of Sleep Research. *Sleep Research Timeline.* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2018.10.004>
- Radulovacki M. Adenosine sleep theory: how I postulated it. *Neurol Res.* 2005;27:137-138. <https://doi.org/10.1179/016164105X21814>
- Saper C, Fuller P. Wake-sleep circuitry: an overview. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:186-192. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>
- Ketut D, Utami I, Lohita P. Classical theory and glutamate's role in wake-sleep cycle. *Int J Med Rev Case Rep.* 2022;5(12):11-14. <https://doi.org/10.5455/IJMRCR.ClassicalTheoryandGlutamatesRoleinWake-SleepCycle>
- Полуэктов М.Г. Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(4-2):61-67.

- Poluektov MG. Primenenie psihotropnykh preparatov pri hronicheskoy insomnii v klinicheskoy praktike. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(4-2):61-67. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202112104261>
26. Verkhatsky A. A Physiology of neuronal-glia networking. *Neurochem Int*. 2011;57:332-343.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.02.002>
27. Tyurikova O, Shih P, Dembitskaya Y, et al. K<sup>+</sup> efflux through postsynaptic NMDA receptors suppresses local astrocytic glutamate uptake. *Glia*. 2022;70(5):961-974.  
<https://doi.org/10.1002/glia.24150>
28. Vaidyanathan T, Collard M, Yokoyama S, et al. Cortical astrocytes independently regulate sleep depth and duration via separate GPCR pathways. *Neuroscience*. 2021;6:114-120.  
<https://doi.org/10.7554/eLife.63329>
29. Vyazovskiy V, Olcese U, Hanlon E, et al. Local sleep in awake rats. *Nature*. 2011;472: 443-447.  
<https://doi.org/10.1038/nature10009>
30. Thomas C, Guillemin M, McKillop L, et al. Global sleep homeostasis reflects temporally and spatially integrated local cortical neuronal activity. *Elife*. 2020;9:e54148.  
<https://doi.org/10.7554/elife.54148>
31. Semyanov A. GABA-ergic inhibition in the CNS: Types of GABA receptors and mechanisms of tonic GABA-mediated inhibitory action. *Neurophysiology*. 2002;34(1):71-80.  
<https://doi.org/10.1023/A:1020274226515>
32. Стыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):73-82.  
 Strygin KN. Rol' central'nykh blokatorov gistaminovykh receptorov v lechenii insomnii. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):73-82. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>
33. Ковальзон В.М. Роль орексинэргической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск*. 2016;19(2-4):6-14.  
 Koval'zon VM. Rol' oreksinergicheskoy sistemy mozga v regulyatsii bo-drstvovaniya i sna. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya. Specyvypusk*. 2016;19(2-4):6-14. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>
34. Sateia M, Buysse D, Krystal A, et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-349.  
<https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
35. Wade A, Crawford G, Ford I, et al. 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>
36. Попова В.Б., Лейкин З.Н. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Дипендрол у пациентов с бессонницей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5-2):76-81.  
 Popova VB, Leykin ZN. Comparative study of the clinical efficacy and safety of the fixed dose combination Levroso Long with Melaxen and Diphenhydramine in patients with drowsiness. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(5-2):76-81. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro202312305276>
37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Левросо Лонг РУ: ЛП-№(001767)-(РГ-РУ).  
 Instructions for medical use of the drug Levroso Long RU: LP-No. (001767) — (RG-RU). (In Russ.).

Поступила 04.04.2023

Received 04.04.2023

Принята к печати 14.04.2023

Accepted 14.04.2023

## Молекулярные и клеточные механизмы восстановительных эффектов сна

© М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Е.Д. СПЕКТОР

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

В статье рассматриваются современные представления о роли сна в клеточном энергетическом обмене, процессах нейропластичности и очищении паренхимы головного мозга от продуктов метаболизма. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что длительное бодрствование представляет проблему для мозга как с энергетической, так и с физиологической точек зрения. В статье изложена кинетика биохимических процессов, ответственных за восполнение запасов энергии во время сна. Отмечена роль АТФ, аденозина и гликогена в этих процессах. Истощение субстратов клеточного энергетического обмена приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума и реакции несвернутых белков. Параллельно с этим нарастает синаптическая проводимость, что усугубляет энергетические нарушения, так как увеличение размеров и количества синапсов связано с повышенными энергетическими затратами. Уровень глимфатического клиренса во время бодрствования существенно ниже такового во время сна, и продукты обмена не могут выводиться с должной скоростью.

**Ключевые слова:** сон, аденозин, гликоген, реакция несвернутого белка, теория синаптического гомеостаза, нейропластичность, глимфатическая система.

### Информация об авторах:

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

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

**Автор, ответственный за переписку:** Спектор Е.Д. — e-mail: [ekaterina.d.spektor@gmail.com](mailto:ekaterina.d.spektor@gmail.com)

### Как цитировать:

Полуэктов М.Г., Спектор Е.Д. Молекулярные и клеточные механизмы восстановительных эффектов сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):15–20. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305215>

## Molecular and cellular mechanisms of restorative effects of sleep

© M.G. POLUEKTOV, E.D. SPEKTOR

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

### Abstract

The review article enlightens contemporary concept about a role of sleep in cellular energy metabolism, neuroplasticity and glymphatic clearance of waste products. Many researches have demonstrated that prolonged wakefulness is an energetic and a neurophysiologic issue for the brain. The article provides description of biochemical processes that are responsive for energy restoration in sleep, particularly the role of ATP, adenosine and glycogen. Energy metabolism substrates depletion leads to endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response. At the same time the conductance of synapses increases that worsens energetic problems. Level of the glymphatic clearance during wakefulness is substantially lower in comparison with sleep, and waste products are not removed fast enough.

**Keywords:** sleep, adenosine, glycogen, unfolded protein response, synaptic homeostasis theory, neuroplasticity, glymphatic system.

### Information about the authors:

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

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

**Corresponding author:** Spektor E.D. — e-mail: [ekaterina.d.spektor@gmail.com](mailto:ekaterina.d.spektor@gmail.com)

### To cite this article:

Poluektov MG, Spektor ED. Molecular and cellular mechanisms of restorative effects of sleep. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):15–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305215>

Сон представляет важнейший физиологический процесс, который имеет сложную структурную и молекулярную организацию, однако изучение процессов, происходящих в это время, имеет непродолжительную историю. Функциональное назначение многих из них остается на сегодняшний день не до конца понятным. Тот факт, что живой организм, пребывая в состоянии сна длительное время, ареактивен в отношении стимулов окружающей среды и потенциально уязвим, заставляет предполагать наличие весомых причин для сохранения этого физиологического процесса в ходе эволюции [1]. Существует несколько теорий, объясняющих необходимость сна для человека и других млекопитающих [2]. Теория сохранения энергии — эволюционная точка зрения при недостатке источников питания те организмы, которые были способны циклически переходить в состояние низкого расхода энергии, имели преимущество. Восстановительная теория — во время сна активно протекают восстановительные и регенеративные процессы. Теория обработки информации — сон способствует процессам обучения за счет консолидации памяти, в том числе благодаря уменьшению количества избыточных синаптических связей. Каждая из существующих теорий имеет свои сильные и слабые стороны благодаря многочисленным исследованиям, проведенным *in vivo* и *in vitro*, в настоящий момент сформулирована концепция структурной организации и молекулярных механизмов сна.

### Организация сна

Понимание организации процесса чередования сна и бодрствования в настоящее время претерпело изменения. Так, доминирующая ранее теория о нисходящих системах контроля наступления сна утрачивает свою актуальность. Многочисленные исследования показали, что повреждение структур головного мозга, считающихся ответственными за наступление сна и бодрствования, не приводит к полному отсутствию сна. J. Kuegel и соавт. [3] предлагают восходящую теорию возникновения сна, согласно которой сон является свойством многих локальных нейронных сетей и не сводится к функционированию определенных нервных центров. Таким образом, небольшие, но тесно связанные сети нейронов и глии, например столбцы неокортекса, являются полуавтономными структурными единицами, которые по своему функциональному состоянию колеблются между состоянием, подобным сну, и состоянием, подобным бодрствованию. Такие колебания также называют осцилляциями. Состояния ввиду тесной связи между единицами могут распространяться посредством синхронизации. Соответственно сон рассматривается как процесс, который может инициироваться в локальных нейронных сетях, а дальнейшая их синхронизация приводит к возникновению сна у всего организма. Известно, что колонки неокортекса поддерживают состояние гомеостаза, так что чем дольше отдельный столбец находится в состоянии, подобном бодрствованию, тем выше вероятность того, что он перейдет в состояние, подобное сну, и наоборот [4]. Осцилляции состояний колонок неокортекса были доказаны экспериментально с помощью регистрации вызванных потенциалов. Амплитуда соматосенсорных и слуховых вызванных потенциалов, зарегистрированных во время сна, была выше, чем во время бодрствования [4]. Осцилляции обеспечиваются работой ряда механизмов. Высвобождение таких связанных с клеточной активностью молекул, как АТФ и оксид азота, во внеклеточ-

ное пространство инициирует изменение состояния локальных сетей. АТФ катаболизируется до аденозина, который, связываясь с пуриновым рецептором типа 1, вызывает гиперполяризацию мембраны нейронов. Такие клетки находятся в состоянии покоя с низким потреблением энергии, что дает возможность для ее восстановления [3]. Активация аденозинного пуринового рецептора 2 типа P2X7 высвобождает цитокины и нейротрофины из глии и нейронов, которые влияют на миграцию пуриновых рецепторов типа 1, ГАМК и глутаматных рецепторов, участвующих в регуляции сна [3, 4]. Такая организация демонстрирует, что основные регуляторные процессы сна начинаются на клеточном уровне, а значит и понимание его функций кроется в установлении молекулярных механизмов этого состояния.

### Сон и клеточный энергетический обмен

Одной из предполагаемых функций сна является восполнение запасов энергии, истощенных во время бодрствования. J. Benington и H. Heller [5] одними из первых сформулировали гипотезу о роли аденозина и гликогена в энергетической теории сна. В частности, ими было отмечено, что во время бодрствования в астроцитах увеличивается количество аденозина и уменьшается количество гликогена, что отражает повышенную потребность в энергии. Они предположили, что истощение гликогена во время бодрствования приводит к увеличению содержания внеклеточного аденозина, который способствует наступлению сна. Это открытие дало толчок для проведения многочисленных исследований, и в настоящее время роль аденозина и гликогена в регуляции сна не вызывает сомнений.

### Аденозин

Внеклеточный аденозин является продуктом распада АТФ. Высвобождение АТФ и глутамата из активированных астроцитов называется «глиотрансмиссия» и происходит пропорционально нарастанию потребности во сне [6]. Далее с помощью 5'-энтонуклеотидаз (5'-EN), которые высвобождаются вместе с глутаматом, АТФ расщепляется с образованием аденозина. Внутри- и внеклеточные концентрации аденозина контролируются сложными регуляторными процессами, которые зависят от метаболического состояния как нейронов, так и астроцитов [7].

Показано, что содержание аденозина во внеклеточном пространстве увеличивается в ходе длительного бодрствования, поэтому было высказано предположение, что он выступает в качестве гомеостатического регулятора потребности во сне [5]. Существуют 4 подкласса аденозиновых рецепторов (A1, A2A, A2B и A3), однако считается, что аденозин способствует регуляции сна и бодрствования путем связывания с высокоаффинными рецепторами A1 и A2A [8]. Показано, что стимуляция рецепторов A1 и A2A специфически агонистами увеличивает медленноволновую активность на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) (~1–4 Гц) в фазе медленного сна [5]. Известно, что увеличение представленности медленноволновой активности на ЭЭГ происходит медленно в течение бодрствования, и почти такой же медленный процесс снижения ее представленности происходит в течение периода сна [9]. Таким образом, исходя из теории о центральной роли аденозина в гомеостатической регуляции сна, можно предпо-

ложить, что его концентрация должна иметь кинетику, коррелирующую с ежедневными изменениями ЭЭГ в медленноволновом диапазоне, однако экспериментальных подтверждений получено не было [7]. Было показано, что изменения концентрации аденозина в ответ на депривацию сна происходят быстро, в течение минут [10]. Наблюдаемая кинетика концентрации аденозина позволяет предполагать, что внеклеточный аденозин вряд ли ответствен за суточные изменения сна и бодрствования, наблюдаемые в неизменных исходных условиях. Тем не менее он, возможно, играет важную роль при условиях, когда продолжительность бодрствования превышает обычную дневную продолжительность [7]. Было показано, что при депривации сна повышается уровень аденозина в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, что приводит к снижению чувствительности к свету. Таким образом, возможно, аденозин является частью системы, посредством которой гомеостатические механизмы сна влияют на работу циркадных часов [11]. В настоящее время считается, что аденозин не является основным регулятором, а скорее, одним из многих факторов, способствующих наступлению сна при продолжительном бодрствовании [5].

### Гликоген

Основная часть гликогена синтезируется и хранится в печени, также относительно небольшое его количество синтезируется и хранится в астроцитах головного мозга. Синтез цепей гликогена из молекул глюкозы катализируется гликогенсинтазой, а высвобождение глюкозо-1-фосфата из гликогена катализируется гликогенфосфорилазой. Активность обоих этих ферментов зависит от их фосфорилирования. Гликогенфосфорилаза активируется при фосфорилировании, а гликогенсинтаза — при дефосфорилировании. Следовательно, дефосфорилирование этих двух ферментов способствует синтезу гликогена, а фосфорилирование — высвобождению глюкозы. И гликогенфосфорилаза, и гликогенсинтаза дефосфорилируются одним и тем же ферментом — протенинфосфатазой 1. В головном мозге с помощью вспомогательной «строительной» молекулы РТГ образуются комплексы, в которых все три этих фермента располагаются в непосредственной близости от гликогена [12].

J. Benington и H. Heller предположили, что запасы гликогена в мозге истощаются во время бодрствования и восстанавливаются во время сна. Благодаря многочисленным последующим исследованиям эти результаты были частично подтверждены. Исследования на животных показали, что изменения содержания гликогена в головном мозге во время бодрствования, вероятно, связаны с нейрональной активностью [13]. Для определения уровня гликогена в условиях *in vitro* исследователи воздействовали на клеточные культуры возбуждающими нейротрансмиттерами (вазоинтестинальный пептид, норадреналин), тем самым имитируя депривацию сна [14]. Исследования на разных клеточных культурах показали, что при постоянном воздействии нейротрансмиттеров возникает трехфазная динамическая реакция: начальная деградация гликогена, последующий синтез до уровня, превышающего начальный, за которым снова следует истощение его запасов [6]. Предполагается, что при пробуждении происходит резкая активация нейронов, что требует немедленного высвобождения АТФ посредством деградации гликогена. Это говорит о том, что раннее истощение запасов гликогена, вероятно, является

частью механизма пробуждения [6]. Дальнейшее восполнение уровня гликогена, вероятно, опосредовано увеличением активности РТГ, которое усиливает функцию гликогенсинтазы [15]. Синтез гликогена во время бодрствования будет приводить к деградации АТФ и увеличению уровня аденозина, который в свою очередь будет способствовать наступлению сна [5]. Однако именно восполнение запасов гликогена, происходящее по мере продления бодрствования, а не его истощение, по всей видимости, является частью механизма, способствующего наступлению сна [5].

В настоящее время известно, что регуляция клеточного энергетического обмена в головном мозге более сложна и включает множество других медиаторов, в том числе несвернутые белки, компоненты цепи переноса электронов, антиоксидантные ферменты, разобщающие белки и др. Считается, что перечисленные медиаторы в дополнение к гликогену и аденозину участвуют в переходе мозга из метаболически истощенного катаболического состояния бодрствования в метаболически насыщенное анаболическое состояние сна [6]. В целом представленные данные подтверждают фундаментальный принцип, согласно которому длительное бодрствование представляет собой энергетическую проблему для мозга. Поэтому представляется вероятным, что сон является стадией синтеза, необходимой для ответа на «агрессию» бодрствования [5].

### Сон и процессы фолдинга белков

Под фолдингом белков понимают процесс сворачивания полипептидной цепи в уникальную пространственную структуру (так называемую третичную структуру). Для обеспечения фолдинга используется группа вспомогательных белков — шаперонов. Фолдинг происходит в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР). Когда клетки испытывают энергетическую нагрузку, в ЭР может развиваться стресс с последующим неправильным сворачиванием белка [16]. Одним из защитных механизмов клеток в ответ на накопление неправильно свернутых белков является так называемая реакция несвернутых белков (РНБ). РНБ направлена на уменьшение энергозатратной трансляции белка, увеличение деградации неправильно свернутых белков и увеличение экспрессии специфических шаперонов. Если эти цели не достигаются в течение определенного промежутка времени, РНБ инициирует апоптоз. РНБ запускается и выполняется посредством основного регулятора (BiP) и трех передатчиков (PERK, IRE1 и ATF6) (рис. 1). BiP является шапероном, специфичным для ЭР, образуется путем диссоциации комплексов, в которых он связан с ATF6, PERK и IRE1. Далее BiP связывается с неправильно свернутыми белками. PERK аутофосфорилируется, а затем фосфорилирует eIF2 $\alpha$ , что приводит к снижению трансляции белка. ATF6 инициирует транскрипцию BiP, которая транслируется независимо от eIF2 $\alpha$  [17].

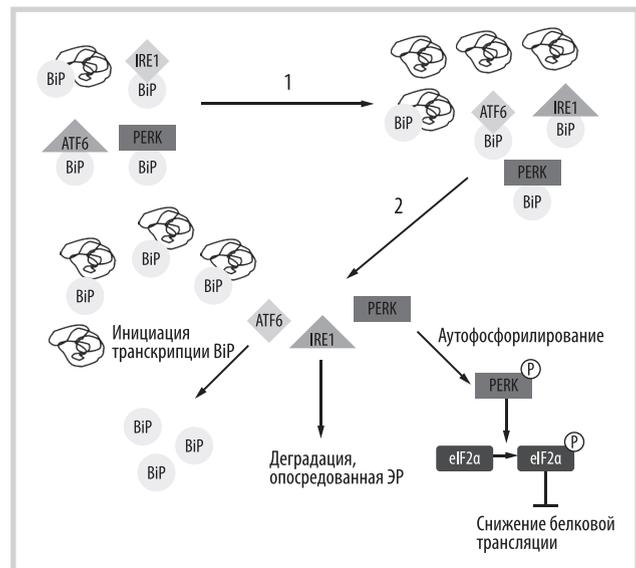
Показано, что при депривации сна повышается образование мРНК BiP в коре головного мозга крыс [18], коре и гипоталамусе мышей [19] и в мозге птиц [20]. Эти наблюдения демонстрируют активацию РНБ в ответ на депривацию сна, в то время как активация РНБ — один из механизмов защиты от стресса, возникающего при длительном бодрствовании, окончательной защитой является непосредственно сон. Депривация сна приводит к увеличению продолжительности последующего сна у грызунов и мух, т.е. к восстановительному сну [21]. РНБ сама по себе играет роль в определении

продолжительности восстановительного сна. У мух с гиперэкспрессией BiP не наблюдается изменений исходного отношения сон/бодрствование, но наблюдается повышенное количество восстановительного сна после 6 ч депривации сна по сравнению с контрольными мухами дикого типа. У мух со сниженной активностью BiP продолжительность восстановительного сна после депривации снижена [19]. Эти результаты могут означать, что увеличение количества BiP само по себе может способствовать сну, хотя более вероятным является влияние BiP на РНБ. Гиперэкспрессия BiP приводит к задержке РНБ, поскольку происходит задержка высвобождения PERK [22]. Таким образом, если РНБ задерживается, продолжительность восстановительного сна увеличивается. Обратное происходит при потере функции BiP, т.е. более ранней активации РНБ и меньшем последующем восстановительном сне. Механизм, с помощью которого РНБ активируется при депривации сна, неизвестен, но некоторые авторы полагают, что реакция РНБ активируется истощением клеточной энергии, возникающим при длительном бодрствовании [21].

**Теория синаптического гомеостаза**

С энергетическими расстройствами, которые влечет за собой длительное бодрствование, связаны проблемы информационного характера, заключающиеся в том, что это функциональное состояние сопровождается непрерывным усвоением нового опыта, приводящего к усилению синаптической активности и синаптогенеза. Нарастание синаптической активности в течение дня влечет за собой снижение способности нервной системы отделять сигнал от шума или главные стимулы от второстепенных, что делает ее работу в конечном итоге неэффективной. Кроме того, увеличение количества и размера синапсов сопровождается увеличением потребления энергии и пластических биохимических субстратов. Если бы такой процесс происходил непрерывно, то в конечном счете адаптивная способность нервной системы неуклонно бы снижалась. Согласно теории синаптического гомеостаза G. Tononi и C. Cirelli [23], прекращение афферентного потока в состоянии сна необходимо для избирательного ослабления части синаптических связей и восстановления работоспособности нервной системы (рис. 2).

Данная гипотеза получила ряд подтверждений. L. De Vivo и соавт. [25] с помощью трехмерной электронной микроскопии показали, что площадь синаптической щели уменьшается примерно на 18% после сна в сравнении с состоянием бодрствования (как добровольного, так и вынужденного), а также уменьшается объем головки дендритного шипика. Изменения размера самих дендритов зафиксировано не было, это указывает на то, что наблюдаемое уменьшение синапсов не может быть объяснено общим уменьшением клеточного объема. Уменьшение происходит пропорционально исходному размеру синаптической щели: в англоязычной литературе для этого процесса используется термин «масштабирование» («scaling»). Уменьшению подвергается большинство синапсов, но не все: вероятность этого процесса тем меньше, чем больше исходный размер синапса. Таким образом, исходно крупные синапсы сохраняются, при этом проводимость синапса напрямую зависит от его размера, поэтому полученные данные указывают на глобальное снижение синаптической проводимости, причем избирательно в отношении более слабых связей.

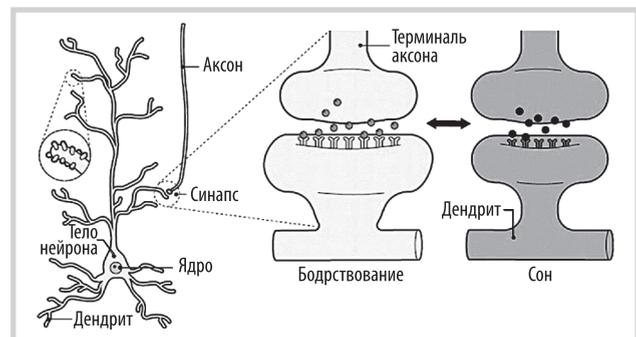


**Рис. 1. РНБ.**

1 — ЭР увеличивает количество несвернутых белков; 2 — РНБ индуцирует диссоциацию комплексов, в которых BiP связан с ATF6, PERK и IRE1. Пояснения в тексте.

**Fig. 1. Unfolded protein response.**

1 — endoplasmic reticulum stress increases unfolded proteins; 2 — unfolded protein response induces dissociation of BiP from ATF6, PERK and IRE1. Explanation is given in the text.



**Рис. 2. Ослабление синапсов во время сна.**

В состоянии сна площадь контакта между терминаль аксона и дендритным шипиком уменьшается, как и количество рецепторов к нейротранмиттеру на постсинаптической мембране. (Адапт. по [24]).

**Fig. 2. Down regulation of synaptic strength in sleep.**

During sleep, the contact area between dendritic spines and axon terminals decreases together with neurotransmitter receptors in the postsynaptic density. (Adapted from [24]).

G. Diering и соавт. [26] также получили экспериментальное подтверждение теории синаптического гомеостаза. В опытах на грызунах было продемонстрировано, что во время сна наблюдается массовое удаление и дефосфорилирование синаптических глутаматных AMPA-рецепторов. Выявленные изменения обусловлены уменьшением количества белков GRIA1 и GRIA2, представляющих субъединицы данного рецептора. Снижение плотности глутаматных AMPA-рецепторов влечет ослабление синапсов и снижение синаптической проводимости. Ключевая роль в этом процессе принадлежит белку Homer1a, который во время сна появляется в дендритных шипиках и разрушает связи между рядом белков, что в результате

влечет уменьшение плотности AMPA-рецепторов. В свою очередь циркадианная цикличность появления Homer1a в синапсах тормозится норадреналином, уровень которого повышен во время бодрствования, и облегчается аденозином, уровень которого нарастает по мере увеличения времени бодрствования.

Таким образом, гипотеза синаптического гомеостаза объясняет потребность во сне «платой за нейропластичность», по сведениям одного из авторов теории, и невозможностью непрерывной обработки входящей информации без перерыва на фазу избавления от накопившихся лишних синаптических структур.

### Лимфатическая система

Лимфатическая система головного мозга высвечивает важную роль в регуляции сна в процессе удаления метаболитов из ткани головного мозга. Впервые существование этой системы было выявлено в экспериментах на мышах группой ученых медицинского центра Рочестерского университета [27]. Название «лимфатическая» было дано той же исследовательской группой несколько позже [28] из-за ключевой роли клеток глии в данном процессе и функционального сходства с ролью лимфатической системы для других тканей организма.

Известно, что одной из функций лимфатической системы является дренажная — удаление из интерстиция продуктов обмена и избытка воды. В ЦНС лимфатические капилляры отсутствуют, и дренажную функцию выполняет цереброспинальная жидкость (ЦСЖ), однако долгое время оставалось неясным, как удаляются подлежащие выведению продукты из интерстиция. С помощью двухфотонной микроскопии J. Piff и соавт. [28] обнаружили периваскулярный путь оттока ЦСЖ из мозговой паренхимы, с помощью которого также выводятся различные продукты обмена и подлежащие выведению белковые молекулы, в том числе такая нерастворимая молекула, как бета-амилоид. Периваскулярные пространства локализованы вдоль пенетрирующих артерий и ограничены изнутри артериальной стенкой, а снаружи астроцитарными отростками [29].

Основными структурными компонентами лимфатической системы являются периваскулярные пространства (пространства Вирхова—Робена), пространства между базальной мембраной, перицитами, ножками астроцитов, астроцитарные рецепторы к аквапорину-4, интерстициальное пространство головного мозга, система циркуляции ЦСЖ [27, 29, 30].

Выделяют 3 этапа лимфатического клиренса [27]: ток ЦСЖ из субарахноидальных пространств в паренхиму мозга по периадверсальным каналам; опосредованный аквапорин-4 ток воды из периадверсального в перивенозное пространство (транспаренхимальная конвекция); отток жидкости, переносящей гидрофильные и липофильные молекулы, по перивенозным пространствам в субарахноидальное пространство. Таким образом, ЦСЖ поступает в паренхиму мозга по периадверсальным пространствам, затем смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в ней продуктами обмена, а затем через перивенозные пространства перемещается обратно в пространство, содержащие ЦСЖ. Движение жидкости при этом осуществляется через каналы аквапорина-4, расположенные на нож-

ках астроцитов, окружающих сосудистую сеть паренхимы головного мозга [31]. Движущей силой этого процесса является в основном артериальная пульсация, как было показано *in vivo* J. Piff и соавт. [32] методом двухфотонной микроскопии. При этом во время медленноволнового сна происходит увеличение объема интерстициального пространства на 60% [33], что делает работу лимфатической системы в состоянии сна гораздо более эффективной. Таким образом, восстановительные эффекты сна могут быть также объяснены с точки зрения повышенного лимфатического клиренса продуктов обмена во время сна.

### Заключение

Биохимические процессы, происходящие исключительно во время сна, создают энергетические и нейрофизиологические предпосылки для последующего эффективного бодрствования. Уникальность состояния сна с точки зрения восстановительных эффектов в отношении ЦНС позволяет говорить о нем как важнейшем физиологическом процессе. В условиях современного ритма жизни ночной сон зачастую бывает нарушен из-за высокого уровня стресса и стиля жизни, заставляющего жертвовать сном ради выполнения различных социальных задач. Прием снотворных препаратов является эффективным средством устранения расстройств сна, однако сопряжен с аддитивным потенциалом и зачастую сопровождается неприемлемыми для пациента побочными эффектами. В отсутствие серьезной патологии, лежащей в основе нарушения ночного сна, и при легкой выраженности этих нарушений выбор может быть сделан в пользу растительных средств, обладающих седативным эффектом, например комплекса VTime Aquastick Antistress (ООО «ВТФ», Россия), содержащего экстракты пассифлоры, валерианы, мяты, мелиссы, мятя.

Сложная регуляция процесса сна сопряжена с вовлечением большого количества нейромедиаторов и ферментов, поэтому важно адекватное поступление незаменимых аминокислот с пищей. Содержащийся в комплексе VTime Aquastick Antistress 5-гидрокситриптофан является предшественником серотонина и мелатонина и во многих странах применяется в качестве биологически активной добавки с целью улучшения качества ночного сна.

Метаболическим эффектом, обеспечивающим благотворное воздействие на состояние памяти, обладает другой продукт — VTime Aquastick Memory (ООО «ВТФ», Россия). В состав комплекса входят участвующие в обменных процессах в ключевых отделах ЦНС ацетил-L-карнитин, холин, глицин. В многочисленных клинических исследованиях доказан эффект на различные модальности памяти другого компонента — экстракта гинкго билоба. Антиастеническим действием обладают также составляющие этого комплекса, как витамины группы В и экстракт родюлы розовой.

В соответствии с метаболической концепцией назначения сна продолжается поиск и других продуктов, позволяющих влиять на это состояние посредством воздействия на внутриклеточные процессы в структурах центральной нервной системы.

*Статья подготовлена при поддержке ООО «ВТФ», Россия.  
The article was prepared with the support of VTF LLC, Russia.*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. McNamara P, Barton RA, Nunn CL. *Evolution of Sleep: Phylogenetic and Functional Perspectives*. Cambridge University Press; 2010.
2. Abrams RM. Sleep Deprivation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42(3):493-506.  
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.05.013>
3. Krueger JM, Huang Y, Rector DM, Buysse DJ. Sleep: A synchrony of cell activity-driven small network states. *Eur J Neurosci*. 2013;38(2):2199-2209.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12238>
4. Rector DM, Topchiy IA, Carter KM, Rojas MJ. Local functional state differences between rat cortical columns. *Brain Res*. 2005;1047(1):45-55.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.04.002>
5. Benington JH, Heller HC. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol*. 1995;45(4):347-360.  
[https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)00057-0](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)00057-0)
6. Ingiosi AM, Hayworth CR, Harvey DO, et al. A Role for Astroglial Calcium in Mammalian Sleep and Sleep Regulation. *Curr Biol*. 2020;30(22):4373-4383.e7.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.08.052>
7. Reichert CF, Deboer T, Landolt H. Adenosine, caffeine, and sleep—wake regulation: state of the science and perspectives. *J Sleep Res*. 2022;31(4):e13597.  
<https://doi.org/10.1111/jsr.13597>
8. Lazarus M, Oishi Y, Bjorness TE, Greene RW. Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A1 and A2A Receptors. *Front Neurosci*. 2019;13:740.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00740>
9. Deboer T. Behavioral and electrophysiological correlates of sleep and sleep homeostasis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:1-24.  
[https://doi.org/10.1007/7854\\_2013\\_248](https://doi.org/10.1007/7854_2013_248)
10. Peng W, Wu Z, Song K, et al. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science*. 2020;369(6508):eabb0556.  
<https://doi.org/10.1126/science.abb0556>
11. Deboer T. Sleep homeostasis and the circadian clock: Do the circadian pacemaker and the sleep homeostat influence each other's functioning? *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*. 2018;5:68-77.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2018.02.003>
12. Brady MJ, Printen JA, Mastick CC, Saltiel AR. Role of protein targeting to glycogen (PTG) in the regulation of protein phosphatase-1 activity. *J Biol Chem*. 1997;272(32):20198-20204.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.32.20198>
13. Swanson RA. Physiologic coupling of glial glycogen metabolism to neuronal activity in brain. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70(suppl):138-144.  
<https://doi.org/10.1139/y92-255>
14. Sorg O, Magistretti PJ. Characterization of the glycogenolysis elicited by vasoactive intestinal peptide, noradrenaline and adenosine in primary cultures of mouse cerebral cortical astrocytes. *Brain Res*. 1991;563(1-2):227-233.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91538-c](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91538-c)
15. Green AR, Aiston S, Greenberg CC, et al. The glycogenic action of protein targeting to glycogen in hepatocytes involves multiple mechanisms including phosphorylase inactivation and glycogen synthase translocation. *J Biol Chem*. 2004;279(45):46474-46482.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M405660200>
16. Kaufman RJ. Orchestrating the unfolded protein response in health and disease. *J Clin Invest*. 2002;110(10):1389-1398.  
<https://doi.org/10.1172/JCI16886>
17. Shen Y, Meunier L, Hendershot LM. Identification and characterization of a novel endoplasmic reticulum (ER) DnaJ homologue, which stimulates ATPase activity of BiP in vitro and is induced by ER stress. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15947-15956.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112214200>
18. Terao A, Steininger TL, Hyder K, et al. Differential increase in the expression of heat shock protein family members during sleep deprivation and during sleep. *Neuroscience*. 2003;116(1):187-200.  
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00695-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00695-4)
19. Mackiewicz M, Shockley KR, Romer MA, et al. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol Genomics*. 2007;31(3):441-457.  
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00275.2006>
20. Jones S, Pfister-Genskow M, Bencá RM, Cirelli C. Molecular correlates of sleep and wakefulness in the brain of the white-crowned sparrow. *J Neurochem*. 2008;105(1):46-62.  
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.05089.x>
21. Scharf MT, Naidoo N, Zimmerman JE, Pack AI. The energy hypothesis of sleep revisited. *Prog Neurobiol*. 2008;86(3):264-280.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.08.003>
22. Dorner AJ, Wasley LC, Kaufman RJ. Overexpression of GRP78 mitigates stress induction of glucose regulated proteins and blocks secretion of selective proteins in Chinese hamster ovary cells. *EMBO J*. 1992;11(4):1563-1571.  
<https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05201.x>
23. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the Price of Plasticity: From Synaptic and Cellular Homeostasis to Memory Consolidation and Integration. *Neuron*. 2014;81(1):12-34.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
24. Acsády L, Harris KD. Synaptic scaling in sleep. *Science*. 2017;355(6324):457-457.  
<https://doi.org/10.1126/science.aam7917>
25. de Vivo L, Bellesi M, Marshall W, et al. Ultrastructural Evidence for Synaptic Scaling Across the Wake/sleep Cycle. *Science*. 2017;355(6324):507-510.  
<https://doi.org/10.1126/science.aah5982>
26. Diering GH, Nirujogi RS, Roth RH, et al. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science*. 2017;355(6324):511-515.  
<https://doi.org/10.1126/science.aai8355>
27. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):34-39.  
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
28. Yang L, Kress BT, Weber HJ, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med*. 2013;11:107.  
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-107>
29. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
30. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014;55(4):328-336.  
<https://doi.org/10.3325/cmj.2014.55.328>
31. Verkman AS, Mitra AK. Structure and function of aquaporin water channels. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;278(1):13-28.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.278.1.F13>
32. Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci*. 2013;33(46):18190-18199.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1592-13.2013>
33. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*. 2013;342(6156):10.1126/science.1241224.  
<https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Поступила 28.03.2023

Received 28.03.2023

Принята к печати 28.03.2023

Accepted 28.03.2023

## Феномен пробуждения от сна. Нейрофизиологические и вегетативные процессы, его обеспечивающие

© Ю.В. УКРАИНЦЕВА<sup>1, 2</sup>, А.К. СОЛОВЬЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» Российской академии наук, Москва, Россия

### Резюме

Исследования последних лет показали, что сон не является глобальным процессом, равномерно охватывающим весь мозг. Неоднородность уровня бодрствования в разных отделах мозга, а также различие порогов их активации особенно отчетливо проявляются во время переходов между сном и бодрствованием. При пробуждении быстрее всего активируются подкорковые отделы мозга, за ними — сенсорные и моторные области коры, значительно позже происходит активация ассоциативной коры. В отличие от засыпания пробуждение не является плавным процессом, оно начинается с кратковременного резкого усиления активности вегетативной нервной системы и некоторых центров бодрствования, и амплитуда этого всплеска превышает уровень активности этих структур во время спокойного бодрствования. Обсуждается сходство и различие пробуждения от сна и процесса выхода из зимней спячки зимоспящих грызунов. В обзоре приводятся также данные о некоторых клинических последствиях нарушения механизмов пробуждения.

**Ключевые слова:** сон, пробуждение, реакция arousal, вегетативная нервная система, порог активации, зимняя спячка.

### Информация об авторах:

Украинцева Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3717-1271>

Соловьева А.К. — <https://orcid.org/0009-0008-5426-725X>

**Автор, ответственный за переписку:** Украинцева Ю.В. — e-mail: [ukraintseva@yandex.ru](mailto:ukraintseva@yandex.ru)

### Как цитировать:

Украинцева Ю.В., Соловьева А.К. Феномен пробуждения от сна. Нейрофизиологические и вегетативные процессы, его обеспечивающие. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):21–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305221>

## The phenomenon of awakening from sleep and underlying neurophysiological and autonomic mechanisms

© YU.V. UKRAINTSEVA<sup>1, 2</sup>, A.K. SOLOVEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Science, Moscow, Russia

### Abstract

Current research has shown that sleep is not a global process evenly covering the entire brain. The heterogeneity of wakefulness levels in different parts of the brain and differences in their activation thresholds are especially pronounced during the transitions between sleep and wakefulness. During awakening, subcortical brain structures activate first, followed by sensory and motor cortical regions, whereas the associative cortex wakes up much later. Awakening, unlike falling asleep, is not a smooth process. It begins with a short-term sharp activation of the autonomic nervous system and some wake-promoting brain regions. The amplitude of this activity burst is out of proportion to obvious physiological needs and exceeds that observed in later periods of quiet wakefulness. The review discusses the similarities and differences between awakening from sleep and hibernation in hibernating rodents. Data on some clinical consequences of impaired awakening mechanisms are also provided.

**Keywords:** sleep, awakening, arousal, autonomic nervous system, arousal threshold, hibernation.

### Information about the authors:

Ukraitseva Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3717-1271>

Soloveva A.K. — <https://orcid.org/0009-0008-5426-725X>

**Corresponding author:** Ukraitseva Yu.V. — e-mail: [ukraintseva@yandex.ru](mailto:ukraintseva@yandex.ru)

### To cite this article:

Ukraitseva YuV, Soloveva AK. The phenomenon of awakening from sleep and underlying neurophysiological and autonomic mechanisms. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):21–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305221>

Несмотря на то что про засыпание мы знаем достаточно много, пробуждение от сна до сих пор остается малоизученным.

Цель обзора — систематизация имеющихся экспериментальных данных о механизмах пробуждения: пороге пробуждения отдельных зон мозга и последовательности их активации во время перехода от сна к бодрствованию; влиянии на этот процесс фазы сна; нейрофизиологических и вегетативных процессах, обеспечивающих эту смену состояний.

### **Неоднородность сна: явления локального сна и локального бодрствования**

Сон — это естественное состояние покоя, присущее в равной степени позвоночным и беспозвоночным животным, в том числе тем, которые не обладают структурно выделенным мозгом [1]. Суточные изменения активности с периодическим наступлением сноподобного состояния присущи даже простейшим организмам [2]. Традиционно принято считать сон глобальным процессом, равномерно охватывающим весь мозг. Только для некоторых морских млекопитающих, таких как китообразные и морские коты (*Callorhinus ursinus*) [3, 4], а также для морских птиц великопленных фрегатов (*Fregata magnificens*) [5] было описано явление асинхронного (однополушарного) сна.

Однако в настоящее время появляется все больше работ, ставящих под сомнение представление о сне как гомогенном процессе, в равной степени проявляющемся в разных отделах мозга, и свидетельствующих в пользу концепции локального сна. Эта концепция базируется на наблюдениях сосуществования в разных отделах головного мозга активности, характерной для разных уровней бодрствования: возникновения локальных очагов сна на фоне бодрствования других областей головного мозга и, наоборот, избирательной активации отдельных областей мозга во время сна [6].

Экспериментально этот феномен был обнаружен в работах на различных животных [7, 8]. В частности, на крысах было показано, что во время длительного бодрствования некоторые кортикальные нейроны могут «отключаться» — вместо бодрствующей активности демонстрировать высокоамплитудные медленные волны, не нарушая при этом общее бодрствующее поведение животных [7]. Неоднократно был описан и противоположный феномен — локальное бодрствование. В частности, у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией с живленными в головной мозг электродами было показано, что во время самой глубокой, 3-й, стадии ортодоксального (медленного) сна в моторной коре могут наблюдаться всплески осцилляций, характерных для бодрствования, — альфа- и/или бета-ритмов. И такие всплески могут длиться до 120 с в отсутствие какой-либо двигательной активности и не сопровождаться усилением электромиограммы (ЭМГ) [9]. Интересно, что и во время парадоксального (быстрого) сна моторная кора может демонстрировать активность, типичную для бодрствования [10].

Вероятно, пониженный порог возбуждения моторной коры объясняется ее относительной филогенетической древностью, и может являться важной эволюционной адаптацией, позволяя спастись бегством при пробуждении, вызванном внезапным появлением опасности. Было также показано, что, помимо моторной коры, подобными свойствами обладают поясная и инсулярная кора и миндалина [11].

### **Неоднородность и асинхронность изменений уровня бодрствования в разных отделах мозга**

Неоднородность уровня бодрствования в разных отделах ЦНС, а также различие порогов их активации особенно отчетливо проявляются при регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время переходов между сном и бодрствованием — засыпания и пробуждения. Так, у пациентов, страдающих эпилепсией, при помощи внутримозговых электродов было показано, что в таламусе ритмы сна появляются на несколько минут раньше, чем в коре [12]. Позднее аналогичное исследование показало, что в гиппокампе сон тоже наступает раньше, чем в неокортексе — возникновение гиппокампальных сонных веретен всегда на несколько минут опережало их появление в коре, при этом в префронтальной и инсулярной коре веретена появлялись раньше, чем в теменных отделах [13].

Процесс пробуждения изучен значительно хуже, чем процесс засыпания, единичные исследования в этой области посвящены в основном изучению неполных пробуждений у пациентов, страдающих сомнамбулизмом [11, 14–16]. Регистрация активности мозга с помощью внутримозговых электродов во время таких пробуждений показала, что в моторной и поясной коре [14], а также в таламусе [16] может регистрироваться бодрствующая активность, в то время как в теменной коре преобладает дельта-активность, характерная для глубокого сна. Сходные данные о более низком пороге пробуждения таламуса по сравнению с фронтальными и париетальными областями коры были выявлены у сомнамбул с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии [15]. Этот феномен — локальное бодрствование в сенсомоторных отделах мозга на фоне глубокого сна в ассоциативных областях неокортекса — может объяснять амнезию эпизодов сомнамбулизма, во время которых пациенты могут достаточно активно двигаться, не осознавая свои действия, и наутро не помнить эти пробуждения.

Таким образом, начало и, наоборот, окончание сна наступают неодновременно в разных отделах мозга и представляют процессы, постепенно распространяющиеся по мозгу — охватывающие сначала подкорковые структуры, а затем неокортекс. Причем разные отделы мозга, в частности моторные и ассоциативные зоны коры, обладают в этом отношении относительной независимостью, и, по-видимому, эта независимость усиливается у пациентов, страдающих сомнамбулизмом.

Чем обусловлена неодновременность смены сна и бодрствования в разных структурах мозга? Предполагается, что разные регионы мозга обладают различной чувствительностью к влиянию стволовых и гипоталамических систем поддержания бодрствования [17]. Возможно также, что разные отделы головного мозга испытывают различное влияние гомеостатического процесса. Известно, что лобные области коры наиболее чувствительны к гомеостатическому давлению сна и демонстрируют выраженный ответ на депривацию сна [18, 19]. С этим может быть связано их относительно быстрое погружение в сон, а также более высокий порог пробуждения по сравнению с другими отделами коры.

### **Различие порогов активации разных отделов мозга и очередность их пробуждения**

Так как во время сна мы наиболее уязвимы, основная функция пробуждения — восстановление поведенческой

реактивности, которое должно происходить быстро. Поэтому очередность пробуждения разных отделов мозга неслучайна и имеет важный адаптационный смысл.

Существуют данные, указывающие на то, что процесс пробуждения, так же как и засыпание, начинается с подкорковых структур [20, 21]. В частности, в исследовании, проведенном при помощи позитронно-эмиссионной томографии, было показано, что при пробуждении из 2-й стадии сна быстрее всего — в течение 5 мин — восстанавливается кровоток в центрэнцефалических областях (ствол мозга, таламус, базальные ганглии). Тогда как в префронтальной коре и других областях неокортекса восстановление бодрствующего уровня кровотока длится до 20 мин [20].

Недавнее исследование, проведенное с использованием функциональной МРТ (фМРТ), также продемонстрировало, что в первые секунды пробуждения активация подкорковых структур опережает активацию неокортекса. Раньше всего в процесс пробуждения вовлекаются таламус, мозжечок и мост, вслед за ними — правая островковая доля и сенсомоторная кора. При этом лобные и теменные области коры активируются значимо позже [21].

В исследовании, в котором у пациентов с вживленными внутримозговыми электродами анализировалась активность неокортекса во время кратких интрузий бодрствования в сон (реакций *arousal*) также было продемонстрировано, что у сенсорных и моторных зон коры порог активации ниже, чем у ассоциативных [22]. Во время таких микропробуждений мозг, как правило, не достигает полного бодрствования, однако они хорошо демонстрируют процессы, происходящие на первом этапе пробуждения. Авторы показали, что активность разных отделов коры во время *arousal* весьма гетерогенна, и зависит от типа пробуждения (спонтанное или вызванное болевыми стимулами), а также от предшествующей стадии сна. Однако наиболее высокий уровень корковой активации всегда наблюдается в первичных соматосенсорной и моторной коре, а также в передней островковой коре, в то время как в ассоциативных областях (дорсолатеральная фронтальная кора и дорсолатеральная теменная кора) регистрируется парадоксальное увеличение дельта-мощности, по крайней мере, в начале *arousal*. Таким образом, на раннем этапе пробуждения активация первичных зон сопровождается еще большей деактивацией ассоциативных, как будто бы они пытаются подавить распространение возбуждения и продолжить спать. Такое усиление дельта-активности в ответ на стимул отражает работу механизмов поддержания ортодоксального сна, поэтому реакция *arousal* представляет результат конкурентного взаимодействия двух противоположных потребностей — необходимости поддерживать сон и необходимости реагировать [23].

Интересно, что во время парадоксального сна реакции *arousal* тоже сопровождались повышением мощности низкочастотных ритмов в ассоциативной коре [22]. По-видимому, две фазы сна, несмотря на то, что они совершенно различны по активности основных нейромодуляторных систем и характеру биоэлектрических процессов, имеют сходные механизмы поддержания, причем обе фазы проявляют наиболее выраженную инерционность в ассоциативных зонах коры.

Позже исследование, в котором сравнивались два типа К-комплексов — К-комплексы, за которыми следовал *arousal*, и К-комплексы без *arousal*, показало, что моторная кора не только первая вовлекается в реакцию акти-

вации, но и может являться ее предиктором. У пациентов с помощью внутримозговых электродов было показано, что те К-комплексы, за которыми следовал *arousal*, сопровождалась усилением бета-активности (16—30 Гц) в прецентральной извилине, причем эта активность начинала регистрироваться за 500—1500 мс до негативного пика К-комплекса. Авторы полагают, что бодрствующая активность в моторной коре может являться отражением предварительного анализа стимула, а также подготовки мозга к пробуждению, если оно потребуется [24].

В итоге эти данные позволяют заключить, что пробуждение не является плавным и идеально последовательным процессом. Каждый раз в первые секунды пробуждения мозг решает вопрос, стоит пробуждаться или нет, и нужно ли пробуждаться полностью или достаточно будет локальной активации только сенсомоторных областей, а ассоциативные — смогут поспать еще. Поэтому, если поведенческая реактивность может восстанавливаться в первые секунды пробуждения, то ориентация в пространстве и времени и тем более такие сложные функции, как рефлексивное сознание и рациональное мышление, по-видимому, требуют полного пробуждения мозга и восстанавливаются значительно позднее.

Это подтверждают результаты исследования, в котором с помощью анализа вызванных потенциалов (ВП) мозга у здоровых было показано, что разные аспекты пробуждения — восстановление доминирующего альфа-ритма на ЭЭГ, или ЭЭГ-пробуждение, появление первых неосознанных реакций на внешние стимулы и, наконец, их сознательное восприятие — происходят не одновременно. Если автоматические реакции могут быть зарегистрированы уже в первые секунды перехода от сна к бодрствованию, еще до ЭЭГ-пробуждения, то способность к сознательным реакциям восстанавливается значительно позже: такие корреляты осознанного восприятия стимулов, как появление компонента P300 в ВП, а также способность избирательно реагировать на целевые стимулы при пробуждении, появляются на 20—25 с позже восстановления на ЭЭГ активности, характерной для бодрствования [25].

### **Пробуждение всегда форсированное? Всплеск активации вегетативной нервной системы и центров бодрствования при пробуждении**

Выживание в дикой природе зависит от скорости пробуждения. Поэтому в отличие от засыпания, которое обычно происходит медленно и плавно, пробуждение является активным процессом, сопровождающимся резким повышением активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС): ростом артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания [26—28].

Вегетативная активация включается на самом раннем этапе пробуждения — в начале реакции *arousal*. Изучение активности симпатического нерва, иннервирующего сосуды скелетной мускулатуры, показало, что частота вспышек, обычно сниженная во время ортодоксального сна, всегда возрастает во время *arousal* и приводит к кратковременному повышению АД. Более того, усиление активности симпатического нерва сопровождается также все К-комплексы — и спонтанные и вызванные слуховыми стимулами. Хотя эти же стимулы, предъявляемые во время бодрствования,

не вызывают ни увеличения активности симпатического нерва, ни повышения АД. Вспышка активности симпатического нерва следует примерно через 500 мс после начала К-комплекса, и, по-видимому, является одним из звеньев жестко запрограммированного механизма реакции arousal как на внешние, так и на внутренние стимулы. Авторы предполагают, что отсутствие таких вегетативных всплесков в бодрствовании может объясняться существованием механизма, ингибирующего реакции центров ретикулярной активирующей системы и ВНС, который во время сна инактивируется [29]. Аналогичные данные о резком усилении симпатической активности и снижении активности вагуса, сопровождающих arousal и пробуждения из ортодоксального сна, были получены еще в ряде работ [30, 31]. Причем эта симпатическая активация значительно превышает текущие физиологические потребности организма и тот симпатический тонус, который характерен для спокойного бодрствования [32]. Вероятно, такой механизм форсирования пробуждения — его ускорения при помощи вспышки симпатической активности — сформировался в ходе эволюции для повышения готовности животного к реакциям активного избегания (борьбы или бегства) в случае, если во сне его застала угроза.

Интересно, что повышенные АД и ЧСС сопровождают только пробуждения из ортодоксальной фазы и нехарактерны для парадоксального сна. В частности, было показано, что выраженное повышение ЧСС и АД регистрируется при спонтанных пробуждениях из 2-й стадии, тогда как спонтанные пробуждения из парадоксального сна не сопровождаются какими-либо коррелятами роста симпатической активности [33]. С одной стороны, это может быть связано с тем, что парадоксальный сон в целом характеризуется высоким уровнем симпатической активации, а ЧСС и АД и так находятся на том же уровне, что и в бодрствовании [34]. С другой — указывать на то, что пробуждение из ортодоксального сна особенно нуждается в форсировании. Возможно, это необходимо для того, чтобы быстрее восстановить бодрствующий уровень температуры и метаболизма мозга, которые, как известно, снижены во время этой фазы сна [35].

Первые секунды пробуждения характеризуются не только всплеском вегетативной активации, но и кратковременным резким усилением активности некоторых центров поддержания бодрствования, в частности дорсальных ядер шва и голубого пятна. Нейроны этих ядер ствола мозга выполняют модулирующую функцию, широко иннервируя различные области ЦНС, определяя текущий уровень активации, а также чередование фаз сна и его глубину [36]. В частности, голубое пятно высокоактивно в состоянии бодрствования, а снижение его активности провоцирует сон. Во время ортодоксального сна импульсация этих нейронов остается пониженной и практически полностью прекращается во время парадоксального сна. Однако, как было показано с помощью с электродов, вживленных в область голубого пятна у крыс, наиболее высокие всплески активности этой структуры регистрируются в моменты спонтанного пробуждения от ортодоксального сна [37].

Другое исследование, проведенное на кошках, показало схожий феномен для активности нейронов ядер шва. Активность этих нейронов, как и нейронов голубого пятна, высока в бодрствовании, снижается в ортодоксальном сне и прекращается в парадоксальном, однако за несколько секунд до выхода из парадоксального сна было выявлено

резкое усиление их импульсации, причем во время этого всплеска она в 2 раза превышала уровень, характерный для спокойного бодрствования [38, 39]. Эти данные указывают на то, что пробуждение из парадоксального сна тоже требует форсирования.

Резкая активация центров бодрствования при пробуждении может определять особенности процессов восприятия и поведенческих реакций в эти моменты. У крыс изучалось влияние типа пробуждения на рефлекс вздрагивания, вызываемый громким звуком (acoustic startle response), а также на преимпульсное ингибирование этого рефлекса (prepulse inhibition) — снижение реакции на громкий звук, когда ему предшествует тихий звук. Было показано, что пробуждение не влияет на выраженность рефлекса вздрагивания — на одиночные громкие звуки животные демонстрировали сходные реакции и в бодрствовании, и при пробуждениях из обеих фаз сна. Но преимпульсное ингибирование вздрагивания оказалось различным в этих трех состояниях — во время пробуждений из ортодоксальной фазы сна оно оказалось значительно менее выраженным, чем в бодрствовании, и несколько (незначимо) сниженным во время пробуждений из парадоксального сна [40]. Таким образом, процессы, происходящие при пробуждении, не влияют напрямую на стволовые центры, запускающие рефлекс вздрагивания, но, по-видимому, затрагивают вышележащие структуры, участвующие в регуляции этого рефлекса. Можно заключить, что переход от сна к бодрствованию приводит ЦНС в состояние повышенной готовности к реагированию на внешние стимулы. Аналогичные данные о повышении реактивности зрительной коры сразу после пробуждения были получены и в исследовании, проводившемся на кошках [41].

Таким образом, даже спонтанное пробуждение, т.е. не связанное с опасностью и какими-либо внешними стимулами, представляет особое состояние, характеризующееся высокой активностью ВНС и центров бодрствования. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос, для чего нужен этот всплеск активации, избыточной с точки зрения обеспечения спокойного бодрствования, которое следует за пробуждением. Является ли он подготовкой к возможным борьбе-бегству — атавистической реакцией, доставшейся нам от предков, живших в дикой природе, полной опасностей? Или сон, в том числе его парадоксальная фаза, обладает высокой инерционностью, которая трудно преодолима без такой дополнительной стимуляции систем, обеспечивающих переход в бодрствование?

### Выход из спячки зимоспящих животных

Изучение выхода зимоспящих животных из спячки или гибернации — из состояния с резко сниженными температурой тела и метаболизмом — может пролить свет на механизмы пробуждения по крайней мере из ортодоксальной фазы сна. Выход из спячки таких животных, как сурки (*Marmota*), суслики (*Sciuridae*) и сирийский хомяк (*Mesocricetus auratus*), длится 2–3 ч, поскольку, чтобы достичь бодрствования, остывшее до температуры окружающей среды, животное должно полностью восстановить свою температуру и скорость обмена веществ [42]. Такое растянутое во времени восстановление бодрствования могло бы служить удобной моделью для экспериментального исследования пробуждения.

Выход из спячки сусликов и хомяков начинается с повышения ЧСС, которая достигает своих максимальных значений примерно через 1—2 ч [43]. Рост температуры тела начинается значительно позже повышения ЧСС — спустя примерно 50 мин после начала подъема ЧСС температура тела повышается лишь на 2 °С. Подъем ЧСС сопровождается также учащением дыхания и ростом АД [44]. Разогрев тела начинается с симпатической активации бурой жировой ткани, основной функцией которой является термогенез, и примерно через 2—3 ч после начала выхода из гибернации животное достигает эутермии [45]. Полностью скоординированное бодрствующее поведение наблюдается только после восстановления нормальной температуры тела [42]. Интересно, что после того как ЧСС и АД достигнут своих максимальных значений в первые часы выхода из спячки, они еще около 1 ч остаются повышенными и только потом снижаются до обычных значений, характерных для периода эутермии [43, 44]. Возможно, такая повышенная вегетативная активация необходима для более быстрого завершения разогрева тела либо для ускорения восстановления поведенческой реактивности.

Как и при пробуждении от сна, восстановление активности разных отделов мозга во время выхода из спячки происходит неодновременно. В частности, электрическую активность неокортекса животного не удается зарегистрировать, пока температура тела не достигнет 19—21 °С, в то время как спинальные, бульбарные и таламокортикальные сенсорные пути активны уже при температуре тела 9 °С, как показал анализ ВП мозга [46, 47]. После повышения температуры мозга выше 19—21 °С в коре начинают регистрироваться медленные низкоамплитудные волны, которые по мере восстановления эутермии сменяются быстрыми ритмами, характерными для бодрствования [48].

Однако большинство данных литературы свидетельствует о том, что состояние ЦНС во время сна и зимней спячки качественно различно [49]. На различие этих двух состояний указывают и данные о том, что после гибернации животные испытывают повышенную потребность в сне и первый сон после выхода из спячки является более продолжительным, чем обычно, — как будто животное испытало депривацию сна [50]. Поэтому механизмы выхода из спячки и механизмы перехода от сна к бодрствованию нужно сопоставлять с большой осторожностью. И тем не менее следует отметить две сходные черты этих процессов: более быстрое пробуждение подкорковых структур мозга по сравнению с неокортексом, а также повышенные ЧСС и АД, сопровождающие наступление бодрствования.

### **Некоторые клинические проявления нарушений механизмов пробуждения**

Поскольку пороги активации разных структур мозга различны, и переход от сна к бодрствованию в них происходит неодновременно, в некоторых случаях нарушение слаженности или скорости пробуждения может приводить к патологическим состояниям.

Так, асинхронность изменений уровня бодрствования в разных отделах мозга может быть причиной сомнамбулизма [51]. Исследования на пациентах с вживленными внутримозговыми электродами показали, что эпизоды сомнамбулизма вызываются появлением локальных очагов бодрствования в отдельных областях мозга, в частно-

сти в моторной коре, на фоне сна большинства других отделов ЦНС [52]. Некоторые авторы полагают, что их возникновение обусловлено существенной независимостью моторных и ассоциативных зон коры мозга, характерной для этих пациентов, и, как следствие, склонностью к автоматизации поведения и диссоциации между механизмами локомоторного контроля и механизмами осознания [53].

В то же время слишком быстрое пробуждение ассоциативных областей мозга тоже может иметь негативные последствия, приводя, в частности, к недооценке времени, проведенного во сне. В норме мы неоднократно просыпаемся в течение ночи, например чтобы сменить позу, но из-за амнезии засыпания не запоминаем эти короткие пробуждения. Однако многие пациенты с инсомнией — расстройством, часто сопровождающим различные неврологические заболевания [54], — помнят все ночные пробуждения, из-за чего неверно оценивают общую продолжительность сна и ошибочно полагают, что спали плохо. Такие случаи привели к появлению термина «парадоксальная инсомния» [55], и одной из причин этого феномена может являться повышенный уровень активации неокортекса во сне, вызываемое им более быстрое пробуждение всех корковых зон и, как следствие, частичное или полное отсутствие амнезии засыпания [56].

Если в течение ночи человеку приходится пробуждаться много раз, то резкий всплеск вегетативной активации, сопровождающий пробуждение, может иметь ряд клинических последствий, в частности заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) и метаболические расстройства [57]. Яркий пример — пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), у которых из-за обструкции верхних дыхательных путей сон многократно прерывается и частые ночные подъемы АД приводят к его стойкому повышению в бодрствовании [58]. При этом было выявлено, что рост АД вызывается не гипоксией, сопровождающей эпизоды апноэ, а именно реакцией arousal, поскольку каждый раз скачок АД возникает не во время апноэ, а после него — сразу после начала десинхронизации ЭЭГ, когда дыхание уже восстанавливается [29]. Показано также, что количество arousal в течение ночи является более надежным предиктором высокой симпатической активности в дневное время, чем индекс насыщения крови кислородом [59]. Хроническое повышение активности симпатического отдела ВНС у пациентов с СОАС ведет не только к заболеваниям ССС, но также к инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома [60].

Еще одним примером связи между качеством сна и вегетативными нарушениями может служить фибромиалгия — расстройство, одним из симптомов которого является плохое качество сна. Сон пациентов с фибромиалгией имеет более высокий процент 1-й стадии, чем у здоровых лиц, и характеризуется многочисленными эпизодами arousal и пробуждениями в течение ночи. У этих пациентов выявлена также дисфункция ВНС, проявляющаяся в хронической гиперактивности ее симпатического отдела, регистрируемой как в бодрствовании, так и во время сна [61].

### **Заключение**

Подводя итог, можно заключить, что начало и окончание сна в разных отделах мозга наступают неодновременно и представляют процессы, охватывающие сначала подкорковые структуры, а затем неокортекс. Неоднородность уровня

бодрствования характерна и для неокортекса: более низкие пороги активации имеют сенсомоторные области по сравнению с ассоциативными. Асинхронность пробуждения разных отделов ЦНС обуславливает неодновременность восстановления сенсорных, моторных и когнитивных функций. Автоматические, неосознанные реакции на стимулы при пробуждении возникают раньше сознательного восприятия и рационального мышления, что, по-видимому, является проявлением адаптивного механизма, направленного на максимально быстрое восстановление поведенческой реактивности.

В отличие от засыпания пробуждение не является плавным процессом, оно всегда начинается с резкого усиления активности центров бодрствования, и эта активация избыточна с точки зрения обеспечения спокойного бодрствования, которое следует за пробуждением. Пробуждения из ортодоксального сна сопровождаются также высокой активацией симпатического отдела ВНС.

Несмотря на то что состояние ЦНС во время сна и зимней спячки качественно различно, можно провести некоторые параллели между выходом из спячки и пробуждением из ортодоксальной фазы сна: более быстрое пробуждение подкорковых структур мозга по сравнению с неокортексом, а также повышенные ЧСС и АД, сопровождающие наступление бодрствования.

С особенностями процесса пробуждения может быть связан патогенез таких расстройств, как сомнамбулизм, парадоксальная инсомния, а также заболевания ССС и метаболический синдром.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект РНФ №23-28-01742.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kashiwagi M, Hayashi Y. The existence of two states of sleep as a common trait in various animals and its molecular and neuronal mechanisms. *Curr Opin Physiol.* 2020;15:197-202. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2020.03.007>
- Hasegawa K, Katakura T, Tanakadate A. Circadian rhythm in the locomotor behavior in a population of paramecium multimicronucleatum. *J Interdiscipl Cycle Res.* 1984;15(1):45-56. <https://doi.org/10.1080/09291018409359833>
- Liamin OI, Mukhametov LM. Sleep in cetaceans. *Zh Vyssh Nerv Deiat im. I.P. Pavlova.* 2013;63(1):61-74. <https://doi.org/10.7868/s0044467713010097>
- Lyamin OI, Mukhametov LM, Siegel JM. Sleep in the northern fur seal. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:144-151. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.04.009>
- Rattenborg NC, Voinin B, Cruz SM, et al. Evidence that birds sleep in mid-flight. *Nat Commun.* 2016;7:1-9. <https://doi.org/10.1038/ncomms12468>
- Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. К истории наблюдения и некоторым методическим особенностям исследования проявлений локального сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):91-97. Pigarev IN, Pigareva ML. The history of observations and some methodological features of the studies on local sleep. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(9):91-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009291>
- Vyazovskiy VV, Olcese U, Hanlon EC, et al. Local sleep in awake rats. *Nature.* 2011;472(7344):443-447. <https://doi.org/10.1038/nature10009>
- Pigarev IN, Nothdurft HC, Kastner S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas. *Neuroreport.* 1997;8(11):2557-2560. <https://doi.org/10.1097/00001756-199707280-00027>
- Nobili L, Ferrara M, Moroni F, et al. Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep. *Neuroimage.* 2011;58(2):612-619. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.032>
- De Carli F, Proserpio P, Morrone E, et al. Activation of the motor cortex during phasic rapid eye movement sleep. *Ann Neurol.* 2016;79(2):326-330. <https://doi.org/10.1002/ana.24556>
- Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Dissociated local arousal states underlying essential clinical features of non-rapid eye movement arousal parasomnia: An intracerebral stereo-electroencephalographic study. *J Sleep Res.* 2012;21(5):502-506. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2012.01003.x>
- Magnin M, Rey M, Bastuji H, et al. Thalamic deactivation at sleep onset precedes that of the cerebral cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(8):3829-3833. <https://doi.org/10.1073/pnas.0909710107>
- Sarasso S, Pigorini A, Proserpio P, et al. Fluid boundaries between wake and sleep: Experimental evidence from Stereo-EEG recordings. *Arch Ital Biol.* 2014;152(2-3):169-177. <https://doi.org/10.12871/0002982920142311>
- Terzaghi M, Sartori I, Tassi L, et al. Evidence of dissociated arousal states during nrem parasomnia from an intracerebral neurophysiological study. *Sleep.* 2009;32(3):409-412. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.3.409>
- Bassetti C, Vella S, Donati F, et al. SPECT during sleepwalking. *Lancet.* 2000;356(9228):484-485. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02561-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02561-7)
- Sarasso S, Proserpio P, Pigorini A, et al. Hippocampal sleep spindles preceding neocortical sleep onset in humans. *Neuroimage.* 2014;86:425-432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.031>
- Fuller P, Sherman D, Pedersen NP, et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *J Comp Neurol.* 2011;519(5):933-956. <https://doi.org/10.1002/cne.22559>
- Huber R, Deboer T, Tobler I. Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *J Neurophysiol.* 2000;84(4):1888-1893. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.4.1888>
- Marzano C, Ferrara M, Curcio G, De Gennaro L. The effects of sleep deprivation in humans: topographical electroencephalogram changes in non-rapid eye movement (NREM) sleep versus REM sleep. *J Sleep Res.* 2010;19(2):260-268. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00776.x>
- 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>
- Alcaide S, Sitt J, Horikawa T, et al. fMRI lag structure during waking up from early sleep stages. *Cortex.* 2021;142:94-103. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.06.005>
- 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>
- Terzano M, Parrino L, Hala TER, Bo B. 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>
- Latreille V, von Ellenrieder N, Peter-Derex L, et al. The human K-complex: Insights from combined scalp-intracranial EEG recordings. *Neuroimage.* 2020;213:116748. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116748>
- Liaukovich K, Sazhin S, Bobrov P, Ukrainseva Y. Event-Related Potential Study of Recovery of Consciousness during Forced Awakening from Slow-Wave Sleep and Rapid Eye Movement Sleep. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):56-60. <https://doi.org/10.3390/ijms231911785>

26. Horner RL. Autonomic consequences of arousal from sleep: Mechanisms and implications. *Sleep*. 1996;19(10 suppl):193-195. [https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl\\_10.s193](https://doi.org/10.1093/sleep/19.suppl_10.s193)
27. Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: Sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;102(5):390-396. [https://doi.org/10.1016/s0921-884x\(96\)96070-1](https://doi.org/10.1016/s0921-884x(96)96070-1)
28. Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci*. 2003;8:636-652. <https://doi.org/10.1074/f1105>
29. Shimizu T, Takahashi Y, Suzuki K, et al. Muscle nerve sympathetic activity during sleep and its change with arousal response. *J Sleep Res*. 1992;1(3):178-185. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00035.x>
30. Baust W, Bohnert B. The regulation of heart rate during sleep. *Exp Brain Res*. 1969;7(2):169-180. <https://doi.org/10.1007/bf00235442>
31. Okada H, Iwase S, Mano T, et al. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. *Neurology*. 1991;41(12):1961-1966. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.12.1961>
32. Horner RL, Brooks D, Kozar LF, et al. Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol*. 1995;79(1):151-162. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.79.1.151>
33. Goff EA, Nicholas CL, Simonds AK, et al. Differential effects of waking from non-rapid eye movement versus rapid eye movement sleep on cardiovascular activity. *J Sleep Res*. 2010;19(1 Pt 2):201-206. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00783.x>
34. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-307. <https://doi.org/10.1056/nejm199302043280502>
35. Parmeggiani PL. Rem sleep related increase in brain temperature: A physiologic problem. *Arch Ital Biol*. 2007;145(1):13-21. <https://doi.org/10.4449/aib.v145i1.863>
36. Horner RL, Peever JH. Brain Circuitry Controlling Sleep and Wakefulness. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):955-972. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000495>
37. Aston-Jones G, Bloom F. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci*. 1981;1(8):876-886. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.01-08-00876.1981>
38. Trulsson ME, Jacobs BL. Raphe unit activity in freely moving cats: Correlation with level of behavioral arousal. *Brain Res*. 1979;163(1):135-150. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90157-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90157-4)
39. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*. 1992;72(1):165-230. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.1.165>
40. Horner RL, Sanford LD, Pack AI, Morrison AR. Activation of a distinct arousal state immediately after spontaneous awakening from sleep. *Brain Res*. 1997;778(1):127-134. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)01045-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)01045-7)
41. Livingstone MS, Hubel DH. Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in the cat. *Nature*. 1981;291(5816):554-561. <https://doi.org/10.1038/291554a0>
42. Musacchia XJ, Rodger DH. Notes on Hibernation and Awakening in Arctic Ground Squirrels. *J Mammal*. 1959;40(2):201-204. <https://doi.org/10.2307/1376434>
43. MacCannell ADV, Jackson EC, Mathers KE, Staples JF. An improved method for detecting torpor entrance and arousal in a mammalian hibernator using heart rate data. *J Exp Biol*. 2018;221(4):34-39. <https://doi.org/10.1242/jeb.174508>
44. Horwitz BA, Chau SM, Hamilton JS, et al. Temporal relationships of blood pressure, heart rate, baroreflex function, and body temperature change over a hibernation bout in Syrian hamsters. *Am J Physiol — Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(7):759-768. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00450.2012>
45. Markussen FAF, Melum VJ, Bothorel B, et al. A refined method to monitor arousal from hibernation in the European hamster. *BMC Vet Res*. 2021;17(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02723-7>
46. Chatfield PO, Lyman CP, Purpura DP. The effects of temperature on the spontaneous and induced electrical activity in the cerebral cortex of the golden hamster. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1951;3(2):225-230. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(51\)90015-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(51)90015-6)
47. Chatfield PO, Battista AF. Effects of cooling on nerve conduction in a hibernator, golden hamster, and non-hibernator, albino rat. *Am J Physiol*. 1948;155(2):179-185. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1948.155.2.179>
48. Lyman CP, Chatfield PO. Physiology of hibernation in mammals. *Physiol Rev*. 1955;35(2):403-425. <https://doi.org/10.1152/physrev.1955.35.2.403>
49. Magariños AM, McEwen BS, Saboureaux M, Pevet P. Rapid and reversible changes in intrahippocampal connectivity during the course of hibernation in European hamsters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(49):18775-18780. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608785103>
50. Larkin JE, Heller HC. Sleep after arousal from hibernation is not homeostatically regulated. *Am J Physiol — Regul Integr Comp Physiol*. 1999;276(2 45-2):522-529. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.2.r522>
51. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: Clinical aspects and pathophysiological hypotheses. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):285-294. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70322-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70322-8)
52. Rodriguez CL, Foldvary-Schaefer N. Clinical neurophysiology of NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:397-410. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64142-7.00063-1>
53. Kannape OA, Perrig S, Rossetti AO, Blanke O. Distinct locomotor control and awareness in awake sleepwalkers. *Curr Biol*. 2017;27(20):1102-1104. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.08.060>
54. Mayer G, Jennum P, Riemann D, Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases — occurrence and management. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):369-378. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.005>
55. Edinger JD, Krystal AD. Subtyping primary insomnia: Is sleep state misperception a distinct clinical entity? *Sleep Med Rev*. 2003;7(3):203-214. <https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0253>
56. Harvey AG, Tang NK. (Mis)perception of sleep in insomnia: a puzzle and a resolution. *Psychol Bull*. 2012;138(1):77-101. <https://doi.org/10.1037/a0025730>
57. Greenlund IM, Carter JR. Sympathetic neural responses to sleep disorders and insufficiencies. *Am J Physiol — Hear Circ Physiol*. 2022;322(3):337-349. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00590.2021>
58. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2008;28(5):289-298. <https://doi.org/10.1097/01.hcr.0000336138.71569.a2>
59. Taylor KS, Murai H, Millar PJ, et al. Arousal from Sleep and Sympathetic Excitation during Wakefulness. *Hypertension*. 2016;68(6):1467-1474. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08212>
60. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
61. Rizzi M, Radovanovic D, Santus P, et al. Influence of autonomic nervous system dysfunction in the genesis of sleep disorders in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(suppl 105)(3):74-80. <https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2017-eular.3365>

Поступила 05.03.2023

Received 05.03.2023

Принята к печати 10.03.2023

Accepted 10.03.2023

## Корреляция Каролинской шкалы сонливости с поведенческими показателями монотонного бимануального психомоторного теста

© А.Е. МАНАЕНКОВ<sup>1, 2</sup>, Н.О. ПРОХОРОЕНКО<sup>1, 3</sup>, О.Н. ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>, Д.С. СВЕШНИКОВ<sup>4</sup>, В.Б. ДОРОХОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка объективности измерения уровня сонливости у испытуемых при помощи разработанного монотонного психомоторного бимануального тэппинг-теста, выполняемого на мобильных устройствах под ОС Android.

**Материал и методы.** На 102 студентах проведено 494 часовых эксперимента с выполнением психомоторного теста. С помощью метода смешанных линейных моделей оценивали корреляции между уровнями сонливости по Каролинской шкале сонливости (KSS) и Эпвортской шкале сонливости (ESS) и поведенческими показателями теста.

**Результаты.** Показаны статистически значимые взаимосвязи между увеличением баллов по KSS и такими показателями, как снижение общего количества нажатий на кнопку и увеличение частоты эпизодов «микросна». Статистически значимых взаимосвязей балльных характеристик ESS с поведенческими показателями теста не выявлено.

**Заключение.** На большом статистическом материале показана достоверная корреляция параметров психомоторного теста с уровнем сонливости по KSS, что позволяет использовать разработанное мобильное приложение для определения текущего уровня сонливости/бдительности в полевых условиях.

**Ключевые слова:** психомоторный тест, мобильное приложение, дневная сонливость, Каролинская шкала сонливости, Эпвортская шкала сонливости.

### Информация об авторах:

Манаенков А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-1284-8247>

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

Прохоренко Н.О. — <https://orcid.org/0000-0001-8966-3860>

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

Ткаченко О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5100-8980>

**Автор, ответственный за переписку:** Манаенков А.Е. — e-mail: [allomulder@gmail.com](mailto:allomulder@gmail.com)

### Как цитировать:

Манаенков А.Е., Прохоренко Н.О., Ткаченко О.Н., Свешников Д.С., Дорохов В.Б. Корреляция Каролинской шкалы сонливости с поведенческими показателями монотонного бимануального психомоторного теста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):28–34. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305228>

## Correlation of the Karolinska sleepiness scale with performance variables of the monotonous bimanual psychomotor test

© А.Е. MANAENKOV<sup>1, 2</sup>, N.O. PROKHORENKO<sup>1, 3</sup>, O.N. TKACHENKO<sup>1</sup>, D.S. SVESHNIKOV<sup>4</sup>, V.B. DOROKHOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the objectivity of measuring the level of sleepiness in the subjects using a monotonous psychomotor bimanual tapping test developed by us, performed on mobile devices running Android OS.

**Material and methods.** Four hundred and ninety-four hour-long experiments with the performance of a psychomotor test were conducted on 102 students. Using the method of mixed linear models, correlations between the levels of sleepiness according to the Karolinska Sleepiness Scale (KSS) and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) and the behavioral indicators of the test were evaluated.

**Results.** Statistically significant correlations between the increase in KSS scores and such indicators as a decrease in the total number of button taps and an increase in the frequency of «microsleep» episodes are shown. Statistically significant correlations of ESS score characteristics with the behavioral indicators of the test were not found.

**Conclusion.** A large statistical material shows a reliable correlation of the parameters of the psychomotor test with the level of sleepiness on the Karolinska scale, which allows using the mobile application developed by us to determine the current level of sleepiness/alertness in the field.

**Keywords:** psychomotor test, mobile app, daytime sleepiness, Karolinska Sleepiness Scale, Epworth Sleepiness Scale.

**Information about the authors:**Manaenkov A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-1284-8247>Prokhorenko N.O. — <https://orcid.org/0000-0001-8966-3860>Tkachenko O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5100-8980>**Corresponding author:** Manaenkov A.E. — e-mail: [allomulder@gmail.com](mailto:allomulder@gmail.com)Sveshnikov D.S. — <https://orcid.org/0000-0002-1050-7871>Dorokhov V.B. — <https://orcid.org/0000-0003-3533-9496>**To cite this article:**

Manaenkov AE, Prokhorenko NO, Tkachenko ON, Sveshnikov DS, Dorokhov VB. Correlation of the Karolinska sleepiness scale with performance variables of the monotonous bimanual psychomotor test. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 вып 2):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305228>

Оценка текущего уровня сонливости человека имеет большую практическую значимость в современном обществе [1]. При выполнении монотонной операторской деятельности высокий уровень сонливости может негативно сказываться на трудоспособности работника [2], в частности водителей транспортных средств [3], особенно если монотонная деятельность сопряжена со сменой часовых поясов, что часто наблюдается у пилотов [4]. Кроме того, перспектива оценки уровня сонливости вне исследовательской лаборатории открывает широкие возможности перед телемедициной и медицинской сна в целом, оказывая влияние на качество жизни [5].

Состояние повышенной сонливости является переходным между бодрствованием и сном, однако достоверных методов измерения сонливости в данный момент не существует, поскольку физиологические показатели и субъективное ощущение сонливости связаны неоднозначно. В то же время исследованиями подтверждено, что испытуемые время от времени совершают ошибки в моменты, когда самостоятельно оценивают свою сонливость как невысокую. Вопрос, какой показатель может быть универсальным физиологическим маркером сонливости, остается спорным [6].

Удобными скрининговыми инструментами для оценки уровня сонливости являются опросники субъективного ощущения сонливости [7]. Каролинская шкала сонливости (KSS) широко используется для количественной оценки сонливости/бдительности на момент заполнения опросника в хронобиологических исследованиях и исследованиях сна. Шкала состоит из одного вопроса «Насколько Вы СЕЙЧАС чувствуете себя бодро или сонливо?» и 9-балльной шкалы: от 1 (максимальное бодрствование) до 9 (максимальная сонливость) [8]. Данные KSS хорошо коррелируют с другими показателями текущей сонливости (поведенческими и полисомнографическими), что свидетельствует о высокой валидности этого теста [9, 10].

Эпвортская шкала сонливости (ESS) оценивает сонливость человека не в момент прохождения теста, а в среднем. Шкала состоит из 8 вопросов, предлагающих испытуемому оценить, насколько для него характерна дремота в разных ситуациях, по шкале от 0 до 3 [11]. Подтверждено, что психометрические показатели ESS считаются достаточно надежными и валидными [12, 13], хотя есть и иные мнения [14].

При всех достоинствах опросников их сложно использовать во время операторской деятельности [15, 16], поэтому для оценки состояния человека используют поведенческие методы. Их принято разделять на две категории: активные и пассивные [17, 18].

Активные методы добавляют к операторской деятельности дополнительную задачу, требующую реакции ис-

пытываемого на внешние стимулы (нажатие на кнопку либо вербальный ответ). В частности, к этой группе относится широко используемый тест психомоторной бдительности (PVT) [19], оценивающий скорость моторной реакции испытуемого во время выполнения основной деятельности. Активные методы обеспечивают непрерывную оценку состояния оператора в реальном времени и предоставляют достаточное количество данных для анализа, однако меньше подходят для исследований сна, поскольку вмешиваются в процесс естественного засыпания.

Пассивные методы не требуют от испытуемого выполнения дополнительных задач. В частности, к ним относятся актиграфия и тэппинг-тест. По некоторым свидетельствам, разновидности тэппинг-теста являются наиболее удачными вариантами применения пассивных методов на практике [20].

Один из вариантов пассивного поведенческого теста был ранее предложен В.Б. Дороховым [21, 22]. Тест заключается в том, что испытуемый, лежа с закрытыми глазами, считает в уме от 1 до 10 и одновременно нажимает на кнопки, поочередно правой и левой руками. Монотонный характер теста и минимальное взаимодействие с внешним миром вызывают быстрое снижение уровня бодрствования даже в дневное время. У большинства испытуемых возникает чередование кратковременных засыпаний, определяемых по отсутствию нажатий на кнопки, и пробуждений с частичным или полным восстановлением выполнения теста. Этот тест позволяет определять уровень бодрствования испытуемого по пропускам или неправильному количеству нажатий, а в сочетании с методами электроэнцефалографии (ЭЭГ) с большой точностью фиксирует переходы между сном и бодрствованием [21, 22]. Количество последовательных нажатий на кнопки одной рукой позволяет отслеживать динамику перехода от бодрствования ко сну с большей точностью, по сравнению со стандартными психомоторными тестами, где в серии из 10 нажатий учитывают ошибочное количество нажатий.

Цель исследования — оценка объективности измерения уровня сонливости у испытуемых при помощи разработанного нами монотонного психомоторного бимануального тэппинг-теста, выполняемого на мобильных устройствах, работающих на ОС Android.

## Материал и методы

Набор участников происходил из числа студентов-медиков. Изначально для участия в исследовании зарегистрировался 201 человек, однако после применения критериев исключения число испытуемых уменьшилось.

**Критерии невключения:** отсутствие имени либо номера студенческого билета в отчетах; общая длина одной попытки <50 мин; отсутствие сообщения о прекращении эксперимента; испытуемый осуществил менее трех попыток теста; длительность отдельного эпизода отсутствия нажатий превышала полчаса (при дистанционном проведении экспериментов нельзя определить, заснул испытуемый или отложил телефон); испытуемый нарушал инструкцию в течение всего времени исследования.

В исследование были включены 102 студента-медика (76 девушек и 26 юношей, средний возраст  $19,7 \pm 1,7$  года). Испытуемые выполняли психомоторный тест в приложении, разработанном для использования смартфонов на ОС Android, что позволило проводить исследование в домашних условиях и существенно увеличить объем выборки. Мобильное приложение было синхронизировано с двумя портативными Bluetooth-кнопками и регистрировало их нажатия в ходе теста. Каждый испытуемый проходил тест от 3 до 5 раз, что позволило оценить вклады внутри- и межиндивидуальной вариабельности на результаты исследования [23–26].

Каждый испытуемый устанавливал мобильное приложение на свой смартфон и получал две Bluetooth-кнопки. В приложении испытуемый предварительно вносил основную информацию о себе (имя, пол, дата рождения, город, место учебы и ведущая рука), а также заполнял информированное согласие и однократно заполнял встроенную в программное обеспечение (ПО) анкету уровня сонливости по ESS, а перед каждой попыткой в обязательном порядке выполнял тест KSS.

Испытуемых инструктировали проводить исследование в тихом изолированном помещении, принять удобное горизонтальное положение, надеть наушники либо включить телефон на максимальную громкость для лучшей слышимости пробуждающего сигнала.

Каждое исследование продолжалось 60 мин, во время которых испытуемый должен был с закрытыми глазами считать в уме от 1 до 10 с частотой приблизительно 1 раз в 1 с, одновременно с каждым счетом нажимая на кнопку 10 раз, правой и левой руками поочередно. Если испытуемый не нажимал на кнопки в течение 2 мин, смартфон генерировал звуковой сигнал, чтобы испытуемый проснулся и продолжил тест. Если испытуемый не возобновлял нажатия после звукового сигнала, сигнал повторялся каждые 10 с. По истечении 1 ч исследование автоматически завершалось, отчет о результатах высылался на сервер.

Общее количество проанализированных попыток составило 494. Время проведения исследований не было фиксированным, что позволило провести тест на разных уровнях сонливости. Распределение количества проведенных тестов в соответствии со временем суток представлено на **рис. 1**.

Все испытуемые были ознакомлены с процедурой исследования и дали письменное согласие на участие в нем. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом Минздрава России от 01.04.16 №200н. Исследование одобрено Этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (протокол №2 от 03.06.19).

Предобработка данных: выгрузка, приведение в табличный вид, первичная визуализация и отсеивание попыток ненадлежащего качества (см. ниже), проводилась с использованием языка программирования Python версии 3.10.5.

В качестве независимых переменных в исследовании использовались баллы по шкалам KSS и ESS. Для упрощения интерпретации результатов KSS была центрирована так, чтобы средний для шкалы балл 5 имел значение 0. Таким образом, если испытуемый оценил свою сонливость в диапазоне 1–4 (градации бодрствования), его баллы были <0; а если в диапазоне 6–9 (градации сонливости) — >0. В качестве зависимых переменных использовались: общее количество нажатий на кнопки в течение 60 мин исследования (в дальнейшем taps); количество эпизодов «микросна», когда испытуемый прекращал нажимать на кнопки в течение более чем 10 с (в дальнейшем sleeps); средний интервал между последовательными нажатиями на кнопку одной рукой: 0 — в состоянии бодрствования (wake), без ошибок в количестве нажатий, 1 — в состоянии выраженной сонливости, когда количество нажатий было ошибочным (в дальнейшем iti — от intertrial interval); общее количество эпизодов, когда испытуемый нажимал на кнопку одной рукой подряд менее 9 либо более 11 раз (в дальнейшем errors).

Обычно для оценки взаимосвязи между двумя численными переменными используются коэффициенты корреляции либо линейный регрессионный анализ. Оба указанных метода предполагают независимость наблюдений, что не выполняется в нашем исследовании, поскольку один и тот же испытуемый участвовал в тесте несколько раз. Для исключения сопоставления данных одного и того же испытуемого с самим собой нами применена модель линейного регрессионного анализа со смешанными эффектами, используя подход, описанный в работе Z. Yu и соавт. [27].

Формально уравнение линейной модели со смешанными эффектами можно записать следующим образом:

$$y_{ij} = \beta_0 + \beta x + u_i + \epsilon_{ij},$$

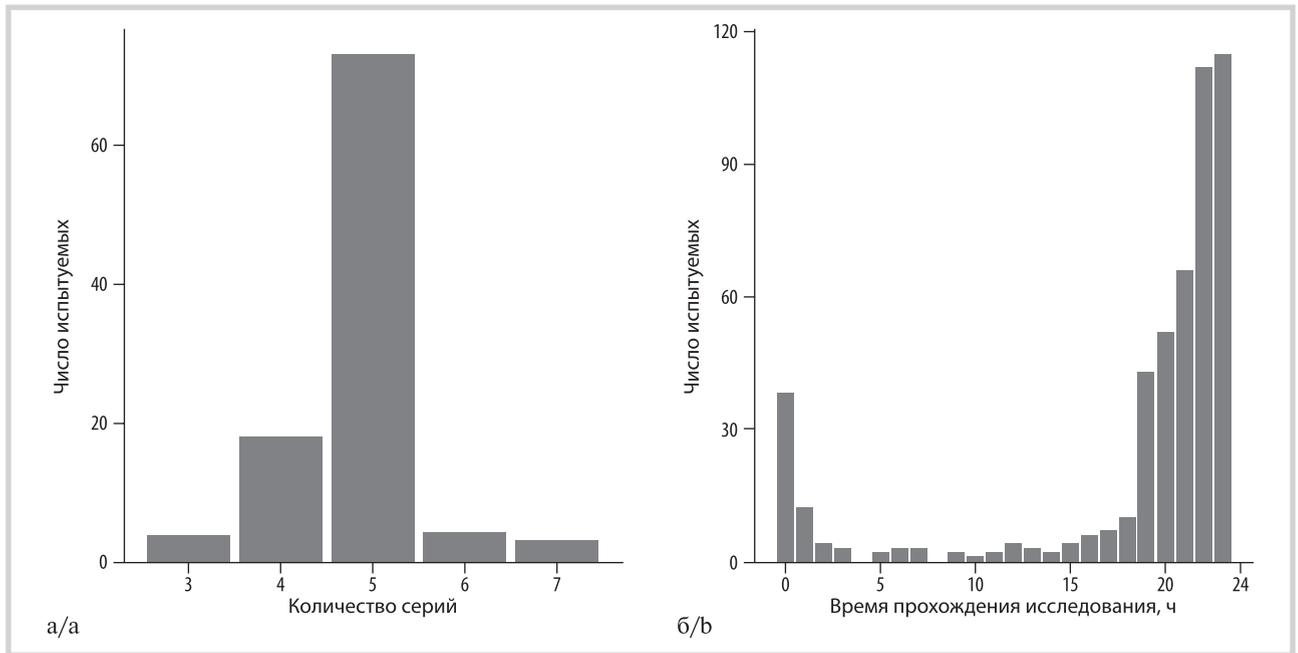
где  $x$  и  $y$  — переменные, взаимосвязь которых анализируется;  $\beta$  — коэффициент, обозначающий силу и характер линейной связи между  $x$  и  $y$ ;  $\beta_0$  — константа, обозначающая значение  $y$  при условии, что  $x$  равна 0;  $\epsilon$  — остатки уравнения, необъясненная часть дисперсии;  $u_i$  обозначает некоторый параметр, уникальный для конкретного испытуемого  $i$ ;  $i, j$  обозначает, что конкретное наблюдение  $j$  принадлежит испытуемому  $i$ .

Модель содержит две категории параметров:

1. Параметры, являющиеся общими для всей выборки (так называемые фиксированные эффекты).
2. Параметры, характерные для конкретного испытуемого (так называемые случайные эффекты).

Таким образом, модель использует как общую для всей выборки информацию, так и уникальную для каждого конкретного испытуемого, что позволяет более точно оценивать связь между двумя переменными и ее статистическую значимость. Также модель позволяет оценивать роль интраиндивидуальной изменчивости через анализ случайных эффектов: дисперсию случайных эффектов, коэффициент детерминации ( $R^2$ ), интраклассовый коэффициент корреляции (ICC).

Дисперсия случайных эффектов — это разброс интраиндивидуальных средних.  $R^2$  — мера того, насколько хорошо одна переменная «объясняет» другую. Этот показатель является стандартным для анализа качества регрессионной модели. Для моделей со смешанными эффектами

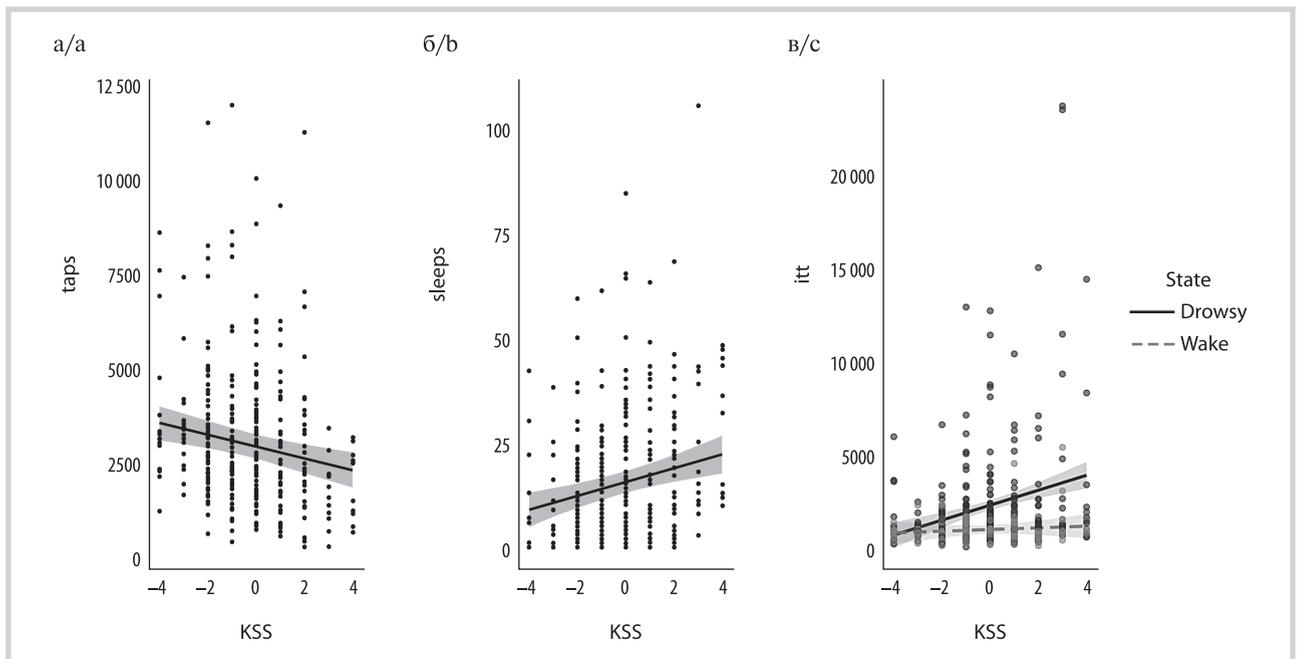


**Рис. 1. Распределение количества проведенных тестов в соответствии со временем суток.**

а — диаграмма распределения количества экспериментов, пройденных испытуемыми во время исследования (абсцисса — суммарное количество серий исследования, ордината — число испытуемых); б — диаграмма времени суток начала эксперимента для всех испытуемых (абсцисса — время, ордината — число испытуемых, которые начали исследование в определенные часы).

**Fig. 1. Spreading of the number of tests performed according to the time.**

а — bar plot of the experiments' quantity completed by each subject (x-axis is the total number of experiments, y-axis is the number of subjects who completed as many experiments); б — bar plot of the subjects who started experiments at different times of a day (the x-axis is the time of the experiment start, the y-axis is the number of subjects who have been started an experiment at that hour).



**Рис. 2. Корреляция между баллом по KSS (абсцисса) и тремя поведенческими показателями теста (ордината).**

Точки — значения показателей для каждого испытуемого. Черная линия — смешанная линейная модель, построенная по всем испытуемым. Серым цветом изображен 95% доверительный интервал. а — показатель taps (общее количество нажатий за 60-минутный эксперимент); б — показатель sleeps (количество эпизодов «микросна» в эксперименте); в — показатель itt (средний интервал между нажатиями); пунктир — состояние бодрствования (wake), непрерывная линия — состояние дремоты (drowsy) — ошибочные нажатия, предшествующие эпизоду «микросна».

**Fig. 2. Graphical representation of the correlation between the KSS score (x-axis) and three behavioral indicators (y-axis).**

Black dots mark each subject's data values. Black line indicates the mixed linear model fitted to all participants. Gray-colored interval represents the 95% confidence interval. а — the total number of taps within experiment; б — the number of «microsleep» episodes; в — the average interval between taps (intertap interval, iti). The dotted line represents the state of wakefulness (wake), the continuous line represents the state of drowsiness before falling asleep (drowsy) — error taps preceding the episode of microsleep.

вычисляются два варианта:  $R^2$ Marg. — маржинальный (только фиксированные эффекты) и  $R^2$ Cond. — условный (фиксированные и случайные эффекты). Так, можно оценить вклад интраиндивидуальной изменчивости в модель. ICC — степень корреляции между интраиндивидуальными наблюдениями. Принимает значения от 0 (наблюдения не скоррелированы) до 1 (идеальная корреляция между наблюдениями).

Более подробно методология анализа смешанных линейных моделей со случайными эффектами описана в работе [27].

## Результаты

Для каждого из четырех поведенческих показателей (taps, sleeps, iti, errors) были построены смешанные линейные модели для баллов шкал KSS и ESS по отдельности.

При подготовке данных для построения моделей использовали следующие библиотеки языка программирования R версии 4.2.1: tidyverse v1.3.2 [28] — для подготовки данных к анализу и визуализации; easystats v0.5.2 — для извлечения и интерпретации параметров моделей; lme4 v1.1-30 [29] — для построения моделей.

Были обнаружены следующие статистически значимые корреляции поведенческих показателей с уровнем сонливости по KSS ( $p$  — вероятность нулевой гипотезы,  $\beta$  — коэффициент при соответствующей переменной в модели, 99% ДИ — границы доверительного интервала, включающего 99% данных).

В среднем при увеличении KSS на 1 балл: общее количество нажатий в эксперименте (taps) уменьшалось на 156 нажатий ( $\beta = -156,08$ ; 99% ДИ  $[-260,21, -51,95]$ ,  $p < 0,001$ ); количество эпизодов засыпаний (sleeps) увеличивалось на 1–2 эпизода сна ( $\beta = 1,65$ ; 99% ДИ  $[0,49, 2,80]$ ,  $p < 0,001$ ); интервал между последовательными нажатиями одной рукой (iti) перед эпизодом засыпания увеличивался на 399 мс ( $\beta = 399,12$ ; 99% ДИ  $[187,35, 610,89]$ ,  $p < 0,001$ ); интервал между последовательными нажатиями одной рукой (iti) в бодрствовании в среднем снижался на 1300 мс ( $\beta = -1300,55$ ; 99% ДИ  $[-1674,11, -927,00]$ ,  $p < 0,001$ ); эффект KSS на iti в бодрствовании был слабее ( $\beta = -354,45$ ; 99% ДИ  $[-561,92, -146,97]$ ,  $p < 0,001$ ). Иными словами, при увеличении KSS на 1 балл iti в бодрствовании увеличивался на  $399 - 355 = 44$  мс; статистически значимой взаимосвязи между уровнем сонливости по KSS и общим количеством ошибок (errors) обнаружено не было.

Графически полученные данные представлены на рис. 2. Численные данные приведены в таблице.

Статистически значимых связей между уровнем средней сонливости, оцененным по ESS, и всеми анализируемыми поведенческими показателями выявлено не было.

Отметим, что для показателей taps и sleeps в соответствующих моделях оказался высок вклад случайных (интраиндивидуальных) эффектов. Фиксированные эффекты объясняют для каждого из них лишь 3% дисперсии, а суммарно фиксированные и случайные эффекты — 74,3 и 46,2% дисперсии соответственно. Это подтверждается и высокими значениями ICC (0,74 и 0,44 соответственно).

Вклад случайных эффектов в модель iti (интервал между последовательными нажатиями одной рукой) оказался меньше: фиксированные эффекты объясняют 15,5% дисперсии, суммарно фиксированные и случайные эффекты — 22,7% дисперсии, а ICC равен 0,09.

## Основные параметры смешанных регрессионных моделей, использованных для оценки корреляции между KSS и поведенческими показателями теста

The main parameters of the mixed regression models used to assess the correlation between KSS and the behavioral indicators of the test

Параметр	taps	sleeps	iti	errors
(Intercept)	2985,479 (166,248)	16,546 (1,316)	2458,665 (130,933)	585,286 (70,829)
KSS	-156,081 (40,216)	1,648 (0,446)	399,122 (81,965)	-59,672 (54,997)
State (wake)			-1300,554 (144,582)	
KSS × State (wake)			-354,446 (80,303)	
SD (Intercept id)	1497,409	10,486	534,865	571,716
SD (KSS id)	151,189		398,454	452,550
SD (Observations)	895,876	11,785	1756,991	455,027
$R^2$ Marg.	0,025	0,036	0,155	0,021
$R^2$ Cond.	0,743	0,462	0,227	0,620
ICC	0,7	0,4	0,1	0,6
RMSE	770,96	10,54	1658,84	364,23

*Примечание.* По столбцам расположены модели, по рядам — параметры этих моделей. Референтная категория для показателя iti — состояние дремоты (drowsy). В скобках указаны стандартные ошибки коэффициентов уравнения. (Intercept) — константа регрессионного уравнения, State (wake) — коэффициент, обозначающий состояние бодрствования, KSS × State (wake) — статистическое взаимодействие соответствующих коэффициентов, SD (Intercept id) — дисперсия случайной константы, SD (KSS id) — дисперсия случайного коэффициента, SD (Observations) — остаточная дисперсия, RMSE — показатель средней ошибки уравнения.

*Note.* The models are arranged in columns, and the parameters of these models are arranged in rows. The reference category for the iti indicator is the drowsy state. The standard errors of the coefficients are indicated in parentheses. (Intercept) is the constant parameter of the regression equation, State (wake) is the coefficient indicating the wake state, KSS × State (wake) is the statistical interaction of the corresponding coefficients, SD (Intercept id) is the variance of a random intercept, SD (KSS id) is the variance of a random slope, SD (Observations) — residual variance, RMSE — root mean squared error (indicator of the average error).

## Обсуждение

Предположение о связи между поведенческими показателями психомоторного теста и субъективным уровнем сонливости было подтверждено: общее количество нажатий в течение 1 ч статистически значимо снижалось, а количество эпизодов «микросна» и интервал между нажатиями перед засыпанием увеличивались. Полученные результаты говорят о достаточной чувствительности использованных показателей к функциональному состоянию испытуемого, что согласуется с результатами работ [9, 20], где также анализируется взаимосвязь между поведенческими реакциями и уровнем сонливости.

Использованная нами методология регрессионного анализа со смешанными эффектами позволила выделить особенности интра- и интериндивидуальной изменчивости показателей taps и sleeps. Значительная доля дисперсии, объясненной случайными эффектами, и соответствующие значения ICC свидетельствуют о выраженных различиях

между испытуемыми. Другими словами, в этих показателях высок вклад стабильных характеристик испытуемых.

Между испытуемыми *iti* имеет гораздо меньший разброс значений. Этот показатель в большей степени зависит от ситуативного состояния, а не стабильных характеристик испытуемых. В пользу такой интерпретации говорит также отсутствие статистически значимой корреляции между *iti* и баллом KSS в бодрствовании и наличие такой корреляции перед эпизодом засыпания. Можно предположить, что показатель *iti* сам по себе не связан с ситуативной сонливостью, пока человек достаточно бодр, чтобы выполнять тест без ошибок, однако картина меняется по мере развития сонливости.

Общее количество совершенных ошибок не показало статистически значимой корреляции с баллами шкалы KSS, что противоречит нашим наблюдениям в предыдущих исследованиях с использованием такого же дизайна психомоторного теста [21, 22]. Это противоречие можно объяснить тем, что уровень бодрствования имеет более сложные динамические взаимосвязи с процессом совершения ошибок, к которым KSS нечувствительна. Также вероятен неудачный выбор оценки количества ошибок, поэтому для более точной оценки связи совершаемых ошибок с уровнем сонливости потребуются дополнительные исследования, где анализ комплексной динамики ошибок будет сочетаться с регистрацией полисомнографических данных. Такое исследование позволит разработать интегральный показатель уровня сонливости аналогично «кривой уровня бодрствования» на основе альфа-, дельта- и тета-активности ЭЭГ, как это было предложено в работе М. Ргеау и соавт. [18].

Отметим также отсутствие статистически значимых взаимосвязей между показателями психомоторного теста и шкалой ESS. Так как ESS является методом оценки сонливости как стабильной характеристики испытуемого, а KSS отражает ситуативную сонливость, то подобные расхождения могут означать большую чувствительность нашего теста именно к ситуативной сонливости, чем к средней сонливости конкретного испытуемого.

Неоднозначным выглядит наличие выраженных межличностных различий в количестве нажатий и эпизодов «микросна», описанных выше. Возможно, это объясняется тем, что ESS и поведенческие показатели выполнения психомоторного теста отражают разные процессы. Тест ESS был разработан для диагностики нарушений сна у больных [11]. Возможно, отсутствие статистически значимых корреляций говорит о недостаточной чувствительности ESS к различиям в уровне сонливости у здоровых испытуемых. Для проверки пригодности предлагаемого теста разграничивать здоровую и патологическую сонливость в перспективе необходимо провести дополнительное исследование у группы лиц, страдающих нарушениями сна.

## Заключение

На 102 испытуемых в 494 исследованиях длительностью по 60 мин показана статистически значимая корреляция ряда поведенческих показателей выполнения теста с измеренным посредством KSS уровнем сонливости. Так, общее количество нажатий и величина интервалов между ними уменьшаются, а количество эпизодов «микросна» возрастает при увеличении уровня сонливости по шкале KSS.

Уровень средней сонливости, оцененный по шкале ESS, не показал статистически значимых корреляций ни с одним из рассмотренных поведенческих показателей. Это свидетельствует о большей чувствительности разработанного нами психомоторного теста в отношении ситуативной сонливости.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант №22-28-01769.*

*The work was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-28-01769.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дорохов ВБ. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(1):33-47. Dorokhov VB. Somnology and occupational safety. *Zhurnal vysshei nervnoy Deiatelnosti im. I.P. Pavlova*, 2013;63(1):33-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0044467713010048>
2. Ulfberg J, Carter N, Talbäck M, Edling C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1996;110(3):659-663. <https://doi.org/10.1378/chest.110.3.659>
3. Boyle LN, Tiffin J, Paul A, Rizzo M. Driver Performance in the Moments Surrounding a Microsleep. *Transp Res Part F Traffic Psychol Behav*. 2008;11(2):126-136. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2007.08.001>
4. Zhang F, Li W, Li H, et al. The effect of jet lag on the human brain: A neuroimaging study. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(9):2281-2291. <https://doi.org/10.1002/hbm.24945>
5. Ohayon MM. Epidemiology of Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep Medicine Clinics*. 2006;1(1):9-16. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2005.11.004>
6. Dinges DF. Sleep debt and scientific evidence. *Sleep*. 2004;27(6):1050-1052.
7. Curcio G, Casagrande M, Bertini M. Sleepiness: evaluating and quantifying methods. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;41(3):251-263. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(01\)00138-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00138-6)
8. Åkerstedt T, Gillberg M. Subjective and objective sleepiness in the individual. *Int J Neurosci*. 1990;52(1-2):29-37. <https://doi.org/10.3109/00207459008994241>
9. Kaida K, Takahashi M, Åkerstedt T, et al. Validation of the Karolinska sleepiness scale against performance and EEG variables. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(7):1574-1581. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.011>
10. Putilov AA, Donskaya OG. Construction and validation of the EEG analogues of the Karolinska sleepiness scale based on the Karolinska drowsiness test. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(7):1346-1352. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.018>
11. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
12. Lapin BR, Bena JF, Walia HK, Moul DE. The Epworth Sleepiness Scale: Validation of One-Dimensional Factor Structure in a Large Clinical Sample. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(8):1293-1301. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7258>

13. Rosenberg R, Babson K, Menno D, et al. Test—retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. *Journal of Sleep Research*. 2022;31(2):45–49. <https://doi.org/10.1111/jsr.13476>
14. Omobomi O, Quan SF. A Requiem for the Clinical Use of the Epworth Sleepiness Scale. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):711–712. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7086>
15. Arnardóttir H, Þorsteinsson H, Karlsson K. Dynamics of Sleep—Wake Cyclicity at Night Across the Human Lifespan. *Frontiers in Neurology*. 2010;1(8):345–351.
16. Yoshino K, Inomoto S, Iyama A, Sakoda S. Dynamic sleep stage transition process analysis in patients with Parkinson’s disease having sleep apnea syndrome. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2021;25:100656. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2021.100656>
17. Ogilvie RD. The process of falling asleep. *Sleep Med Rev*. 2001;5(3):247–270. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0145>
18. Prerau MJ, Hartnack KE, Obregon-Henao G, et al. Tracking the Sleep Onset Process: An Empirical Model of Behavioral and Physiological Dynamics. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(10):e1003866. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003866>
19. Basner M, Moore TM, Nasrini J, Gur RC, Dinges DF. Response speed measurements on the psychomotor vigilance test: how precise is precise enough? *Sleep*. 2021;44(1):zsaa121. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa121>
20. Casagrande M, De Gennaro L, Violani C, et al. A finger-tapping task and a reaction time task as behavioral measures of the transition from wakefulness to sleep: which task interferes less with the sleep onset process. *Sleep*. 1997;20(4):301–312. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.4.301>
21. Дорохов В.Б. Альфа-веретена и К-комплекс — фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты. *Журн. Высш. Нервн. Деят.* 2003;53(4):502–511.
22. Dorokhov VB, Tkachenko ON, Ushakov VL, Chernorizov AM. Neuronal Correlates of Spontaneous Awakening and Recovery of Psychomotor Performance. In: Velichkovsky BM, Balaban PM, Ushakov VL, eds. *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics*. Advances in Intelligent Systems and Computing. Springer International Publishing; 2021;429–435. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-71637-0\\_49](https://doi.org/10.1007/978-3-030-71637-0_49)
23. Agnew Jr. HW, Webb WB, Williams RL. The First Night Effect: An Eeg Study of Sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263–266. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x>
24. Curcio G, Ferrara M, Piergianni A, et al. Paradoxes of the first-night effect: a quantitative analysis of antero-posterior EEG topography. *Clinical Neurophysiology*. 2004;115(5):1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.018>
25. Tamaki M, Bang JW, Watanabe T, Sasaki Y. Night Watch in One Brain Hemisphere during Sleep Associated with the First-Night Effect in Humans. *Curr Biol*. 2016;26(9):1190–1194. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.063>
26. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(5):365–376. <https://doi.org/10.1038/nrn3475>
27. Yu Z, Guindani M, Grieco SF, et al. Beyond t test and ANOVA: applications of mixed-effects models for more rigorous statistical analysis in neuroscience research. *Neuron*. 2022;110(1):21–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.10.030>
28. Wickham H, Averick M, Bryan J, et al. Welcome to the Tidyverse. *JOSS*. 2019;4(43):1686. <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
29. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67:1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01>

Поступила 08.03.2023  
 Received 08.03.2023  
 Принята к печати 16.03.2023  
 Accepted 16.03.2023

## Хроническое ограничение сна у крыс приводит к ослаблению компенсаторных реакций в ответ на острую депривацию сна

© М.А. ГУЗЕЕВ, Н.С. КУРМАЗОВ, И.В. ЕКИМОВА

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

### Резюме

**Цель исследования.** Выявить особенности в проявлении компенсаторных механизмов регуляции сна в ответ на острую депривацию сна после хронического недосыпания у крыс.

**Материал и методы.** У самцов крыс популяции Вистар (7—8 мес) хронический недостаток сна вызывался 5-дневным циклическим режимом ограничения сна: 3 ч депривации сна и 1 ч покоя непрерывно в течение суток. Шестичасовую острую тотальную депривацию сна проводили в начале светлого времени суток на 3-й день после ограничения сна. Полисомнографические данные регистрировали в течение суток до хронического ограничения сна, на 2-й день после хронического ограничения сна и после острой депривации сна. Контрольную группу хроническому ограничению сна не подвергали.

**Результаты.** У животных, подвергнутых хроническому ограничению сна, компенсаторное увеличение общего времени сна в ответ на острую депривацию было меньше, чем у контрольных животных. Компенсаторное увеличение времени медленноволнового сна (МВС) наблюдалось только в первые 6 ч после острой депривации сна, тогда как у контрольных животных период компенсации МВС продолжался 12 ч. Компенсаторное повышение медленноволновой активности (МВА) наблюдалось в обеих группах, но у животных, испытавших хроническое ограничение сна, амплитуда МВА после острой депривации была меньше, чем у контрольных животных. Компенсаторное возрастание продолжительности парадоксального сна (ПС) у животных, подвергнутых хроническому ограничению сна, наступало сразу после острой депривации и совпадало с компенсаторным увеличением МВС и МВА, тогда как в контрольных условиях эти процессы разнесены во времени.

**Заключение.** В целом можно резюмировать, что компенсаторные реакции сна в ответ на его острую депривацию (гомеостаз сна) оказываются ослаблены у животных, подвергнутых хроническому недосыпанию, так как сокращается время и амплитуда реакции.

**Ключевые слова:** хроническое ограничение сна, острая депривация сна, медленноволновая активность, гомеостаз сна, крыса.

### Информация об авторах:

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

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

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

Автор, ответственный за переписку: Гузев М.А. — e-mail: miguz85@mail.ru

### Как цитировать:

Гузев М.А., Курмазов Н.С., Екимова И.В. Хроническое ограничение сна у крыс приводит к ослаблению компенсаторных реакций в ответ на острую депривацию сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):35–42. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305235>

## Chronic sleep restriction in rats leads to a weakening of compensatory reactions in response to acute sleep deprivation

© М.А. GUZEEV, N.S. KURMAZOV, I.V. EKIMOVA

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, St Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To identify features in the compensatory mechanisms of sleep regulation in response to acute sleep deprivation after chronic sleep restriction in rats.

**Material and methods.** Male Wistar rats 7—8 months old underwent 5-day sleep restriction: 3 h of sleep deprivation and 1 h of sleep opportunity repeating throughout each day. Six-hour acute total sleep deprivation was performed at the beginning of daylight hours on the 3rd day after sleep restriction. Polysomnograms were recorded throughout the day before chronic sleep restriction, on the 2nd recovery day after chronic sleep restriction and after acute sleep deprivation. The control group was not subjected to chronic sleep restriction.

**Results.** The animals after chronic sleep restriction had the compensatory increase in total sleep time in response to acute sleep deprivation weaker than in control animals. Animals after sleep restriction had the compensatory increase in the time of slow-wave

sleep (SWS) only in the first 6 hours after acute sleep deprivation, whereas in control animals the period of compensation of SWS lasted 12 hours. A compensatory increase in slow-wave activity (SWA) was observed in both groups of animals, but in animals experiencing chronic sleep restriction the amplitude of SWA after acute sleep deprivation was less than in control animals. A compensatory increase in REM sleep in sleep restricted animals occurred immediately after acute sleep deprivation and coincides with a compensatory increase in SWS and SWA, whereas in control conditions these processes are spaced in time.

**Conclusion.** Compensatory reactions in response to acute sleep deprivation (sleep homeostasis) are weakened in animals subjected to chronic sleep restriction, as the reaction time and amplitude are reduced.

**Keywords:** chronic sleep restriction, acute sleep deprivation, slow wave activity, sleep homeostasis, rat.

#### Information about the authors:

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

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

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, Ekimova IV. Chronic sleep restriction in rats leads to a weakening of compensatory reactions in response to acute sleep deprivation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(5 вып 2):35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305235>

Хронический дефицит сна — крайне актуальная проблема современного общества. Нарушения сна в виде инсомнии сопутствуют различным неврологическим и психическим расстройствам, включая нейродегенеративные заболевания, депрессию, эпилепсию и др. [1, 2]. При этом все больше людей ведут малоспящий образ жизни в связи с особенностями рабочего графика, бессонницей или иными причинами. Придерживаясь такого образа жизни на постоянной основе, люди утрачивают работоспособность и подвергают себя повышенному риску развития сердечно-сосудистых, нервно-психических, метаболических и иммунных заболеваний [3, 4]. Несмотря на распространенность этих расстройств, механизмы, лежащие в основе взаимодействия между хроническим недосыпанием и его последствиями на физиологические функции, остаются малоизученными.

Сон регулируется двумя фундаментальными процессами — циркадным процессом, который вовлекается факторами окружающей среды, такими как свет или пища, и гомеостатическим процессом, который обеспечивает потребность во сне в ответ на предшествующее бодрствование, реализующееся увеличением продолжительности и/или глубины восстановительного сна и скорости его наступления [5]. Такая реакция призвана поддерживать гомеостаз сна и частично компенсирует потерянный сон. Общепринятой мерой глубины сна является амплитуда электроэнцефалографии (ЭЭГ) в дельта-диапазоне (0,5—4,5 Гц) или медленноволновая активность (МВА). В ответ на лишение сна уровень МВА повышается пропорционально времени потерянного сна [6]. У грызунов этот эффект наиболее заметен при кратковременном (6—16 ч) лишении сна [7]. Такую процедуру называют острой депривацией сна. При ограничении сна у грызунов до нескольких часов в сутки на протяжении 3—5 дней компенсаторная реакция медленноволнового сна (МВС) ослабевает со временем, что в первую очередь выражается в снижении МВА и уменьшении времени МВС [8—10], несмотря на продолжающийся недостаток сна. Компенсаторная реакция парадоксального сна (ПС), напротив, усиливается по ходу ограничения сна [11]. Такие изменения часто интерпретируют как нарушение гомеостатической регуляции МВС или адаптацию к дефициту сна [9, 10].

С целью проверки предположения о том, что хронический недостаток сна приводит к отставленному нарушению гомеостатической регуляции МВС, были проведены эксперименты по острому лишению сна грызунов [10, 12] и людей [13, 14] после периода хронического недосыпания, однако их результаты противоречивы.

В нашем предыдущем исследовании показано, что хроническое недосыпание у крыс в течение 5 дней вызывает ослабление МВА на протяжении 2 дней восстановительного периода [15].

Цель исследования — выявить особенности в проявлении компенсаторных механизмов регуляции сна в ответ на острую депривацию сна после хронического недосыпания у крыс.

## Материал и методы

Исследование проведено на 14 самцах крыс популяции Вистар в возрасте 7—8 мес и массой тела 370—420 г. До эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (ИЭФБ РАН) по 5 особей в клетке. Во время экспериментов животные содержались в одиночных клетках внутри экспериментальной камеры, изолированной от световых и звуковых раздражителей, при температуре  $23 \pm 1$  °C, фотопериоде 12:12 ч (10:00—22:00 — свет) и неограниченном доступе к воде и пище. Манипуляции с животными проводились в соответствии с этическими стандартами, утвержденными правовыми актами РФ, принципами Базельской декларации и рекомендациями, утвержденными биоэтическим комитетом по охране животных ИЭФБ РАН.

Регистрацию полисомнограмм (ПСГ) проводили в условиях свободного поведения животных в клетке с использованием телеметрического оборудования Dataquest A.R.T. System («DSI», США). Под общим наркозом (Золетил100, tiletamine hydrochloride and zolazepam, 70 мг/кг в/м; «Virbac Sante Animale», Франция) крысам подкожно вводили телеметрический модуль 4ЕТ («DSI», США) для регистрации ЭЭГ, электроокулограммы глазных мышц (ЭОГ),

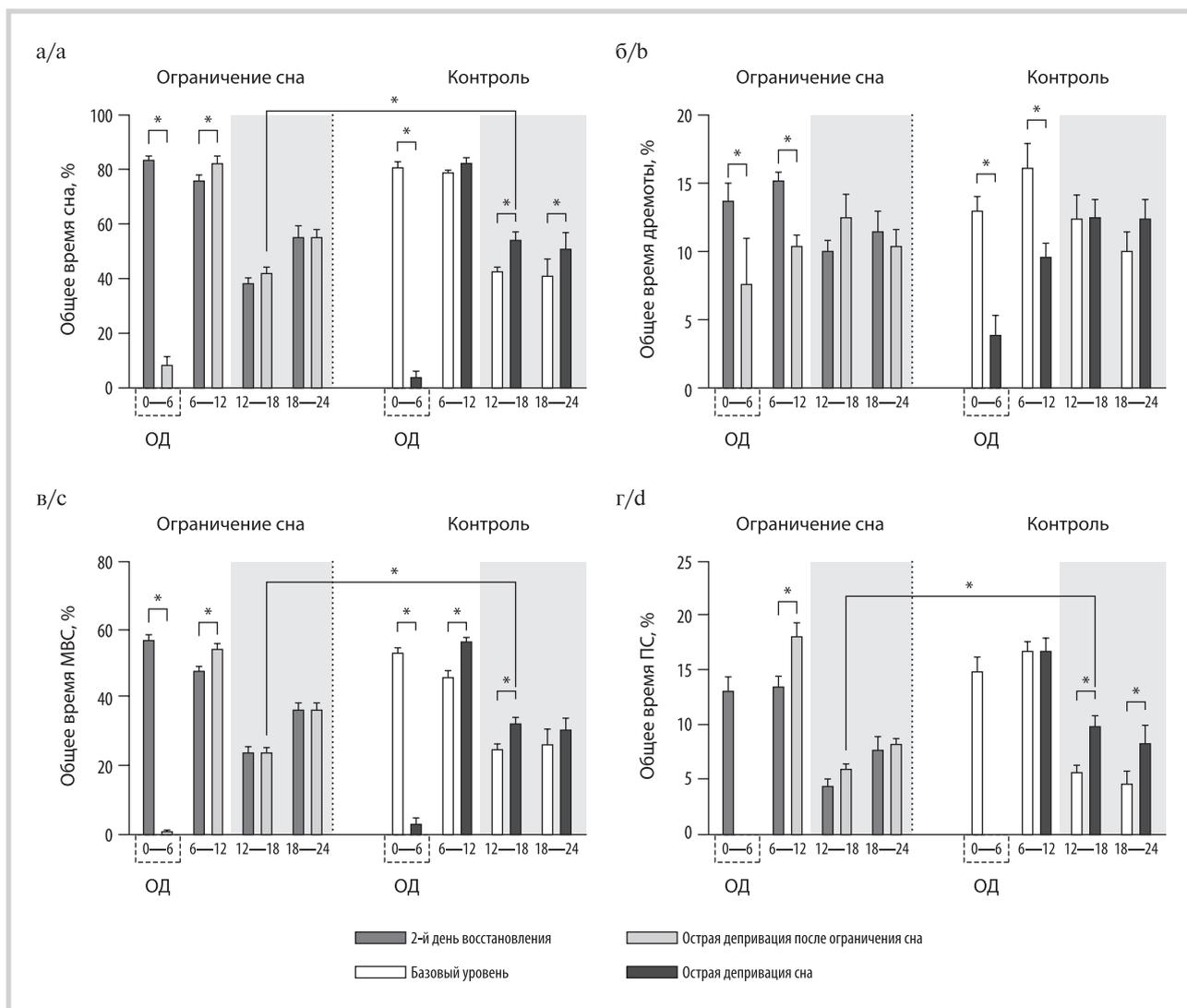


**Результаты**

Для оценки компенсаторной реакции в ответ на острое лишение сна нами проведена 6-часовая депривация сна в начале светлого времени суток. В контрольных условиях непосредственно в период депривации общее время оставшегося сна составило  $4,3 \pm 2,8\%$ . Причем большая часть этого времени приходилась на дремоту, тогда как время МВС в среднем составляло  $<1\%$ , а ПС отсутствовал (рис. 2, а). Компенсаторная реакция в течение 18 ч после острой депривации проявлялась в виде возросшей потребности во сне. Общее время сна за 18 ч после депривации увеличилось на  $16 \pm 4,2\%$  по сравнению с базовым уровнем ( $t$ -тест:  $t=4,5$ ;  $p<0,01$ ). В первые 6 ч после окончания депривации сна продолжительность дремо-

ты сократилась на 40% по сравнению с базовым уровнем ( $t$ -тест:  $t=5$ ;  $p<0,01$ ; рис. 2, б). Общее время МВС, напротив, в первые 6 ч после депривации возросло на 22% ( $t$ -тест:  $t=5,3$ ;  $p<0,01$ ; рис. 2, в) и сохранялось повышенным в начале темного времени суток. В отличие от МВС увеличение времени ПС происходило отставленно в темное время суток (рис. 2, г).

Для оценки последствий 5-дневного ограничения сна на цикл «бодрствование—сон» нами проведена регистрация ПСГ в течение 2-го дня восстановительного периода. В целом показатели общего времени состояний сна в этот период слабо отличались от базового уровня: лишь в начале светлого времени суток наблюдался небольшой прирост количества ПС ( $13,4 \pm 1,1\%$  по сравнению с  $11,3 \pm 0,8\%$  в базовом уровне,  $p<0,05$ ).



**Рис. 2.** Изменение архитектуры сна в ответ на острую депривацию в контроле и после хронического недосыпания у крыс. а — общее время всего сна; б — общее время дремоты; в — общее время МВС; г — общее время ПС. ОД — период 6-часовой депривации сна. Здесь и на рис. 3: значения на сером фоне соответствуют темному времени суток. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего. \* — достоверность отличий;  $p<0,05$ ; двухфакторный тест ANOVA; post-hoc Sidak’s test.

**Fig. 2.** Changes in sleep architecture in response to acute sleep deprivation in control and chronic sleep restriction conditions. а — total time of overall sleep; б — total time of drowsiness; в — total time of slow-wave sleep (MBC); г — total time of rapid eye movements sleep (ПС). ОД — the period of 6-hour sleep deprivation. Here and in fig. 3: the values on the gray background correspond to the dark phase. All values represent means  $\pm$  standard error of the mean. \* — statistical significance;  $p<0,05$ ; Two-way ANOVA; post-hoc Sidak’s test.

В группе крыс с ограничением сна 6-часовая депривация была проведена на 3-й день восстановления. Время сна непосредственно в период острой депривации составляло  $8,4 \pm 2,7\%$  и не отличалось от контрольной группы (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 1553; p < 0,01$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 1,8; p = 0,2$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 0,15; p = 0,7$ ; см. рис. 2, а). Как и в контрольной группе, большая часть этого времени приходилась на дремоту, а ПС отсутствовал. После окончания острой депривации сна в первые 6 ч светлого времени суток в группе крыс с хроническим недосыпанием, как и в контрольной группе, время дремоты сократилось на 35% (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 45,3; p < 0,01$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 0,004; p = 0,95$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 1,15; p = 0,3$ ; см. рис. 2, б). Время МВС увеличилось на 13% и не отличалось от контрольной группы (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 30; p < 0,01$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 0,04; p = 0,85$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 1,5; p = 0,24$ ; см. рис. 2, в). Однако отличительной особенностью было то, что в последующие 6 ч темного времени суток увеличение времени МВС уже отсутствовало (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 6,3; p = 0,03$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 9,1; p = 0,01$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 7; p = 0,02$ ; см. рис. 2, в). Это может указывать на более короткий период компенсаторного увеличения МВС после острой депривации у животных, испытывавших хроническое недосыпание. При анализе временных характеристик ПС нами обнаружено, что увеличение представленности ПС у животных, подвергнутых ограничению сна, наблюдалось в первые 6 ч после депривации сна и отсутствовало в последующие часы темного времени суток, тогда как в контрольной группе компенсаторное увеличение ПС наблюдалось только спустя 6 ч в темное время суток (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 18,4; p < 0,01$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 0,5; p = 0,5$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 20; p < 0,01$ , см. рис. 2, г). Такие различия свидетельствуют об изменении динамики

в компенсаторных реакциях ПС, вызванном последствиями хронического ограничения сна. Компенсаторное увеличение общего времени сна за 18 ч после острой депривации у животных, подвергнутых хроническому недосыпанию, было значительно меньше, чем у контрольных, и составило лишь  $5 \pm 1,4\%$  ( $t$ -тест:  $t = 2,5; p = 0,03$ ).

Несмотря на одинаковую потерю сна за время острой депривации, в целом можно сказать, что у животных, подвергавшихся хроническому ограничению сна, продолжительность компенсаторных процессов сократилась по сравнению с контрольной группой. Это может быть результатом адаптации животных к условиям постоянно повторяющегося недостатка сна.

Помимо времени сна, нами также регистрировался показатель МВА, т.е. спектральная мощность ЭЭГ в диапазоне 0,5—4,5 Гц в состоянии МВС, что позволяет оценивать глубину МВС. В контрольных условиях в светлую фазу суток уровень МВА в первые 6 ч после острой депривации сна повысился на 29% ( $t$ -тест:  $t = 13,8; p < 0,01$ ), в темное время суток изменений МВА не наблюдалось (рис. 3, а).

На 2-й день восстановительного периода после хронического ограничения сна уровень МВА в светлое время суток снизился на 6—7% по сравнению с базовым уровнем до ограничения сна (ANOVA, фактор ограничение сна:  $F(1, 6) = 3,25; p = 0,12$ ; фактор время суток:  $F(3, 18) = 23,1; p < 0,01$ ; взаимодействие факторов:  $F(3, 18) = 3,23; p = 0,04$ , рис. 3, б).

В ответ на острую депривацию сна на 3-й день после ограничения сна уровень МВА в первые 6 ч также повышался на 22% по сравнению с предыдущим днем, но это увеличение оказалось слабее, чем в контрольных условиях (ANOVA, фактор острой депривации сна:  $F(1, 12) = 267; p < 0,001$ ; фактор ограничение сна:  $F(1, 12) = 11,7; p = 0,005$ ; взаимодействие факторов:  $F(1, 12) = 6,8; p = 0,02$ , см. рис. 3, а). Так как более низкий уровень МВА в группе с ограничением сна может быть следствием как ослабленной компенсаторной реакции в ответ на острую депривацию, так и более низкого фонового уровня МВА, нами сделана попытка разделить

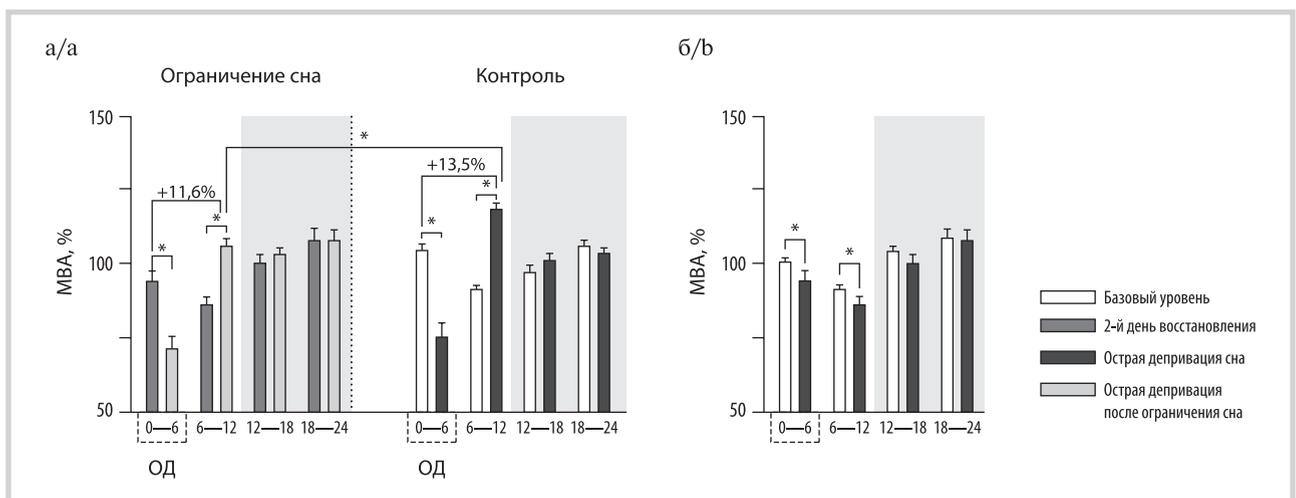


Рис. 3. Подавление медленноволновой активности (МВА) после хронического ограничения сна.

а — изменение МВА в течение суток с острой депривацией сна (ОД); б — изменение МВА между базовым уровнем до ограничения сна и 2-м днем восстановления после ограничения сна.

Fig. 3. Suppression of slow-wave activity (SWA) after chronic sleep restriction.

а — changes in SWA power under sleep deprivation condition (ОД); б — changes in SWA power between baseline day before the chronic sleep restriction and the 2-nd recovery day after the chronic sleep restriction.

эти два эффекта. В записи базового уровня наблюдается снижение МВА от начала к концу светлого времени суток. В контрольных условиях оно составляет  $14 \pm 2\%$ . Такое снижение МВА, по всей видимости, является результатом рассеивания МВА в течение неактивного времени суток из-за большого количества МВС с высоким уровнем МВА. На 2-й день после ограничения сна такое рассеивание было выражено слабее ( $8 \pm 1,1\%$ ;  $t$ -тест:  $t=2,7$ ;  $p=0,02$ ), скорее всего, из-за пониженного уровня МВА в начале светлого времени суток после хронического ограничения сна. Нами сопоставлен прирост МВА после острой депривации сна в начале светлого времени суток предыдущего дня, когда рассеивание МВА еще слабо выражено. Такой прирост МВА не различался между животными после ограничения сна ( $11,6 \pm 1,9\%$ ) и контрольными животными ( $13,5 \pm 1,5\%$ ), ( $t$ -тест:  $t=0,8$ ;  $p=0,44$ ; **рис. 3, а**). Таким образом, несмотря на то, что МВА после ограничения сна в ответ на острую депривацию оказывается ниже, чем в контрольных условиях, это снижение, скорее, вызвано снижением базового уровня после ограничения сна, нежели ослаблением реакции МВА в ответ на острую лишение сна.

## Обсуждение

Согласно данным нашего предыдущего исследования [15], основным последствием хронического ограничения сна у крыс является снижение МВА в светлое время суток, присутствующее до 2 дней после ограничения сна. Этот эффект был описан в работах других авторов [8, 9] и воспроизводился в настоящем исследовании. Предполагалось, что снижение МВА свидетельствует о нарушении гомеостатической регуляции МВС. Для проверки этого предположения нами проведена острая тотальная депривация сна на 3-й день после хронического ограничения сна и обнаружены признаки сохранения гомеостатической регуляции: увеличение МВА и общего времени МВС в первые 6 ч после депривации. И хотя прирост МВА после хронического ограничения сна был меньше, чем в контроле, эта разница оказалась пропорциональна более низкому уровню МВА в начале светлого времени суток накануне острой депривации сна. Такие изменения могут быть результатом не столько ослабления гомеостатической регуляции, сколько снижения базового уровня МВА на 2-й и 3-й дни после ограничения сна. Причиной такого снижения может быть как более низкая потребность в МВС, так и нарушение циркадианной регуляции МВС.

Более ранние эксперименты по острому лишению сна грызунов после хронического ограничения сна демонстрируют противоречивые результаты. Так, у мышей на 2-й день после 3 сут ограничения сна гомеостатическое увеличение МВА в ответ на 6-часовую депривацию сна отсутствовало, а через 2 нед оставалось сильно ослабленным [10], что может свидетельствовать о длительных последствиях для регуляции МВС, вызванных хроническим недосыпанием. В другом исследовании на крысах 6-часовую депривацию сна провели через 78 ч после 4 сут ограничения сна. Авторы не обнаружили различий реакции животных на острую депривацию сна до и после ограничения сна [12], несмотря на то, что на 3-й день после ограничения сна в светлое время суток у этих крыс наблюдалось снижение МВА. Стоит также отметить, что в данном исследовании острую депривацию сна проводи-

ли не в начале, а в конце светлого времени суток, таким образом, максимальный прирост МВА приходился на начало темного времени суток. А поскольку различий в фоновом уровне МВА в темное время суток не обнаружено ни в этом, ни в других исследованиях [9, 15], различия в уровне МВА в ответ на лишение сна в это время также могли отсутствовать. Другой причиной расхождения результатов этого исследования с нашими результатами мог быть меньший срок ограничения сна, а также большее время после него. В целом можно сказать, что наши результаты демонстрируют промежуточный эффект между двумя аналогичными исследованиями на грызунах.

В отличие от грызунов, при ограничении сна человека в течение 4–7 дней уровень МВА прогрессивно повышается [16, 17] или значительно не меняется во время ограничения сна, оставаясь стабильно повышенным по сравнению с контрольным уровнем [13, 14, 18], а после конца ограничения быстро возвращается к норме. Проведение острой депривации после ограничения сна приводит к повышению МВА в той же мере, что и в контрольных условиях [13, 14]. Таким образом, у людей в ответ на хроническое ограничение сна не наблюдается долговременных изменений в регуляции МВС, хотя нарушения когнитивных функций, вызванных острой депривацией, могут усиливаться [14].

Причиной различной реакции мышей, крыс и человека в ответ на хроническое ограничение сна может служить разница в общем уровне метаболизма их мозга [19]. Ряд исследований демонстрирует связь между характеристиками сна и уровнем метаболизма [20–22]. По сравнению с людьми у крыс и мышей выше скорость метаболизма, короче продолжительность жизни и короче цикл сна [23], из чего можно предположить, что эффекты, наблюдаемые у грызунов, будут наблюдаться у человека лишь при значительно большем объеме недостатка сна.

У грызунов при ограничении сна сроком 4–5 дней наблюдается повышение бета-ритма на ЭЭГ во время сна [9, 15]. У людей при той же длительности ограничения сна повышаются дельта и тета-ритм, однако бета-ритм не меняется [16, 17]. Но при хронической инсомнии, когда сон нарушен значительно дольше, бета-ритм во время сна у людей повышается [24, 25], как и у крыс в экспериментах с ограничением сна.

В данной работе нами отдельно проанализирована стадия дремоты, представляющая легкий поверхностный сон, аналогичный 1-й стадии сна у человека. Как и у людей [26], у крыс время этой стадии в первые часы после острой депривации сна сокращается (**рис. 2, б**), а время МВС (аналогично 3-й и 4-й стадиям у людей) увеличивается (**рис. 2, в**). В условиях после ограничения сна этот эффект также присутствует, что свидетельствует об относительной сохранности гомеостатической регуляции МВС. Тем не менее в контрольных условиях время МВС было повышено и в начале темного времени суток, тогда как после ограничения сна повышения уже не наблюдалось (**рис. 2, в**). Это не может быть связано с изменением МВА, так как различия в уровне МВА между группами в эти часы уже отсутствовали. Такой результат может указывать на относительную независимость в регуляции времени МВС и представленности МВА, что было показано и в других работах [27, 28]. Меньшее суммарное время отдачи МВС в ответ на острую депривацию после ограничения сна может быть следствием снижения общей потребности во сне в результате адаптации животных к условиям лишения сна.

Наиболее значимые различия в динамике компенсаторной реакции сна после острой депривации были связаны с фазой ПС. В контрольных условиях прирост ПС наблюдался не сразу, а отставленно в темное время суток (см. рис. 2, г). После ограничения сна прирост ПС, напротив, регистрировался только в первые 6 ч после депривации сна. На крысах было показано, что и фармакологическое стимулирование МВА [29], и повышение МВА в ответ на различные режимы депривации сна [7] могут подавлять ПС. Тогда можно предположить, что на динамику отдачи ПС влияет уровень МВА, который в нашей контрольной группе был выше, чем после ограничения сна. С другой стороны, в различных экспериментах на крысах наблюдается прогрессивное увеличение доли ПС от всего времени сна во время ограничения сна [9, 11, 15], и, хотя эти изменения возвращаются к базовому уровню уже через 1 сут после ограничения сна, в условиях повторного лишения сна они могут проявляться дольше. Помимо всего, данный эффект может также быть результатом адаптации к условиям ограничения сна.

Компенсаторное увеличение МВС и повышение уровня МВА в ответ на острую депривацию, скорее всего, являются защитным механизмом, предотвращающим негативные последствия продолжительного бодрствования для нервной системы, поскольку наблюдаются у большинства изученных животных. Можно предположить, что описанные здесь изменения негативно влияют на защиту организма от последствий острого лишения сна, так как в целом эти реакции ослабевают. Например, МВА во время МВС связывают с повышением интенсивности очистки мозга от продуктов метаболизма [30], тогда увеличение МВА после острой депривации может быть маркером более интенсивной работы этой системы, компенсирующей последствия продол-

жительного бодрствования. Вероятно, после хронического недостатка сна этот механизм работает менее эффективно. Изучение данных закономерностей может быть перспективным направлением исследований как с фундаментальной, так и прикладной точки зрения.

## Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что после хронического ограничения сна у крыс наблюдаются изменения в компенсаторных реакциях в ответ на 6-часовое лишение сна даже после 2 дней неограниченного сна. Компенсаторное увеличение МВА после острой депривации сна ослабевает пропорционально ее базовому уровню в светлое время суток. Сокращается время компенсаторного увеличения МВС до первых 6 ч после депривации сна. Компенсаторное увеличение ПС наступает сразу после депривации и совпадает по времени с увеличением времени МВС и МВА. В целом можно резюмировать, что компенсаторные реакции организма в ответ на острый недостаток сна оказываются ослаблены, так как сокращается время и амплитуда реакции. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, насколько данные изменения влияют на защитную функцию сна в ответ на острую депривацию сна.

*Работа выполнена в рамках государственного задания (№АААА-А18-118012290427-7) при финансовой поддержке Минобрнауки России.*

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- García-Aviles JE, Méndez-Hernández R, Guzmán-Ruiz MA, et al. Metabolic Disturbances Induced by Sleep Restriction as Potential Triggers for Alzheimer's Disease. *Front Integr Neurosci*. 2021;15:722523. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.722523>
- Novati A, Roman V, Cetin T, et al. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats. *Sleep*. 2008;31(11):1579-1585. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1579>
- 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/jcsm.26918>
- Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:93-107. Published 2013 Jul 22. <https://doi.org/10.2147/NSS.S31063>
- Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*. 1999;14(6):557-568. <https://doi.org/10.1177/074873099129000894>
- Vyazovskiy VV, Achermann P, Tobler I. Sleep homeostasis in the rat in the light and dark period. *Brain Res Bull*. 2007;74(1-3):37-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.05.001>
- Endo T, Schwierin B, Borbély AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: effect on the sleep EEG in the rat. *Psychiatry Res*. 1997;66(2-3):97-110. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(96\)03029-6](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(96)03029-6)
- 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>
- 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):1411-1425. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00678.2011>
- 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>
- Kim B, Kocsis B, Hwang E, et al. Differential modulation of global and local neural oscillations in REM sleep by homeostatic sleep regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(9):1727-1736. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615230114>
- Deurveilher S, Shewchuk SM, Semba K. Homeostatic sleep and body temperature responses to acute sleep deprivation are preserved following chronic sleep restriction in rats. *J Sleep Res*. 2021;30(5):e13348. <https://doi.org/10.1111/jsr.13348>
- Hennecke E, Lange D, Steenbergen F, et al. Adverse interaction effects of chronic and acute sleep deficits on spatial working memory but not on verbal working memory or declarative memory. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13225. <https://doi.org/10.1111/jsr.13225>
- Skorucak J, Arbon EL, Dijk DJ, Achermann P. Response to chronic sleep restriction, extension, and subsequent total sleep deprivation in humans: adaptation or preserved sleep homeostasis? *Sleep*. 2018;41(7):32-37. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy078>
- Гузев М.А., Курмазов Н.С., Симонова В.В. и др. Создание модели хронического недосыпания для трансляционных исследований. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4-2):6-13.

- Guzeev MA, Kurmazov NS, Simonova VV, et al. Modeling of chronic sleep restriction for translational studies. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(4-2):6-13. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.17116/jnevro20211214026>
16. Brunner DP, Dijk DJ, Borbély AA. Repeated partial sleep deprivation progressively changes in EEG during sleep and wakefulness. *Sleep*. 1993;16(2):100-113.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/16.2.100>
  17. 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>
  18. Van Dongen HP, 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 [published correction appears in *Sleep*. 2004;27(4):600]. *Sleep*. 2003;26(2):117-126.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
  19. Karbowski J. Global and regional brain metabolic scaling and its functional consequences. *BMC Biol*. 2007;5:18. Published 2007 May 9.  
<https://doi.org/10.1186/1741-7007-5-18>
  20. Elgar MA, Pagel MD, Harvey PH. Sleep in mammals. *Animal Behaviour*. 1988;36(5):1407-1419.  
[https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(88\)80211-2](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(88)80211-2)
  21. Porkka-Heiskanen T, Kalinchuk A, Alanko L, Urrila A, Stenberg D. Adenosine, energy metabolism, and sleep. *Scientific World Journal*. 2003;3:790-798. Published 2003 Aug 20.  
<https://doi.org/10.1100/tsw.2003.65>
  22. Schmidt MH. The energy allocation function of sleep: a unifying theory of sleep, torpor, and continuous wakefulness. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:122-153.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.001>
  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. Merica H, Blois R, Gaillard JM. Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci*. 1998;10(5):1826-1834.  
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1998.00189.x>
  25. 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>
  26. Maric A, Lustenberger C, Werth E, Baumann CR, Poryazova R, Huber R. Intraindividual Increase of Homeostatic Sleep Pressure Across Acute and Chronic Sleep Loss: A High-Density EEG Study. *Sleep*. 2017;40(9):30-38.  
<https://doi.org/10.1093/sleep/zsx122>
  27. 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. Published 2012 Jun 1.  
<https://doi.org/10.5665/sleep.1890>
  28. Stephenson R, Caron AM, Famina S. Behavioral sleep-wake homeostasis and EEG delta power are decoupled by chronic sleep restriction in the rat. *Sleep*. 2015;38(5):685-697. Published 2015 May 1.  
<https://doi.org/10.5665/sleep.4656>
  29. Benington JH, Kodali SK, Heller HC. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res*. 1995;692(1-2):79-85.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00590-m](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00590-m)
  30. Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377.  
<https://doi.org/10.1126/science.1241224>

Поступила 13.03.2023  
 Received 13.03.2023  
 Принята к печати 16.03.2023  
 Accepted 16.03.2023

## Инсомния в контексте аффективных расстройств

© В.Д. МЕНДЕЛЕВИЧ, Е.Г. МЕНДЕЛЕВИЧ

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

### Резюме

В статье проведен анализ современной литературы о связи инсомнии с аффективными расстройствами, в частности с депрессией и тревогой. Исследования показывают, что существует тесная связь между бессонницей, депрессией и тревогой, при этом инсомния считается фактором риска развития аффективных расстройств чаще, чем наоборот. Описывается так называемый инсомнический парадокс биполярного расстройства, суть которого заключается в том, что при маниакальных эпизодах частота инсомнических расстройств выше, чем при депрессивных. Приведены данные сетевого метаанализа, обнаружившего доказательную базу для применения множества препаратов, используемых для фармакологического лечения инсомнии у взрослых. Отмечается эффективность, научная обоснованность и удобство в приеме лекарственного препарата Валокордин-Доксиламин.

**Ключевые слова:** сон, инсомния, нарушения сна, депрессивные расстройства, тревожные расстройства, Валокордин-Доксиламин.

### Информация об авторах:

Менделевич В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Менделевич Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>

**Автор, ответственный за переписку:** Менделевич В.Д. — e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru)

### Как цитировать:

Менделевич В.Д., Менделевич Е.Г. Инсомния в контексте аффективных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):43–48. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305243>

## Insomnia in the context of affective disorders

© V.D. MENDELEVICH, E.G. MENDELEVICH

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

The article analyzes the current literature on the relationship of insomnia with affective disorders, in particular with depression and anxiety. Research shows that there is a strong multi-channel relationship between insomnia, depression, and anxiety, with insomnia being considered a risk factor for mood disorders more often than vice versa. The so-called insomnia paradox of bipolar disorder is described, the essence of which is that in manic episodes the frequency of insomnia is higher than in depressive episodes. The data of a network meta-analysis, which found an evidence base for the use of a variety of drugs used for the pharmacological treatment of insomnia in adults, are presented. Efficiency and convenience in taking the drug Valocordin-Doxylamine are noted.

**Keywords:** sleep, insomnia, sleep disorders, depressive disorders, anxiety disorders, Valocordin-Doxylamine.

### Information about the authors:

Mendelevich V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-8476-6083>

Mendelevich E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6829-7942>

**Corresponding author:** Mendelevich V.D. — e-mail: [mendelevich\\_vl@mail.ru](mailto:mendelevich_vl@mail.ru)

### To cite this article:

Mendelevich VD, Mendelevich EG. Insomnia in the context of affective disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):43–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305243>

Логика появления в Международной классификации болезней (МКБ-11) самостоятельного раздела «Расстройства цикла сон—бодрствование», исключение феноменов, связанных с нарушениями сна, как из психиатрической,

так и из неврологической глав были обусловлены стремлением «устранить устаревшее разделение между органическими и неорганическими расстройствами» [1]. В МКБ-10 расстройства сна неорганической природы (F51.0) входят

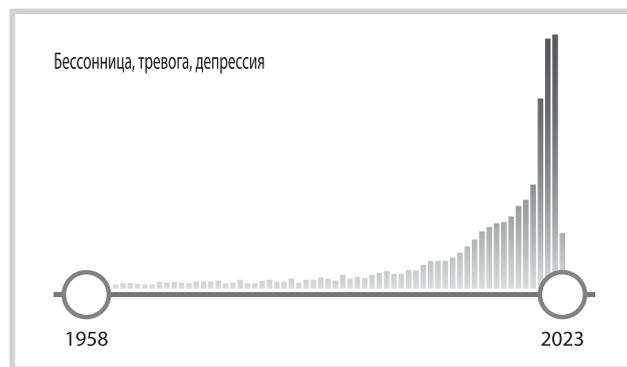
в раздел «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами». Констатируется, что «во многих случаях расстройство сна является одним из симптомов другого расстройства, психического или соматического. Даже если специфическое расстройство сна представляется клинически независимым, в его развитии принимают участие многие комбинирующиеся психические и физиологические факторы». Психиатрические взгляды на инсомнию в МКБ-10 придерживались позиции, что этот симптом носит вторичный по отношению к иной психопатологии характер. Другой позиции придерживаются специалисты из области неврологии. В соответствии с МКБ-10 инсомнические расстройства входят в раздел «Расстройства цикла сон—бодрствование» (G47.0), который психиатры обозначают «бессонница органического генеза». Следовательно, ни о какой вторичности и психопатологичности этих расстройств в неврологическом классе МКБ речи не идет. Возникает вопрос, чьей компетенцией является диагностика и терапия нарушений сна и на чьей стороне научная истина [2].

Для того чтобы это определить, необходимо опереться на общепринятые дефиниции. Психопатологическими синдромами обозначают «клиническое выражение различных видов психической патологии, включая невротические», а неврологическими синдромами называют «особую категорию расстройств, при которых наблюдаются нарушения в центральной и периферической нервной системе». К сожалению, приведенные дефиниции не позволяют однозначно отнести инсомнию к психопатологическим или неврологическим расстройствам. Психиатрический взгляд на проблему ориентирован на выявление частоты нарушений сна при психопатологических расстройствах. Парадокс ситуации заключается в том, что, несмотря на наличие диагноза нарушений сна в МКБ-10, статистики по его заболеваемости нет [3].

Большинство психиатров продолжают настаивать на том, что инсомния отражает латентное течение и инициальный период психического расстройства [4]. Наиболее часто инсомнию связывают с аффективной патологией, включающей расстройства депрессивного и тревожного спектров, указывая на наличие так называемого беспощадного цикла: инсомния—тревога—депрессия [5]. В связи с этим для оказания эффективной терапевтической помощи необходимо иметь представление о том, что первично — инсомния или тревога и депрессия, может ли инсомния возникать вне аффективного (эмоционального) контекста и могут ли выявляться депрессия и тревога, но не быть инсомнии?

За последние годы отмечается тенденция более глубокого изучения взаимосвязей инсомнии, тревоги и депрессии, что видно на основании факта существенного увеличения количества научных публикаций в PubMed, посвященных данной тематике [6] (см. рисунок).

Библиометрический анализ 100 наиболее цитируемых научных работ, посвященных инсомническим расстройствам [7], показал, что упоминание депрессии и тревоги в контексте инсомнии занимает второе место по частоте встречаемости. Корреляционный анализ ключевых слов, использованных авторами статей, показал, что наиболее часто инсомния изучалась в связи с психическими расстройствами в целом и с депрессией или большой депрессией в частности. При этом инсомния в ракурсе связи с тревогой или стрессом изучалась несколько реже. Данный библиометрический факт позволяет предположить, что ис-



Динамика количества публикаций, посвященных инсомнии, тревоге и депрессии, по данным PubMed.

The trend of the number of publications on insomnia, anxiety, and depression according to PubMed.

следователи находят более значимыми связи расстройств сна с депрессией, чем с тревогой.

Исследования показывают, что существует тесная многоканальная связь между бессонницей, депрессией и тревогой [8—21], при этом инсомния считается фактором риска развития аффективных расстройств чаще, чем наоборот [22]. Вероятность появления клинически значимых депрессии и тревоги в результате бессонницы соответственно в 9,82 и в 17,35 раза выше по сравнению с теми, у кого не обнаруживается инсомнии [23].

С другой стороны, тревога и депрессия считаются факторами риска бессонницы [24]. По данным разных авторов, распространенность инсомнии при депрессии колеблется от 65 до 90%, при тревожном расстройстве превышает 50%, при СДВГ — 25—50%, при шизофрении — 30—80%, при невротических расстройствах составляет 65—100% [25]. Данной тематике посвящено множество научных исследований, результаты которых не всегда однозначны. По данным С-М. Oh и соавт. [26], 47,6% лиц с инсомнией имеют высокий риск коморбидности с тревогой и депрессией, при этом пациенты с бессонницей в 9,8 раза более склонны к тревоге, чем без бессонницы, и у них в 19,7 раза выше вероятность развития депрессии. А. Грегори и соавт. [27] обнаружили, что инсомнические расстройства, возникающие в детстве, достоверно коррелируют с появлением тревожных, но не депрессивных расстройств в молодости. По мнению М. Johansson и соавт. [28], случайная бессонница значительно чаще связана с повышенным риском развития новых случаев как тревоги ( $OR=0,32, p<0,05$ ), так и депрессии ( $OR=0,43, p<0,05$ ). Кроме этого, случайная бессонница значимо связана с повышенным риском сохранения депрессии через 6 мес ( $OR=0,30, p<0,05$ ), но не с тревогой. Систематический обзор лонгитюдных исследований [8] показал, что бессонница и качество сна двунаправленно связаны с тревогой и депрессией. Проблемы со сном в детстве в значительной степени предсказывали более высокие уровни депрессии и тревоги во взрослом возрасте, но не наоборот. Была обнаружена односторонняя связь, когда тревога являлась прогностическим фактором развития чрезмерной дневной сонливости, но чрезмерная дневная сонливость не была связана с депрессией.

С точки зрения биологических механизмов нарушения регуляции выработки серотонина, дофамина (DA), окситоцина (OXT) и генетические факторы могут быть

связаны с развитием и поддержанием бессонницы и расстройств настроения [29], в то время как поведение и мысли в свою очередь могут влиять на метаболизм серотонина, DA и ОХТ [30]. Кроме того, было показано, что нарушения сна изменяют функцию нейронов в различных отделах головного мозга, включая миндалевидное тело, стриатум, переднюю поясную и префронтальную кору [31], которые играют ключевую роль в регуляции аффективной системы [32]. Появляется все больше доказательств, что бессонница нарушает функции мозга, связанные с системой вознаграждения [33, 34], и что дисфункция системы вознаграждения ассоциирована с различными психическими расстройствами [35], включая депрессию и биполярное расстройство [33, 34, 36].

В литературе последних десятилетий делается акцент на так называемом инсомническом парадоксе биполярного расстройства (БР) [37], суть которого заключается в том, что при маниакальных эпизодах БР частота инсомнических расстройств выше, чем при депрессивных (чаще, чем в 90% случаев, и от 65 до 90% соответственно). При этом в рамках депрессивных эпизодов у 80% пациентов, наряду с инсомнией, обнаруживается гиперсомния. В статье «Нарушения сна при биполярном расстройстве: больше, чем просто бессонница» [38] авторы также обращают внимание на феномен гиперсомнии с акцентом на то, что для расстройств сна при БР характерно ундулирующее течение. Инсомнический парадокс регистрирует то, что инверсные аффективные нарушения (депрессия/мания) способны приводить к сходным инсомническим расстройствам. По мнению A. Balleisio и соавт. [39], бессонница считается лонгитюдным предшественником психозов и «психоподобных переживаний» (субклинических форм психоза) вне зависимости от того, обнаруживается ли у пациента мания или депрессия. Авторы статьи «Уязвимость к биполярному расстройству связана со сном и сонливостью» [40] обнаружили убедительные доказательства, что более высокие баллы по маниакальной субшкале теста личностных особенностей связаны с большей внутриндивидуальной вариабельностью сна, более беспокойным сном и большей дневной сонливостью. Факторный анализ показал, что основные признаки гипомании были специфично связаны с самооценкой сна, и что нарушения сна надо рассматривать как предрасполагающий фактор для развития БР.

Сетевой анализ взаимосвязей инсомнии, депрессии и тревоги, проведенный на основании психометрических данных и с использованием значения Шепли для определения относительной важности каждого симптома в прогнозировании функционирования (т.е. психологического благополучия, психосоциального функционирования и ухудшения физического здоровья) [41], показал отчетливую корреляцию между отдельными кластерами изучавшихся симптомов. Авторами были выделены следующие кластеры: трудности с поддержанием сна (ночные и ранние утренние пробуждения), сон—питание—энергичность (некачественный сон, сниженная энергичность, нарушения пищевого поведения), депрессивный аффект (ангедония, бессмысленность существования, чувство вины), психомоторные нарушения (проблемы со способностью к расслаблению, беспокойство, раздражительность, нарушения концентрации внимания, психомоторная ажитация), тревога (нервозность, неконтролируемое беспокойство, тревожные ожидания).

В качестве ключевого фактора (bridging factor), связывающего феномены из разных кластеров, был выделен фактор «способность к расслаблению», имевший сильные связи с такими клиническими параметрами, как ангедония, нервозность, чрезмерное беспокойство, раздражительность, проблемы с концентрацией внимания и низкой энергичностью.

С точки зрения авторов, связи симптомов бессонницы, депрессии и тревоги располагаются по трансдиагностическим параметрам, т.е. важен не столько сам факт наличия депрессии или тревоги, сколько обнаружение отдельных их симптомов. Именно поэтому в настоящее время нозоцентрический подход в оценке взаимосвязей аффективных расстройств с инсомнией заменяется симптомо- и феноменноцентрическим подходом. В связи с этим выявление корреляционных связей между отдельными кластерами симптомов признается наиболее обоснованным.

Одним из таких значимых кластеров является аспект удовлетворенности качеством и количеством собственного сна [42—45], названный отдельной формой ангедонии — сомнической, в дополнение к традиционным представлениям об ангедонии, которые включают понятия физической, социальной и интеллектуально-эстетической форм. Физическая ангедония подразумевает снижение или утрату позитивного восприятия и привлекательности стимулов, связанных с органами чувств (звуками, цветом, вкусом, запахом, тактильными ощущениями), с отсутствием приятного ощущения «мышечной радости» и расслабленности. Социальная ангедония включает снижение или отсутствие переживания удовольствия и радости от общения, от положительной оценки личности окружающими, привлекательности материальных стимулов, карьерного роста. Интеллектуально-эстетическая ангедония характеризуется утратой привлекательности любимых видов искусства, увлечений, а также утратой потребности в познании.

В этом ряду особое место занимает ангедония, связанная с процессом сна [46]. Данная форма не отнесена ни к одной из разновидностей ангедонии, несмотря на то, что в клинической картине присутствуют неотъемлемые для данного феномена критерии — снижение и утрата удовольствия. Возможно, это связано с тем, что под ангедонией понимается процесс утраты или снижения удовольствия в случаях, когда объективно это удовольствие можно и должно испытывать. В классических случаях ангедонии — это невозможность испытывать положительные эмоции от фактически положительных стимулов. В случае же с удовольствием от количества и качества сна мы имеем дело с крайне субъективным феноменом. Невозможно доказать или опровергнуть, какие именно длительность и глубина сна являются желанными и приятными. Вероятно, поэтому сомническая форма ангедонии и не выделена, а феномен «неудовлетворительность продолжительностью и качеством сна» отнесен по МКБ-10 к расстройствам в рубрике «Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами» в разделе расстройств сна неорганической этиологии (F51).

Одной из наиболее дискуссионных остается проблема выбора методов терапии инсомнии [47—49]. С точки зрения группы международных экспертов [50], существующие методы лечения не всегда основаны на доказательствах, и когда бессонница сочетается с тревогой или депрессией, лечение часто направлено на купирование коморбидного состояния с ожиданием того, что улучшение состояния

психического здоровья распространится на симптомы сна. Экспертная группа из 7 членов провела клиническую оценку данных литературы по лечению инсомнии при наличии сопутствующей тревоги или депрессии и электронный общенациональный опрос практикующих американских психиатров и врачей, занимающихся терапией инсомнии (508 экспертов). Результаты опроса показали, что >40% врачей согласны «хотя бы частично» с тем, что лечение сопутствующей бессонницы должно быть сосредоточено исключительно на терапии психического состояния. При этом 100% представителей экспертной группы не согласились с данным утверждением. Авторами исследования сделан вывод, что существует значительный разрыв между современной клинической практикой и рекомендациями, основанными на фактических данных, и необходимо больше осведомленности, чтобы лечить бессонницу отдельно от сопутствующей тревоги и депрессии.

В настоящее время клинические рекомендации по терапии инсомнии для психиатров и неврологов различаются кардинально. Так, согласно клиническим рекомендациям по лечению расстройств сна неорганической этиологии (F51), разработанным в Институте психиатрии Минздрава России [51], основными препаратами для терапии признаны психофармакологические средства: транквилизаторы, включая бензодиазепиновые, препараты циклопирролонового ряда, доксиламин, имидазопиридиновой группы, гидроксизин, антидепрессанты, барбитураты, нейролептики. Рекомендации неврологов по лечению расстройства цикла сон—бодрствование (G47) [52] не содержат указаний на необходимость использования нейролептиков и антидепрессантов, делая упор на иные лекарственные препараты: Z-препараты, бензодиазепины, мелатонин, доксиламин, метаквалон. В европейских рекомендациях по терапии инсомнии перечислены те же группы препаратов и отмечается эффективность когнитивно-поведенческой терапии [53].

По мнению ряда психиатров [54], при терапии диссомнических расстройств с применением антидепрессантов возникает необходимость вычленения собственно гипнотического эффекта из суммы дополнительных свойств антидепрессанта и появляется необходимость ориентироваться на возможность регулирования силы гипнотического действия, а иногда и полного исключения этого свойства из общего спектра действия, селективность гипнотического эффекта, которая в ряде случаев не должна сопровождаться общим седативным действием, равно как и явлением поведенческой токсичности. Однако, по мнению большинства исследователей, наиболее оправданно использование комбинированной терапии с предпочтительным выбором препаратов высокоселективного действия: снотворного препарата из группы Z-гипнотиков и антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [55, 56].

Б.А. Воель и соавт. [57] отметили, что в настоящее время терапией первого выбора в курации инсомнии считаются Z-гипнотики и в меньшей степени производные

бензодиазепина. Однако они не лишены ряда недостатков, которые накладывают серьезные ограничения на их использование. В первую очередь речь идет о риске развития зависимости и постепенном нарастании толерантности к снотворному действию перечисленных препаратов [58].

Доксиламин является высокопотентным блокатором H<sub>1</sub>-рецепторов, оказывающим также незначительное M-холиноблокирующее действие в ЦНС. Подобный профиль рецепторного взаимодействия объясняет выраженный снотворный эффект, реализующийся за счет одновременной блокады гистаминергической и холинергической систем головного мозга [59]. В ряде исследований была показана эффективность и безопасность доксиламина при лечении бессонницы [60]. Так, в выборке 22 пациентов с инсомнией было показано, что доксиламин обладает выраженными снотворными свойствами в дозах 25 и 50 мг, превосходя плацебо [61]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 338 пациентов при сравнении выраженности снотворного эффекта и безопасности доксиламина и золпидема отмечено, что эффективность и переносимость препаратов были сопоставимыми, а побочные эффекты в группе пациентов, принимавших доксиламин, встречались несколько реже [62].

Одна из удобных и современных форм доксиламина — лекарственный препарат Валокордин-Доксиламин («Кревель Мойзельбах ГмбХ», Германия). В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината. Валокордин-Доксиламин обладает хорошей биодоступностью. Доксиламин быстро и практически полностью всасывается после перорального применения. Оказывает снотворное, седативное, антигистаминное и m-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя его фазы. Действие начинается в течение 30 мин после приема. Препарат следует принимать по 22—44 капли за полчаса до отхода ко сну. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках [63].

Проведенный в 2022 г. на основании изучения 170 рандомизированных клинических исследований с участием 47 950 участников сетевой метаанализ позволил обнаружить доказательную базу для применения большого количества препаратов, используемых для фармакологического лечения инсомнии у взрослых [64]. Авторы специально указали на то, что «все утверждения, сравнивающие достоинства одного препарата, имеют ограниченные доказательства», подчеркивая, что с клинической точки зрения важно учитывать, что немедикаментозные методы лечения бессонницы должны быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии, поскольку поддерживаются доказательствами высокого качества.

*Статья подготовлена при поддержке компании «Кревель Мойзельбах ГмбХ» (Германия).*

*The article was supported by «Krewel Meuselbach GmbH» (Germany).*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Руководство по внедрению или переходу на МКБ-11*. ВОЗ. 2019. ICD-11 Implementation or Transition Guide WHO. 2019. (In Russ.). [https://icd.who.int/ru/docs/192190\\_ICD-11\\_Implementation\\_or\\_Transition\\_Guide-ru.pdf](https://icd.who.int/ru/docs/192190_ICD-11_Implementation_or_Transition_Guide-ru.pdf)
2. Winokur A. The Relationship Between Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: Introduction and Overview. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(4):603-614.
3. Менделевич В.Д. Диссомнические (инсомнические) расстройства: психоневрологическая дилемма в диагностике и терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11-2):18-23. Mendelevich VD. Sleep disorders (insomnia) as a psychoneurological dilemma in the diagnosis and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(11-2):18-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611218-23>
4. Тювина Н.А., Шукин Е.П., Изотова Е.А. Расстройства сна при психических заболеваниях и их коррекция. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):105-111. Tyuvina NA, Shchukina EP, Izotova EA. Sleep disorders in mental diseases and their correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(1):105-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-372>
5. Jerath R, Beveridge C, Barnes VA. Self-Regulation of Breathing as an Adjunctive Treatment of Insomnia. *Front Psychiatry*. 2019;9:780. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00780>
6. *Insomnia, anxiety, depression*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=insomnia%20anxiety%20depression&sort=date&page=19>
7. Wan Q, Liu K, Wang X, et al. The top 100 most cited papers in insomnia: A bibliometric analysis. *Front Psychiatry*. 2023;13:1040807. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040807>
8. Alvaro P, Roberts R, Harris JKA. Systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression. *Sleep*. 2013;36:1059-1068. <https://doi.org/10.5665/sleep.2810>
9. Dopheide JA. Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. *Am J Manag Care*. 2020;26(4):76-84. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769>
10. Borges C, Ellis JG, Marques DR. The Role of Sleep Effort as a Mediator Between Anxiety and Depression. *Psychological Reports*. 2023;1-20. <https://doi.org/10.1177/00332941221149181>
11. Wu TT, Zou YL, Xu KD, et al. Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies. *Public Health*. 2023;215:66-74. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.11.021>
12. Poon Shi-Hui, Quek Shin-Yi, Lee TS. Insomnia Disorders: Nosology and Classification Past, Present, and Future. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2021;33(3):194-200. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20080206>
13. Jerath R, Beveridge C. Harnessing the Spatial Foundation of Mind in Breaking Vicious Cycles in Anxiety, Insomnia, and Depression: The Future of Virtual Reality Therapy Applications. *Front Psychiatry*. 2021;12:645289. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.645289>
14. Yang M, Yang J, Gong M, et al. Effects of Tai Chi on Sleep Quality as Well as Depression and Anxiety in Insomnia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:3074. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043074>
15. Cirrincione L, Plescia F, Malta G, et al. Evaluation of Correlation between Sleep and Psychiatric Disorders in a Population of Night Shift Workers: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:3756. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043756>
16. Cha EJ, Jeon HJ, Chung S. Central Symptoms of Insomnia in Relation to Depression and COVID-19 Anxiety in General Population: A Network Analysis. *J Clin Med*. 2022;11:3416. <https://doi.org/10.3390/jcm11123416>
17. Riemann D, Johann AF, Henry AL, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *J Sleep Res*. 2022;31:e13604. <https://doi.org/10.1111/jsr.13604>
18. Mohammad J Hala A, Khwailah N, Abdul-Razzak KK. Insomnia is not Associated with Vitamin D Deficiency but is Associated with Abnormal Anxiety and Depression Scores in University Students from Jordan. *SL Nutrition and Metabolism*. 2022;4(1):127.
19. Salfi F, Amicucci G, Ferrara M, et al. The role of insomnia in the vulnerability to depressive and anxiety symptoms in atopic dermatitis adult patients. *Archives of Dermatological Research*. 2023;2:1-10. <https://doi.org/10.1007/s00403-023-02538-0>
20. Barbotin B, Hoertel N, Olfson M, et al. Sleep Complaints Among Adults With Major Depressive Episode Are Associated With Increased Risk of Incident Psychiatric Disorders: Results From a Population-Based 3-Year Prospective Study. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2022;84(1):21m14236. <https://doi.org/10.4088/jcp.21m14236>
21. Duncan W, Zarate C. Ketamine, sleep and depression: current status and new questions. *Curr Psychiatry Rep*. 2013;15(9):107-111.
22. Taylor D, Lichstein K, Durrence H. Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med*. 2003;1:227. [https://doi.org/10.1207/S15402010BSM0104\\_5](https://doi.org/10.1207/S15402010BSM0104_5)
23. Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*. 2005;28:1457-1464. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.11.1457>
24. Sforza M, Galbiati A, Zucconi M, et al. Depressive and stress symptoms in insomnia patients predict group cognitive-behavioral therapy for insomnia long-term effectiveness: a data-driven analysis. *J Affect Disord*. 2021;289:117-124. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.021>
25. Krystal AD. Sleep and Psychiatric Disorders: Future Directions. *Psychiatric Clinics of North America*. 2006;29(4):1115-1130.
26. Oh C-M, Kim HY, Na HK, et al. The Effect of Anxiety and Depression on Sleep Quality of Individuals With High Risk for Insomnia: A Population-Based Study. *Front Neurol*. 2019;10:849. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00849>
27. Gregory AM, Caspi A, Eley TC, et al. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J Abnorm Child Psychol*. 2005;33(2):157-163. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-1824-0>
28. Johansson M, Jansson-Fröjmark M, Norell-Clarke A, Linton SJ. Changes in insomnia as a risk factor for the incidence and persistence of anxiety and depression: a longitudinal community study. *Sleep Science and Practice*. 2021;5:5. <https://doi.org/10.1186/s41606-020-00053-z>
29. Esposito E, Di Matteo V, Di Giovanni G. Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Prog Brain Res*. 2008;172:3-6. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00901-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00901-1)
30. Hamann C, Bankmann J, Mora Maza H, et al. Social fear affects limbic system neuronal activity and gene expression. *Int J Mol Sci*. 2022;23:8228. <https://doi.org/10.3390/ijms23158228>
31. Blake M, Trinder J, Allen N. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: implications for behavioral sleep interventions. *Clin Psychol Rev*. 2018;63:25-40. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.006>
32. Sabbah S, Worden MS, Laniado DD, et al. Luxotonic signals in human prefrontal cortex as a possible substrate for effects of light on mood and cognition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022;119:e2118192119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118192119>
33. Liverant G, Arditte Hall K, Wieman S, et al. Associations between insomnia and reward learning in clinical depression. *Psychol Med*. 2021;26:1-10. <https://doi.org/10.1017/S003329172100026X>
34. Wieman ST, Hall KA, MacDonald HZ, et al. Relationships among sleep disturbance, reward system functioning, anhedonia, and depressive symptoms. *Behav Ther*. 2022;53:105-118. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2021.06.006>
35. Schiller CE, Walsh E, Eisenlohr-Moul TA, et al. Effects of gonadal steroids on apathy circuitry function and anhedonia in women with a history of postpartum depression. *J Affect Disord*. 2022;314:176-184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.06.078>
36. Kirschner M, Cathomas F, Manoliu A, et al. Shared and dissociable features of apathy and reward system dysfunction in bipolar I disorder and schizophrenia. *Psychol Med*. 2020;50:936-947. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000801>
37. Aiken Ch. New Directions for Insomnia and Bipolar Disorder. *Psychiatric Times*. 2022;39(2):11-12. <https://www.psychiatristimes.com/view/new-directions-for-insomnia-and-bipolar-disorder>

38. Steinar MK, Scott J, Lagerberg TV, et al. Sleep problems in bipolar disorders: more than just insomnia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2016;133(5):368-377. <https://doi.org/10.1111/acps.12523>
39. Ballelio A, Musetti A, Zagaria A, et al. Depression and mania symptoms mediate the relationship between insomnia and psychotic-like experiences in the general population. *Sleep Epidemiology*. 2022;100019. <https://doi.org/10.1016/j.sleepe.2021.100019>
40. Hensch T, Wozniak D, Spada J, et al. Vulnerability to bipolar disorder is linked to sleep and sleepiness. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):294. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0632-1>
41. Bard HA, O'Driscoll C, Miller ChB, et al. Insomnia, depression, and anxiety symptoms interact and individually impact functioning: A network and relative importance analysis in the context of insomnia. *Sleep Medicine*. 2023;101:505-514. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.12.005>
42. Araújo T, Jarrin DC, Leanza Y, et al. Qualitative studies of insomnia: Current state of knowledge in the field. *Sleep Med Rev*. 2016;14:1087-0792.
43. Bei B, Wiley JF, Trinder J, et al. Beyond the mean: A systematic review on the correlates of daily intraindividual variability of sleep/wake patterns. *Sleep Med Rev*. 2016;28:108-124.
44. Ohayon MM. Epidemiology of circadian rhythm disorders in depression. *Medicographia*. 2007;29:10-16.
45. Paunio T, Korhonen T, Hublin Ch, et al. Longitudinal study on poor sleep and life dissatisfaction in a nationwide cohort of twins. *American Journal of Epidemiology*. 2008;169(2):206-213.
46. Менделевич В.Д. Сомническая ангедония: неудовлетворенность сном как психосоматическая проблема. *Архивъ внутренней медицины*. 2016;1:108-112.  
Mendelevich VD. Somnic (sleep) anhedonia: dissatisfaction with the sleep as psychosomatic problem. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2016;1:108-112. (In Russ.).
47. Abbott SM, Zee PC. Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder. *Sleep Med Clin*. 2015;10(4):517-522.
48. Sirdifield C, Chipchase SY, Owen S, et al. A Systematic Review and Meta-Synthesis of Patients' Experiences and Perceptions of Seeking and Using Benzodiazepines and Z-Drugs: Towards Safer Prescribing. *Patient*. 2017;10(1):1-15.
49. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, et al. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;3:1-10.
50. Morin ChM, Bertisch SM, Pelayo R, et al. What Should Be the Focus of Treatment When Insomnia Disorder Is Comorbid with Depression or Anxiety Disorder? *J Clin Med*. 2023;12(5):1975. <https://doi.org/10.3390/jcm12051975>
51. *Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств: клиническое руководство*. Под ред. Краснова В.Н., Гуровича И.Я. М. 1999;150.  
*Models for diagnosis and treatment of mental and behavioral disorders: clinical guidelines*. Edited by Krasnov V.N., Gurovich I.Ya. M. 1999;150. (In Russ.).
52. Левин Я.И. Сон. Стресс. Инсомния. *Лечащий врач*. 2007;5:23-27.  
Levin YaI. Sleep. Stress. Insomnia. *Lechaschy Vrach*. 2007;5:23-27. (In Russ.).
53. Riemann D, Baglioni Ch, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
54. Ястребова В.В., Александровский Ю.А. Особенности действия гипнотиков третьего поколения при терапии нарушений сна у больных с невротическими расстройствами. *Российский психиатрический журнал*. 2011;1:69-77.  
Yastrebova VV, Aleksandrovsky Yu.A. Features of the third generation of hypnotics in the treatment of sleep disorders in patients with neurotic disorders. *Russian Psychiatric Journal*. 2011;1:69-77. (In Russ.).
55. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии. *РМЖ*. 2016;7:448-452.  
Poluektov MG, Pchelina PV. Modern understanding of the development mechanisms and chronic insomnia treatment methods. *RMG*. 2016;7:448-452. (In Russ.).
56. Сtryгин К.Н., Полуэктов М.Г., Левин Я.И. Формы инсомнии и возможности ее медикаментозного лечения. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012;3:38-42.  
Strygin KN, Poluektov MG, Levin YaI. Forms of insomnia and the possibility of its drug treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Nevrologia i psichiatria*. 2012;3:38-42. (In Russ.).
57. Волець Б.А., Петелин Д.С., Полуэктов М.Г. Современные представления об инсомнии при психических расстройствах (клинические аспекты). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4-2):63-68.  
Volel BA, Petelin DS, Poluektov MG. Modern concepts about insomnia in mental disorders: clinical aspects (literature review). *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 vyp 2):63-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904263>
58. Менделевич В.Д. Проблема аддиктофобии в современной психиатрии (бензодиазепины и другие психофармакологические средства). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(1-2):75-81.  
Mendelevich VD. Addictophobia in modern psychiatry (benzodiazepines and other psychopharmacological drugs). *Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(1-2):75-81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191275>
59. Balogh A. Drug for the treatment of sleep disorders-review. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2001;95(1):11-16.
60. Пизова Н.В. Бессонница: определение, распространенность, риски для здоровья и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2023;17(3):85-93.  
Pizova NV. Insomnia: definition, prevalence, health risks and therapy approaches. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):85-93. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/ms2023-034>
61. Романов Д.В., Юзбашян П.Г. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(21):267-273.  
Romanov DV, Iuzbashian PG. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):267-273. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>
62. Левин Я.И. Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. *РМЖ*. 2006;9:704.  
Levin YaI. Doxylamine (Donormil) in the treatment of insomnia. *RMJ*. 2006;9:704. (In Russ.). [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin\\_Donormil\\_v\\_lechenii\\_insomnii](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lechenii_insomnii)
63. Справочник лекарственных средств. Medicines Compendium. (In Russ.). [https://www.vidal.ru/drugs/valocor-din-doxylamine\\_29611](https://www.vidal.ru/drugs/valocor-din-doxylamine_29611)
64. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022;400:170-184. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9)

Поступила 17.04.2023

Received 17.04.2023

Принята к печати 17.04.2023

Accepted 17.04.2023

## Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов

© М.Г. ПОЛУЭКТОВ<sup>1</sup>, Е.С. АКАРАЧКОВА<sup>2</sup>, Е.В. ДОВГАНЬ<sup>3</sup>, О.В. КОТОВА<sup>2,4</sup>, Т.Ю. ДЕМИДОВА<sup>5</sup>, А.А. КЛИМЕНКО<sup>5</sup>, В.А. КОКОРИН<sup>5</sup>, О.Д. ОСТРОУМОВА<sup>6</sup>, Т.М. ОСТРОУМОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Смоленск, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

Проблема нарушений сна приобретает все большую актуальность в связи с их широкой распространенностью и частой коморбидностью с другими расстройствами и существенным влиянием на качество жизни пациентов. Инсомния — самое частое расстройство сна как в общей популяции, так и у пациентов с полиморбидной патологией. Ее распространенность в общей популяции составляет 6—15%, в то время как у пациентов с соматическими заболеваниями возрастает до 20—40% и может достигать 90% у пациентов с сопутствующими психическими расстройствами. Отдельной проблемой является развитие инсомнии на фоне приема лекарственных препаратов по поводу других заболеваний. Инсомния оказывает неблагоприятное влияние на прогноз коморбидных заболеваний, включая повышение риска смерти, более тяжелое течение заболеваний и снижение качества жизни. Наличие расстройств сна затрудняет эффективное лечение основного заболевания, поэтому крайне важно своевременно выявить и скорректировать эти нарушения, в связи с чем предложены рекомендации по диагностике инсомнии у полиморбидных пациентов. Также рассмотрены современные методы лечения острой и хронической инсомнии и особенности терапии инсомнии у полиморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** сон, расстройства сна, инсомния, полиморбидность.

### Информация об авторах:

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

Акарачкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Довгань Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>

Котова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

Демидова Т.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-9500-5813>

Автор, ответственный за переписку: Полуэкт М.Г. — e-mail: polouekt@mail.ru

Клименко А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Кокорин В.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Остроумова О.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Остроумова Т.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

### Как цитировать:

Полуэкт М.Г., Акарачкова Е.С., Довгань Е.В., Котова О.В., Демидова Т.Ю., Клименко А.А., Кокорин В.А., Остроумова О.Д., Остроумова Т.М. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):49–57. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305249>

## Management of patients with insomnia and polymorbidity: expert consensus

© M.G. POLUEKTOV<sup>1</sup>, E.S. AKARACHKOVA<sup>2</sup>, E.V. DOVGAN<sup>3</sup>, O.V. KOTOVA<sup>2,4</sup>, T.YU. DEMIDOVA<sup>5</sup>, A.A. KLIMENKO<sup>5</sup>, V.A. KOKORIN<sup>5</sup>, O.D. OSTROUMOVA<sup>6</sup>, T.M. OSTROUMOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>International society «Stress under control», Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia;

<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

Sleep disorders are becoming increasingly important due to the high comorbidity with other diseases and a significant impact on the patient's quality of life. Insomnia is the most common sleep disorder both in the general population and in patients with

multimorbid pathology. Its prevalence in the general population is 6—15%, while in patients with somatic diseases it increases up to 20—40% and can reach 90% in patients with comorbid mental disorders. Another problem is the development of drug-induced insomnia. Insomnia has negative impact on the prognosis of comorbid diseases, including an increased risk of death, more severe disease, and a worse quality of life. The presence of sleep disorders makes it difficult to effectively treat the underlying disease, so it is extremely important to identify and correct these disorders in the early stages, therefore recommendations for the diagnosis of insomnia in polymorbid patients are proposed. Modern methods of treating acute and chronic insomnia and features of insomnia treatment in polymorbid patients are also discussed.

**Keywords:** sleep, sleep disorders, insomnia, polymorbidity.

#### Information about the authors:

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

Akarachkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Dovgan E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2655-6192>

Kotova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

Demidova T.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-9500-5813>

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

Klimenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>

Kokorin V.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8614-6542>

Ostroumova O.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Ostroumova T.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

#### To cite this article:

Poluektov MG, Akarachkova ES, Dovgan EV, Kotova OV, Demidova TYu, Klimenko AA, Kokorin VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM. Management of patients with insomnia and polymorbidity: expert consensus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):49–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305249>

Инсомния — одно из самых часто встречающихся расстройств сна в общей популяции [1], однако ее распространенность в эпидемиологических исследованиях варьирует в зависимости от используемых критериев постановки диагноза. В настоящее время используют три основные классификации: Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Международную классификацию расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) и классификацию психических расстройств Американской ассоциации психиатров 5-го пересмотра (DSM-5) [2–4]. Во всех классификациях инсомния рассматривается как расстройство ночного сна (проблемы с засыпанием, поддержанием сна, пробуждением раньше желаемого времени) и связанные с ним нарушения в период дневного бодрствования, возникающие >3 ночей в неделю, несмотря на адекватные условия и достаточное время для сна [2–4]. Основным различием классификаций является длительность симптомов. Так, согласно МКБ-10, подобные жалобы должны беспокоить пациента на протяжении >1 мес [2]. DSM-5 и МКРС-3 подразделяют инсомнию на эпизодическую (DSM-5, длительность >1 мес) или острую (МКРС-3, <3 мес) и хроническую (>3 мес) формы [3, 4].

Распространенность инсомнии в общей популяции составляет 6—15% [1], однако лишь в небольшом количестве работ использовались современные критерии ее диагностики. Так, в норвежском исследовании [5] ( $n=21\ 083$ , возраст  $\geq 40$  лет) острая инсомния по МКРС-3 встречалась у 20% респондентов. В работе испанских авторов [6] острая инсомния отмечалась у 14,4% респондентов, а хроническая — у 13,7%. Наконец, в австралийском исследовании распространенность хронической инсомнии составила 23,4% [7]. В нашей стране инсомния также встречается достаточно часто. По данным исследования ЭССЕ-РФ, клинически значимые (3 раза в неделю и чаще) трудности засыпания отметили 17,2% опрошенных, трудности поддержания сна — 13,6%, дневную сонливость — 6,3% [8].

Как острая, так и хроническая инсомния чаще встречается у женщин (19—25%), чем у мужчин (10—15%) [5–9]. К факторам риска развития инсомнии относятся пожилой возраст и сменный график работы [9, 10]. Отдельным не-

зависимым фактором риска развития инсомнии, особенно у пожилых, является полипрагмазия — назначение пациенту большого количества лекарственных средств (ЛС). Так, в крупном когортном исследовании инсомния встречалась значительно чаще у пациентов в возрасте 68 лет и старше, получавших одновременно 3 и более ЛС ( $p<0,001$ ) [11].

В основе современных представлений о патогенезе инсомнии лежит теория гиперактивации [1]. Считается, что страдающие инсомнией имеют повышенную чувствительность к стрессовым факторам. Реакция на стресс — широкое понятие, охватывающее когнитивные, эмоциональные и нейробиологические процессы. Воздействие стресса зависит от его источника (например, умственные нагрузки, боль и др.), силы (от легкой до тяжелой) и продолжительности (острый, хронический). Гиперактивация нервной системы в ответ на стресс может нарушать процесс засыпания или прерывать сон, способствуя развитию и хронизации инсомнии [12].

Гиперактивация проявляется и в ряде физиологических изменений, включая активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (например, повышение уровня кортизола в крови перед сном), повышение температуры тела, изменение частоты сердечных сокращений и избыточную активацию некоторых зон коры головного мозга, наблюдаемую при функциональной МРТ (фМРТ) [12, 13]. Исследования, в которых использовался количественный анализ электроэнцефалограммы (ЭЭГ), показали, что у пациентов с инсомнией наблюдается более высокая активность коры головного мозга как во время бодрствования, так и во всех фазах сна [13]. При проведении МРТ-спектроскопии у пациентов с инсомнией наблюдается снижение пресинаптической концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в затылочной коре и передней поясной извилине [14]. Соответственно гиперактивация, выявляемая при ЭЭГ, может быть результатом нарушения ГАМКергического торможения. При проведении функциональной МРТ с различными заданиями у пациентов с инсомнией выявлялись гипоактивация префронтальной коры во время задач, оценивающих управляющие функции и скорость реакции [15], а также при предъявлении

изображений из Международной системы аффективных изображений, не связанных с инсомнией, и гиперактивация в ответ на изображения, связанные с инсомнией [16]. В состоянии покоя фМРТ позволила выявить усиление связей между голубоватым пятном и корой задней части поясной извилины, а также орбитофронтальной корой [17] и другими нарушениями связей в сети пассивного режима работы мозга (*англ.*: default mode network) [18].

### Распространенность инсомнии у пациентов с соматическими заболеваниями

Наличие инсомнии у пациента с соматическими, неврологическими или психическими заболеваниями является серьезной проблемой для лечащего врача, поскольку наблюдается при различных часто встречающихся состояниях и заболеваниях (**табл. 1**).

Риск развития инсомнии коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний. Крупное международное исследование (237 023 участника в возрасте 18 лет и старше) показало увеличение риска жалоб на трудности засыпания, частые пробуждения ночью или слишком раннее пробуждение утром в 2,39 раза у пациентов с одним сопутствующим заболеванием, в 4,13 раза — с двумя, в 5,7 раза — с тремя, в 9,99 раза — с четырьмя и более [23]. В другой работе было продемонстрировано, что пациенты с инсомнией в среднем имеют 3,2 сопутствующих заболевания [24]. В бразильском исследовании [25] (2637 пациентов в возрасте 18 лет и старше) короткая ( $\leq 6$  ч) продолжительность сна чаще встречалась у пациентов с тремя заболеваниями или более. Ниже рассматривается распространенность инсомнии при наиболее часто встречающихся заболеваниях.

**Артериальная гипертензия (АГ).** Распространенность инсомнии у пациентов с АГ варьирует в зависимости от методов ее диагностики, используемых в популяционных и когортных исследованиях, и составляет 14,9—44,0% [26]. Аналогичные результаты были получены при изучении частоты АГ у пациентов с инсомнией: распространенность АГ варьировала от 21,4 до 50,2% у пациентов с инсомнией по сравнению с 11,0—41,8% у пациентов без инсом-

нии [26]. Результаты недавно проведенного метаанализа 23 когортных исследований [27] также продемонстрировали как увеличение риска АГ у пациентов с инсомнией (отношение шансов (ОШ) 1,11; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,07—1,16), так и повышенный риск инсомнии у пациентов с АГ (ОШ 1,20; 95% ДИ 1,08—1,32).

**Бронхиальная астма.** Инсомния встречается у 22—47% больных бронхиальной астмой [28—30]. В другом исследовании [31] инсомния статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) встречалась у пациентов с неконтролируемой астмой (68%) по сравнению с частично контролируемой (49%) и хорошо контролируемой (19%). В свою очередь при инсомнии бронхиальная астма встречается чаще (22,01 случаев на 10 000 пациенто-лет) по сравнению с пациентами без инсомнии [32].

**Остеоартрит.** У пациентов с остеоартритом инсомния встречается чаще, чем у лиц без данной патологии (23,1 и 16,4%;  $p < 0,0001$ ) [33]. Так, 31% пациентов с остеоартритом коленного сустава сообщили о проблемах с засыпанием, 81% — о трудностях поддержания ночного сна, а 77% — о наличии каких-либо расстройств сна [34, 35]. Имеется ассоциация между длительностью ночного сна и частотой остеоартрита. У пациентов с длительностью сна  $\leq 6$  ч остеоартрит встречался статистически значимо чаще (у 24,1%), чем у лиц с длительностью сна 7—8 ч (17,6%) и  $\geq 9$  ч (21,8%) [36].

**Мигрень.** Инсомния чаще встречается у пациентов с мигренью (25,9%) по сравнению с больными, страдающими другими видами головной боли (15,1%) и лицами без головной боли (5,8%). Мигрень чаще встречается у пациентов с инсомнией по сравнению с пациентами без инсомнии (12,8 и 4,4% соответственно,  $p < 0,001$ ) [37]. Распространенность недостаточного ( $\leq 6$  ч) ночного сна у больных с мигренью также значительно выше (45,5%), чем у пациентов с другими видами головной боли (32,9%,  $p = 0,004$ ) или лиц без головной боли (20,4%,  $p < 0,001$ ) [38].

**Болезнь Паркинсона.** Распространенность инсомнии при болезни Паркинсона составляет 36—80% в зависимости от используемых диагностических критериев [39, 40]. В финском исследовании [40], включившем 689 пациентов с болезнью Паркинсона в возрасте 43—89 лет, распространенность хронической инсомнии составила 36,9%.

**Таблица 1.** Основные коморбидные расстройства и прием лекарственных препаратов у пациентов с инсомнией [1, 19—23]

**Table 1.** Major comorbidities and use of drugs of insomnia [1, 19—22]

Соматические заболевания	Неврологические заболевания	Психические заболевания	Лекарственные препараты и вещества	Другие расстройства сна
Хроническая обструктивная болезнь легких	Нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Паркинсона)	Депрессия	Антидепрессанты	Синдром беспокойных ног
Астма	Инсульт	Генерализованное тревожное расстройство	Атипичные нейролептики	Синдром обструктивного апноэ сна
Остеоартрит	Головная боль (мигрень, кластерная головная боль)	Паническое расстройство	Стимуляторы ЦНС	Синдром периодических движений конечностей
Хроническая сердечная недостаточность	Черепно-мозговая травма	Посттравматическое стрессовое расстройство	$\beta$ -адреноблокаторы	
Ишемическая болезнь сердца			Кофеин	
Артериальная гипертензия				
Гипертиреоз				
Сахарный диабет				
Никтурия				
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь				
Онкологические заболевания				

Трудности засыпания отмечались у 18,0% пациентов, ночные пробуждения — у 31,3%, ранние утренние пробуждения — у 40,4%.

**Инсульт.** Распространенность инсомнии у пациентов, перенесших инсульт, была подробно рассмотрена в мета-анализе S. Baylan и соавт. [41]. Общая распространенность инсомнии составила 38,2%, со значительно более высокой частотой в исследованиях, в которых оценивались отдельные симптомы, — 40,7%, по сравнению с исследованиями, в которых использовались диагностические критерии инсомнии, — 32,2%. Значимых различий частоты инсомнии в зависимости от типа инсульта и подтипа ишемического инсульта выявлено не было. Инсомния сохраняется достаточно долго после перенесенного инсульта. Так, 47% пациентов с инсомнией через 1 мес после инсульта все еще страдают ей через 6 мес, а 67% из тех, у кого отмечалась инсомния спустя 6 мес, она сохранялась и через 12 мес после инсульта [42]. Наоборот, у 21% пациентов без инсомнии непосредственно после перенесенного инсульта она развилась через 6 мес, а у 56% из них сохранялась в течение 12 мес после инсульта [43].

**Тревожные расстройства.** Инсомния часто сосуществует с различными тревожными расстройствами. Ее распространенность составляет 50—85,3% у пациентов с генерализованным тревожным расстройством [44], 68—93% — с паническим расстройством [45] 63% — с посттравматическим стрессовым расстройством [46].

**Депрессия.** Депрессия — самая частая сопутствующая патология у пациентов с инсомнией и, наоборот, инсомния выявляется у 80—90% пациентов, страдающих депрессией [47]. У пациентов с инсомнией риск развития депрессии повышен более чем в 2 раза [48].

**Лекарственно-индуцированная инсомния.** Распространенность инсомнии как нежелательного побочного явления применения ЛС зависит от типа препарата и составляет 1,2—53%. Чаще всего она оказывается ассоциирована с приемом агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов (до 75%), преднизолона (около 50%), антиретровирусных ЛС (до 50%) селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (до 36%) и атипичных антипсихотиков (около 20%) [22]. Отдельные ЛС, при приеме которых возможно развитие инсомнии, представлены в **табл. 2**.

### **Влияние инсомнии на течение и прогноз коморбидных заболеваний**

Наличие инсомнии оказывает негативное влияние на тяжесть и течение большинства сопутствующих заболеваний, а также на качество жизни пациентов. Качество сна и наличие инсомнии влияют, прежде всего, на уровень артериального давления (АД) в период сна, способствуя его недостаточному снижению или даже повышению, что ухудшает прогноз заболевания и увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений АГ [26, 49]. Кроме того, 18% женщин и 23% мужчин с АГ и инсомнией не достигают целевых уровней АД. Инсомния также ассоциирована с повышением АД у пациентов среднего возраста (в том числе у нормотоников) [26]. На фоне назначения снотворных препаратов у пациентов уровень АД нормализуется не только в период сна, но и во время бодрствования [49]. У пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недо-

статочностью при наличии инсомнии снижается толерантность к физической нагрузке и увеличивается риск смерти от всех причин [20].

У пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующей инсомнией в 2,4 раза выше риск перехода астмы в плохо контролируемую форму заболевания. У таких больных в 1,5 раза выше риск необходимости обращения за медицинской помощью [28]. Инсомния тесно связана с низким качеством жизни у пациентов с бронхиальной астмой за счет развития дневных последствий нарушенного ночного сна (усталость, раздражительность, снижение концентрации внимания), а также более частого развития тревожных и депрессивных расстройств [50].

У пациентов с болевыми синдромами (особенно хроническими) инсомния связана с большей интенсивностью боли, более выраженным эмоциональным дистрессом, меньшим положительным эффектом терапии и более высоким уровнем катастрофизации [51]. Так, у пациентов с мигренью и инсомнией приступы головной боли имеют большую интенсивность и продолжительность, у них отмечается большее снижение функциональной активности и чаще развивается хроническая мигрень [37, 52].

Инсомния тесно связана с нейродегенеративными заболеваниями. Так, у пациентов с болезнью Паркинсона и инсомнией (ранние утренние пробуждения) отмечалась большая выраженность никтурии, апатии, депрессии, личностной тревоги, снижения качества жизни и нарушения памяти [53]. Кроме этого, у пациентов с инсомнией хуже состояние когнитивных функций и выше риск развития болезни Альцгеймера [54].

Инсомния у пациентов, перенесших инсульт, также является достаточно неблагоприятным прогностическим фактором. У пациентов с сохраняющимися нарушениями сна через 1 год после инсульта выше риск развития депрессии, тревожных расстройств, инвалидности, они имеют меньше шансов вернуться к профессиональной деятельности [43]. Инсомния после впервые перенесенного инсульта также ассоциирована с увеличением риска смерти от всех причин [55].

Инсомния является маркером повышенного риска суицидальных мыслей у пациентов как с психическими расстройствами, так и без них [19]. При наличии нарушений сна у пациентов с депрессией выше риск развития рецидива, а у пациентов с тревожными расстройствами инсомния ассоциирована с более тяжелым течением заболевания [19].

### **Рекомендации по диагностике инсомнии у полиморбидных пациентов**

Учитывая широкую распространенность инсомнии у полиморбидных пациентов, врачам любой специальности следует регулярно проводить скрининг пациентов на наличие инсомнии [56]. Учитывая современные критерии диагноза, в качестве скрининга можно задать пациенту два вопроса:

1. Каким количеством ночей за последнюю неделю вы недовольны?
2. Это недовольство обусловлено трудностями засыпания, частыми ночными или преждевременными утренними пробуждениями?

Если пациент в первом случае ответил, что недоволен 3 ночами и более и подтвердил, что это недовольство

Таблица 2. ЛС, ассоциированные с развитием лекарственно-индуцированной инсомнии

Table 2. Medications and substances associated with drug-induced insomnia

Группа ЛС	ЛС
Ингибиторы моноаминоксидазы	Селегилин, моклобемид, пиразидол
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Эсциталопрам, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Венлафаксин, дулоксетин
Трициклические антидепрессанты	Нортриптилин, дезипрамин
Типичные антипсихотики (нейролептики)	Галоперидол
Атипичные антипсихотики (нейролептики)	Рisperидон, палиперидон, арипипразол, оланзапин, азенапин, кветиапин, zipразидон
Противоэпилептические препараты	Ламотриджин, фенитоин, топирамат, леветирацетам
Противопаркинсонические ЛС	Леводопа-карбидопа, амантадин
$\beta$ -Адреноблокаторы	Лабеталол, метопролол, пропранолол, соталол, тимолол, пиндолол
Блокаторы $\beta$ - и $\alpha$ 1-адренорецепторов	Празозин
Агонисты $\alpha$ 2-адренорецепторов	Клонидин, метилдопа
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	Спирраприл
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан
Петлевые диуретики	Фуросемид, торасемид
Глюкокортикостероиды	Преднизолон, дексаметазон
Антиретровирусные ЛС	Эфавиренз, эмтрицитабин
Антиастматические ЛС	Албутерол/сальбутерол, теофиллин
Ингибиторы циклооксигеназы-2	Целекоксиб, рофекоксиб
Стимуляторы ЦНС	Кофеин, метилфенидат
Средства от курения	Варениклин, никотиновый пластырь
Опиоидные анальгетики	Декстрометорфан
Блокаторы кальциевых каналов	Флунаризин
Фторхинолоны	Гатифлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин
Антимускариновые ЛС	Оксibuтинин, толтеродин, фезотеродин, пропиверин, солифенацин, дарифенацин, троспиум
Препараты для снижения веса	Сибутрамин, тезофензин, бупропион
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Донепезил, галантамин

вызвано нарушениями сна инсомнического характера, то у него высока вероятность наличия инсомнии. В этом случае следует продолжить опрос пациента для выявления критериев диагноза инсомнии. Чаще всего для этого используют критерии МКРС-3 [3] (табл. 3). Для постановки диагноза необходимы наличие нарушения ночного сна (критерий А) и связанное с ним нарушение дневного функционирования (критерий В). Кроме того, расстройство сна должно возникать не менее 3 ночей в неделю. В случае сохранения указанных проявлений в течение <3 мес устанавливается диагноз острой инсомнии, >3 мес — хронической.

В связи с этим на первом этапе сбора анамнеза необходимо оценить ночные симптомы (тип, частота и продолжительность); дневные симптомы (степень сонливости и выраженность дневных последствий нарушенного сна); образ жизни пациента с учетом факторов, которые могут мешать сну (употребление психоактивных веществ, характер рабо-

ты (например, сменный график), условия для сна; наличие сопутствующих заболеваний (соматические, неврологические, психические), других нарушений сна.

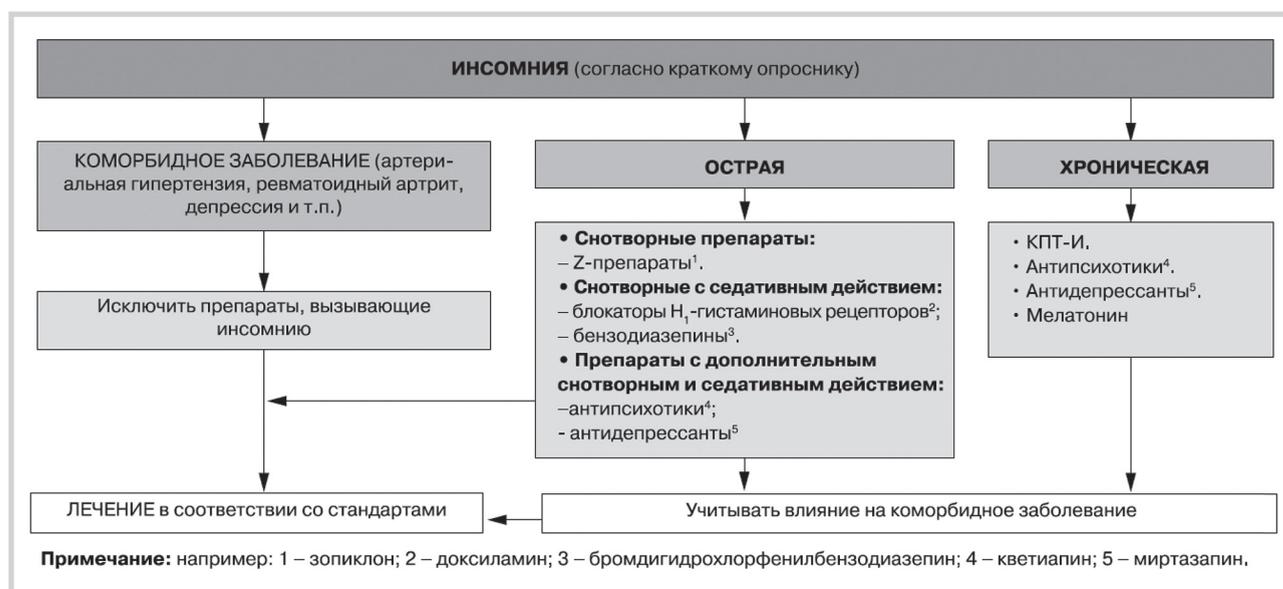
При соответствии симптомов пациента диагнозу острой или хронической инсомнии требуется более развернутый сбор анамнеза, поэтому следует рассмотреть возможность более подробного сбора медицинских и психиатрических анамнестических данных (выявление наиболее частых коморбидных расстройств); провести скрининговую оценку уровня тревоги и депрессии (например, при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии); тщательно собрать фармакологический анамнез; оценить динамику нарушений сна (начало, провоцирующие факторы, течение, реакция на лечение).

Инструментальные методы и скрининговые шкалы при инсомнии в большинстве случаев являются дополнительными методами исследования [1, 56, 57]. Для уточнения тяжести инсомнии и оценки ее динамики на фоне

Таблица 3. Критерии диагноза инсомнии по МКРС-3

Table 3. Insomnia criteria according to ICSD-3

- А. Пациент сообщает, или его родитель/опекун наблюдают один или несколько симптомов:**
1. Трудности инициации сна.
  2. Трудности поддержания сна.
  3. Пробуждение раньше желаемого времени.
  4. Сопrotивление укладыванию спать в установленное время.
  5. Трудности спать без участия родителя или другого человека.
- В. Пациент сообщает, или его родитель/опекун наблюдают один или несколько сопутствующих дневных симптомов:**
1. Усталость (недомогание).
  2. Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.
  3. Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.
  4. Расстройство настроения (раздражительность).
  5. Дневная сонливость.
  6. Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия).
  7. Снижение мотивации/энергичности/инициативности.
  8. Подверженность ошибкам и несчастным случаям.
  9. Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.
- С. Эти жалобы на сон (бодрствование) не объясняются недостаточными возможностями (имеется достаточное для сна время) или условиями (помещение достаточно безопасное, затемненное, тихое и комфортное) для сна.**
- Д. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы случаются не менее 3 раз в неделю.**
- Е. Проблемы сна (бодрствования) не объясняются наличием другого расстройства сна.**



#### Диагностика острой и хронической инсомнии у полиморбидных пациентов.

#### Evaluation of acute and chronic insomnia in multimorbid patients.

терапии может быть использован Индекс тяжести инсомнии (короткая анкета из 7 вопросов); ведение дневника сна в течение 1–2 нед можно рекомендовать для уточнения характера жалоб пациента, его привычек и особенностей сна; полисомнография или актиграфия не рекомендуются для рутинной диагностики инсомнии и применяются в случае подозрения на другие расстройства сна (например, синдром обструктивного апноэ сна); при подозрении на другое расстройство сна может быть целесообразно направление пациента на консультацию к сомнологу. Алгоритм диагностики острой и хронической инсомнии представлен на рисунке.

#### Лечение

Выбор метода лечения зависит от типа инсомнии (острая или хроническая). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии указано, что ее острая форма не требует медикаментозного лечения [1]. Тем не менее существует 10% риск перехода эпизода острой инсомнии в хроническую, и распространенной практикой является назначение снотворных препаратов короткими курсами в период максимальной выраженности действия стрессового фактора. В течение этого периода времени необходимо уточнить причины нарушения сна и подобрать патогне-

нетическое лечение, а также внести коррективы в терапию основного заболевания. Также важно выбирать ЛС с учетом коморбидных состояний. Возможно назначение агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) с выраженным снотворным действием, антипсихотиков различной структуры (алимемазин, кветиапин). Одним из возможных препаратов для кратковременного назначения в этом случае является блокатор центральных гистаминовых H1-рецепторов доксиламин.

В случае хронической инсомнии выбор в пользу фармакотерапии рекомендуется делать при неэффективности или недоступности нелекарственных методов. Основным немедикаментозным методом лечения хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И), основанная на устранении факторов, обеспечивающих переход острой инсомнии в хроническую и поддерживающих нарушение сна в хронической фазе [1, 58]. Обычно КПТ-И проводится в очном формате (либо на индивидуальной основе, либо в группе) обученным специалистом в течение 4—8 сеансов, но также были разработаны и другие формы проведения КПТ-И, например онлайн КПТ-И [1]. Доступность КПТ-И на сегодняшний день ограничена в России, поскольку имеется достаточно небольшое число сертифицированных специалистов.

К основным ЛС, используемым при инсомнии, относятся рецептурные ЛС (небензодиазепиновые и бензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, блокаторы центральных гистаминовых рецепторов, седативные антидепрессанты, антипсихотики), а также препараты мелатонина [1, 56, 57].

Бензодиазепины (феназепам, диазепам, клоназепам) — неселективные агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, вызывающие не только снотворный, но и анксиолитический, противоэпилептический, амнестический и другие эффекты. В связи с этим вероятность развития нежелательных реакций при их применении оказывается более высокой, особенно у препаратов с длительным периодом полувыведения. Длительное лечение бензодиазепинами, особенно пожилых пациентов, не рекомендуется из-за высокого риска развития лекарственной зависимости, когнитивных нарушений и синдрома отмены [1, 56, 57]. Современные снотворные средства представлены небензодиазепиновыми агонистами ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов — так называемыми Z-препаратами (залеплон, золпидем и зопиклон). Их также рекомендовано назначать коротким (<4 нед) курсом, поскольку, несмотря на достаточно короткий период полувыведения, седативные эффекты Z-препаратов могут сохраняться в крови на следующий день. Инструкции для всех трех Z-препаратов содержат предупреждение о возможности вызывать толе-

рантность, зависимость и абстинентный синдром, хоть и в меньшей степени, чем при приеме бензодиазепиновых производных [1, 57, 59].

Препараты мелатонина улучшают показатели засыпания и увеличивают продолжительность сна, однако их клиническая эффективность в этом отношении оценивается как слабая. Преимуществом аналогов мелатонина является хороший профиль безопасности, в связи с чем их нередко назначают пожилым людям [1, 57, 59, 60].

Блокаторы центральных гистаминовых рецепторов (H1-блокаторы) — дифенгидрамин и доксиламин — уменьшают гиперактивацию за счет блокады мощной гистаминергической системы мозга. Применение дифенгидрамина в качестве снотворного ЛС ограничено из-за его выраженной холинолитической активности, с которой также связаны множественные побочные эффекты (нарушение когнитивных функций, сухость во рту и др.) [57]. Доксиламин является препаратом выбора из группы H1-блокаторов, применяемых в качестве снотворных, за счет менее выраженной холинолитической активности. Метаанализ показал преимущество H1-блокаторов при лечении инсомнии у пациентов 18—65 лет [61].

Другие ЛС часто применяются вне показаний у пациентов с инсомнией и сопутствующими заболеваниями. Так, например, при сочетании инсомнии и депрессии или хронической боли могут быть назначены такие антидепрессанты с седативным эффектом, как доксепин и тразодон. При наличии соответствующих показаний может быть назначен кветиапин [57].

## Заключение

Инсомния — частая причина усиления основных жалоб, ухудшения течения заболеваний и появления трудности с подбором базовой терапии у пациентов с полиморбидной патологией. Учитывая широкую распространенность, важно своевременно диагностировать и устранять инсомнию, чтобы не допустить перехода в хроническую форму. Для лечения хронической инсомнии методом выбора является КПТ-И, позволяющая устранить дисфункциональные убеждения и выработать правильные привычки сна и бодрствования. При острой инсомнии возможно назначение агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры, антипсихотиков, антидепрессантов, препаратов мелатонина, блокаторов центральных гистаминовых H1-рецепторов.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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>
2. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
3. The international classification of sleep disorders, revised. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
5. Nilsen KB, Bakke OK, Goll JB, Hopstock LA. Sleep patterns and insomnia in a large population-based study of middle-aged and older adults: the Tromsø study 2015—2016. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13095. <https://doi.org/10.1111/jsr.13095>

6. Entrambasaguas M, Romero O, Guevara JAC, et al. The prevalence of insomnia in Spain: A stepwise addition of ICSD-3 diagnostic criteria and notes. *Sleep Epidemiol.* 2023;3:100053. <https://doi.org/10.1016/j.sleepe.2022.100053>
7. Appleton SL, Reynolds AC, Gill TK, et al. Insomnia prevalence varies with symptom criteria used with implications for epidemiological studies: role of anthropometrics, sleep habit, and comorbidities. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:775-790. <https://doi.org/10.2147/NSS.S359437>
8. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4-2):26-34. Bockharev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(4-2):26-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184226>
9. Andreeva VA, Torres MJ, Druesne-Pecollo N, et al. Sex-specific associations of different anthropometric indices with acute and chronic insomnia. *Eur J Public Health.* 2017;27(6):1026-1031. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx123>
10. Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest.* 2015;147(4):1179-1192. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1167>
11. Maust DT, Strominger J, Kim HM, et al. Prevalence of central nervous system-active polypharmacy among older adults with dementia in the US. *JAMA.* 2021;325(10):952-961. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1195>
12. Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep.* 2018;10:193-201. <https://doi.org/10.2147/NSS.S138823>
13. Vargas I, Nguyen AM, Muench A, et al. Acute and chronic insomnia: what has time and/or hyperarousal got to do with it? *Brain Sci.* 2020;10(2):71. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020071>
14. Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JW. Reduced  $\gamma$ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(6):1548-1557. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.4>
15. Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigitia EJ, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep.* 2008;31(9):1271-1276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18788652/>
16. Baglioni C, Spiegelhalter K, Regen W, et al. Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli. *Sleep.* 2014;37(12):1907-1917. <https://doi.org/10.5665/sleep.4240>
17. Li C, Liu Y, Yang N, et al. Functional connectivity disturbances of the locus coeruleus in chronic insomnia disorder. *Nat Sci Sleep.* 2022;14:1341-1350. <https://doi.org/10.2147/NSS.S366234>
18. Kay DB, Buysse DJ. Hyperarousal and beyond: new insights to the pathophysiology of insomnia disorder through functional neuroimaging studies. *Brain Sci.* 2017;7(3):23. <https://doi.org/10.3390/brainsci7030023>
19. Khurshid KA. Comorbid insomnia and psychiatric disorders: an update. *Innov Clin Neurosci.* 2018;15(3-4):28-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29707424/>
20. Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest.* 2017;152(2):435-444. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.01.026>
21. Wang Q, Wang X, Yang C, Wang L. The role of sleep disorders in cardiovascular diseases: Culprit or accomplice? *Life Sci.* 2021;283:119851. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119851>
22. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8):142-152. Ostroumova OD, Isaev RI, Pereverzev AP. Drug-induced insomnia in old and very old patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2019;119(8):142-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119081142>
23. Smith L, Shin JI, Jacob L, et al. Association between physical multimorbidity and sleep problems in 46 low- and middle-income countries. *Maturitas.* 2022;160:23-31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.01.007>
24. Gadermann AM, Alonso J, Vilagut G, et al. Comorbidity and disease burden in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Depress Anxiety.* 2012;29(9):797-806. <https://doi.org/10.1002/da.21924>
25. Lima MG, Bergamo Francisco PM, de Azevedo Barros MB. Sleep duration pattern and chronic diseases in Brazilian adults (ISACAMP, 2008/09). *Sleep Med.* 2012;13(2):139-144. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.07.011>
26. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard MA, et al. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;41:3-38. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.02.003>
27. Liu D, Yu C, Huang K, et al. The association between hypertension and insomnia: a bidirectional meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Hypertens.* 2022;2022:4476905. <https://doi.org/10.1155/2022/4476905>
28. Luyster FS, Strollo PJ Jr, Holguin F, et al. Association between insomnia and asthma burden in the Severe Asthma Research Program (SARP) III. *Chest.* 2016;150(6):1242-1250. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.020>
29. Sundbom F, Malinowski A, Lindberg E, et al. Insomnia symptoms and asthma control-Interrelations and importance of comorbidities. *Clin Exp Allergy.* 2020;50(2):170-177. <https://doi.org/10.1111/cea.13517>
30. Al-Harbi A, Alanazi T, Alghamdi H, et al. Prevalence of insomnia among patients with bronchial asthma. *J Asthma Allergy.* 2022;15:111-116. <https://doi.org/10.2147/JAA.S345086>
31. Alanazi TM, Alghamdi HS, Alberreer MS, et al. The prevalence of sleep disturbance among asthmatic patients in a tertiary care center. *Sci Rep.* 2021;11(1):2457. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79697-x>
32. Lin YC, Lai CC, Chien CC, et al. Is insomnia a risk factor for new-onset asthma? A population-based study in Taiwan. *BMJ Open.* 2017;7(11):e018714. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018714>
33. Louie GH, Tektonidou MG, Caban-Martinez AJ, Ward MM. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(2):247-260. <https://doi.org/10.1002/acr.20362>
34. Allen KD, Renner JB, DeVellis B, et al. Osteoarthritis and sleep: The Johnston County osteoarthritis project. *J Rheumatol.* 2008;35:1102-1107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484690/>
35. Wilcox S, Brenes GA, Levine D, et al. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48:1241-1251. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb02597.x>
36. Cho Y, Jung B, Lee YJ, et al. Association between sleep duration and osteoarthritis and their prevalence in Koreans: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020;15(4):e0230481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230481>
37. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):86. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0916-5>
38. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, et al. Insufficient sleep is prevalent among migraineurs: a population-based study. *J Headache Pain.* 2017;18(1):50. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0756-8>
39. Schütz L, Sixel-Döring F, Hermann W. Management of Sleep Disturbances in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2022;12(7):2029-2058.
40. Ylikoski A, Martikainen K, Sieminski M, Partinen M. Parkinson's disease and insomnia. *Neurol Sci.* 2015;36(11):2003-2010. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2288-9>
41. Baylan S, Griffiths S, Grant N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020;49:101222. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101222>
42. Chen YK, Lu JY, Mok VC, et al. Clinical and radiologic correlates of insomnia symptoms in ischemic stroke patients. *Int J Geriatr Psych.* 2011;26(5):451-457. <https://doi.org/10.1002/gps.2547>
43. Glozier N, Moullaali TJ, Sivertsen B, et al. The Course and Impact of Post-stroke Insomnia in Stroke Survivors Aged 18 to 65 Years: Results from the Psychosocial Outcomes In Stroke (POISE) Study. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2017;7(1):9-20. <https://doi.org/10.1159/000455751>
44. Ferre Navarrete F, Pérez Páramo M, Fermin Ordoño J, López Gómez V. Prevalence of Insomnia and Associated Factors in Outpatients With Gen-

- eralized Anxiety Disorder Treated in Psychiatric Clinics. *Behav Sleep Med.* 2017;15(6):491-501.  
https://doi.org/10.1080/15402002.2016.1163703
45. Singareddy R, Uhde TW. Nocturnal sleep panic and depression: relationship to subjective sleep in panic disorder. *J Affect Disord.* 2009;112:262-266.  
https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.026
  46. Ahmadi R, Rahimi-Jafari S, Olfati M, et al. Insomnia and post-traumatic stress disorder: A meta-analysis on interrelated association ( $n=57,618$ ) and prevalence ( $n=573,665$ ). *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;141:104850.  
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104850
  47. Park SC, Kim JM, Jun TY, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Insomnia in Depressive Disorders: The CRESCEND Study. *Psychiatry Investig.* 2013;10(4):373-381.  
https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.4.373
  48. Li L, Wu C, Gan Y, et al. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):375.  
https://doi.org/10.1186/s12888-016-1075-3
  49. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Артериальная гипертензия и инсомния. *Терапевтический архив.* 2020;92(1):69-75.  
Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, Kochetkov AI. Hypertension and insomnia. *Therapeutic Archive.* 2020;92(1):69-75. (In Russ.).  
https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000319
  50. Kharaba Z, Feghali E, El Hussein F, et al. An Assessment of Quality of Life in Patients With Asthma Through Physical, Emotional, Social, and Occupational Aspects. A Cross-Sectional Study. *Front Public Health.* 2022;10:883784.  
https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.883784
  51. Burgess HJ, Burns JW, Buvanendran A, et al. Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways. *Clin J Pain.* 2019;35(7):569-576.  
https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000711
  52. Евдокимова ЕМ, Табеева ГР. Инсомния у пациентов с мигренью. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(2):22-29.  
Evdokimova EM, Tabeeva GR. Insomnia in patients with migraine. *Neurologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika.* 2019;11(2):22-29. (In Russ.).  
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-2-22-29
  53. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В., Дорохов В.Б. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал.* 2014;19(4):19-27.  
Nodel MR, Yakhno NN, Ukraintseva YuV, Dorokhov VB. Insomnia in Parkinson's disease and its impact on quality of life. *Neurological Journal.* 2014;19(4):19-27. (In Russ.).  
https://www.medlit.ru/journal/1187
  54. Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101205.  
https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.07.008
  55. Li LJ, Yang Y, Guan BY, et al. Insomnia is associated with increased mortality in patients with first-ever stroke: a 6-year follow-up in a Chinese cohort study. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(4):197-202.  
https://dx.doi.org/10.1136/svn-2017-000136
  56. Rosenberg RP, Benca R, Doghramji P, Roth T. A 2023 Update on Managing Insomnia in Primary Care: Insights From an Expert Consensus Group. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2023;25(1):22nr03385.  
https://doi.org/10.4088/PCC.22nr03385
  57. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология.* 2016;2:41-51.  
Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology.* 2016;2:41-51. (In Russ.).
  58. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Эволюция инсомнии: переход из кратковременной в хроническую. *Медицинский совет.* 2020;(19):70-77.  
Pchelina PV, Poluektov MG. Evolution of insomnia: transition from acute to chronic disorder. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(19):70-77. (In Russ.).  
https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-19-70-77
  59. Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(4):227-238.  
https://doi.org/10.2165/00003088-200443040-00002
  60. Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo-controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med.* 2010;8(1):51.
  61. Wang L, Pan Y, Ye C, et al. A network meta-analysis of the long- and short-term efficacy of sleep medicines in adults and older adults. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021;131:489-496.  
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.035

Поступила 03.05.2023

Received 03.05.2023

Принята к печати 10.05.2023

Accepted 10.05.2023

## Эффективность дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии и возможности применения комбинированных подходов

© А.О. ГОЛОВАТЮК, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

### Резюме

Хроническая инсомния является одним из самых распространенных нарушений сна. Представленность хронической инсомнии в общей популяции по разным оценкам достигает 10—20%. Инсомния является клиническим диагнозом, обычно не требующим дополнительных инструментальных методов диагностики. Наиболее эффективным методом лечения хронической инсомнии с устойчивым эффектом является когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И). Однако в числе недостатков проведения КПТ-И следует отметить ее низкую доступность ввиду отсутствия специалистов и высокую стоимость. Все большую актуальность приобретают методы дистанционной КПТ-И, преимуществом которой является возможность применения у широкой группы пациентов. Существуют разные способы проведения этой формы КПТ-И, в том числе не требующие непосредственного участия специалиста. Эффективность такого метода лечения, по некоторым данным, сравнима с очной КПТ-И.

**Ключевые слова:** хроническая инсомния, КПТ-И, онлайн КПТ-И, комбинированное лечение.

### Информация об авторах:

Головатюк А.О. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

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

**Автор, ответственный за переписку:** Полуэктот М.Г. — e-mail: polouekt@mail.ru

### Как цитировать:

Головатюк А.О., Полуэктот М.Г. Эффективность дистанционных методов когнитивно-поведенческой терапии хронической инсомнии и возможности применения комбинированных подходов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):58–62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305258>

## The effectiveness of remote methods of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia and the possibilities of combined interventions

© А.О. GOLOVATYUK, M.G. POLUEKTOV

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

### Abstract

Chronic insomnia is one of the most common sleep disorders in the world. The representation of chronic insomnia in the general population reaches 10—20% according to various sources. The most effective method of treating chronic insomnia with a sustained effect is cognitive behavioral therapy of insomnia (CBT-I). Among the disadvantages of CBT-I is its low availability (due to the lack of specialists) and high cost. Methods of delivered CBT-I are becoming increasingly relevant. The advantage of such type of CBT-I is the possibility of its use by a wide group of people. There are different ways of conducting delivered CBT, including those that do not require the direct participation of a specialist. The effectiveness of this method of treatment is comparable to full-time CBT-I.

**Keywords:** chronic insomnia, CBT-I, online CBT-I, combined treatment.

### Information about the authors:

Golovatyuk A.O. — <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

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

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

### To cite this article:

Golovatyuk AO, Poluektov MG. The effectiveness of remote methods of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia and the possibilities of combined interventions. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 вып. 2):58–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305258>

Хроническая инсомния представляет собой заболевание, которое характеризуется жалобами на нарушенный ночной сон в виде трудностей его инициации, частых ночных и ранних утренних пробуждений, при том что все условия для сна соблюдены в должной степени. Среди критериев диагностики этого состояния — жалобы на нарушенное дневное функционирование вследствие сниженного качества ночного сна (нарушения внимания, работоспособности, сниженный фон настроения) [1]. Распространенность хронической инсомнии в общей популяции составляет от 10 до 20% [2]. Эти цифры носят приблизительный характер, поскольку истинная распространенность выше как из-за низкой осведомленности населения об этом заболевании, так и вследствие склонности к самолечению [2]. Инсомния относится к социально значимым заболеваниям. В обзорном исследовании, включившем данные более 14 тыс. пациентов, было показано, что наличие этого расстройства сна в течение 1 года является предиктором возникновения психической патологии [3]. Также важна экономическая значимость данного состояния. В одном из исследований, проведенных в США, было показано, что прямые и косвенные затраты на лечение пациентов с хронической инсомнией составляют 1453 долл. США на 1 пациента в год с учетом феноменов абстеизма и презентеизма, общие же финансовые потери, связанные с диссомнией, достигают 13,9 млрд долл. США в год [4].

Актуальна проблема доступности эффективных методов диагностики и результативных подходов к лечению хронической инсомнии. Выявление этого расстройства в большинстве случаев не требует специального обследования, диагноз основывается на клинических данных и жалобах пациента. Лишь в некоторых случаях для исключения синдрома периодических движений конечностей, обструктивного апноэ сна, при резистентной к лечению инсомнии и при явном несоответствии жалоб клинической картине заболевания необходимо проведение полисомнографии (ПСГ) с объективизацией картины сна [5].

В последние 10 лет все большую актуальность приобретают методы дистанционной диагностики, основывающиеся на клинических данных, которые легко формализовать и представить в виде опросников. Исключением не стала и хроническая инсомния. В 2015 г. Американской академией медицины сна (ААМС) одобрена программа диагностики этого заболевания на основании дистанционного опроса с использованием средств телемедицины [6]. В 2019 г. было проведено исследование, одной из целей которого явилась оценка точности диагностики этого расстройства на основании данных различных мобильных приложений. В результате было показано, что 3 из них с высокой (более 60%) точностью выявляли наличие хронической инсомнии у респондентов [7]. Однако, как отметили авторы, одним из трудноустраняемых недостатков таких программ является отсутствие дополнительного контроля со стороны медицинского персонала.

Кроме проблемы формализованной диагностики хронической инсомнии, существует вопрос подбора эффективного метода лечения, подразумевающего длительный прием препарата со снотворным действием без развития эффекта привыкания. Рассматривается возможность применения антидепрессантов, таких как тразодон или миртазапин, нейрорептиков, наиболее часто назначаемым из которых при инсомнии является кветиапин, однако применение антипсихотиков при этом заболевании ограничено

в связи с их недостаточной эффективностью [8]. Эффективность антидепрессантов при лечении инсомнии остается спорной, поскольку механизм их снотворного действия изучен недостаточно [9]. Наиболее эффективными методами лечения признаны применение агонистов бензодиазепиновых рецепторов и проведение когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) [10, 11].

Механизм действия агонистов бензодиазепиновых рецепторов заключается в стимуляции рецепторов гамма-аминомасляной кислоты А (ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы). Их естественный агонист ГАМК является главным тормозным нейромедиатором в ЦНС. Агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов увеличивают чувствительность этих рецепторов к ГАМК, в результате чего увеличивается поток отрицательно заряженных ионов хлора через мембрану нейрона, что приводит к ее деполаризации [12]. Среди агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов наибольшее распространение получили Z-препараты (золпидем, зопиклон, залеплон) и бензодиазепиновые производные (темазепам, феназепам и др.). Различия в их действии обусловлены степенью аффинности в отношении разных субъединиц ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Так, бензодиазепиновые производные имеют значительное сродство к подтипам ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, содержащих  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$  — субъединицы, в то время как Z-препараты связываются только с содержащим  $\alpha 1$  субъединицу подтипом этого рецептора [13]. За счет этого обеспечивается разница в конечном эффекте: бензодиазепиновые производные оказывают не только снотворный эффект, но и анксиолитический, миорелаксирующий, седативный, в то время как Z-препараты оказывают снотворное действие, при этом остальные эффекты значительно менее выражены [14]. Длительный прием бензодиазепиновых снотворных ассоциирован с повышенным риском возникновения побочных явлений, таких как когнитивные нарушения, чрезмерная седация и привыкание. Прием Z-препаратов ассоциирован со значительно меньшим (по данным некоторых исследований — в 4 раза) риском развития таких явлений, отмечается их достаточная эффективность и безопасность при длительном (более 6 мес) приеме [15, 16].

Методом выбора в лечении хронической инсомнии признана КПТ-И. Этот способ относится к нефармакологическим воздействиям — «облегченному» и очень стандартизованному варианту психотерапии. Главные компоненты КПТ-И — когнитивная терапия, ограничение сна, контроль стимуляции, обучение гигиене сна и релаксационные методики [17]. В рамках программы когнитивной терапии проводится определение дисфункциональных убеждений в отношении сна, среди которых наиболее распространены нереалистичные ожидания от сна, страх перед его недостатком и переоценка влияния недостаточного сна на повседневную жизнь. В задачи специалиста, проводящего КПТ-И, входит изменение этих убеждений непрямым методом (метод сократического диалога — постановка наводящих вопросов).

В рамках поведенческой методики ограничения сна входит снижение времени, проводимого пациентом в постели, на фоне чего увеличивается давление сна, что в свою очередь приводит к снижению времени бодрствования в ночной период. Конечной целью терапии ограничения сна является увеличение эффективности сна до 85% и выше (эффективность сна — отношение времени сна к общему времени, проводимому в постели). Контроль стимуляции представляет поведенческую методику, направленную

на укрепление ассоциации постели со сном и исключение стимулирующей деятельности в месте для сна (кроме половой жизни). Эта техника заключается в том, что пациенту дается инструкция покидать постель при неудачных попытках уснуть на протяжении 15—20 мин, а также при возникновении тревожных мыслей, и возвращаться обратно только тогда, когда он снова почувствует сонливость. Рекомендации по обеспечению гигиены сна также включают контроль факторов окружающей среды (уровень шума, степень освещенности комнаты, выработка ритуалов отхода ко сну и др.). В качестве дополнительных инструкций пациенту рекомендуют убрать часы из комнаты, избегать дневных засыпаний, употребления алкоголя и никотина, особенно перед сном. Немаловажными в рамках программы КПТ-И являются релаксационные методики, используемые для облегчения засыпания. Наиболее распространены практика безоценочного осознания (майндфулнесс), мышечная релаксация, дыхательные практики, метод парадоксальной интенции [18].

Эффективность КПТ-И для лечения хронической инсомнии была неоднократно доказана. В метаанализе 2018 г. продемонстрировано, что КПТ-И обладает высокой эффективностью при сохранении безопасности применения в сравнении с фармакологическими методами. Наибольший эффект при лечении методом КПТ-И наблюдался в отношении показателя шкалы индекса тяжести инсомнии (ИТИ, суммарный балл по соответствующей шкале), общего времени сна, а также времени бодрствования в период ночного сна. Этот эффект наблюдался не только при первичной инсомнии, но и при связанной с коморбидными состояниями, такими как депрессия, панические атаки, социальные фобии [19].

Главным ограничением, препятствующим широкому распространению метода КПТ-И, является низкая приверженность лечению нефармакологическими методами [20], обусловленная необходимостью еженедельного посещения врача или психолога, низкая эффективность лечения на ранних этапах терапии, высокая стоимость КПТ-И и недостаточная обеспеченность соответствующими специалистами в системе здравоохранения. Для повышения эффективности КПТ-И на ранних этапах терапии был предложен комбинированный метод с добавлением фармакотерапии. С. Mогin и соавт. [21] поставили задачу оценить эффективность КПТ-И, назначаемой в качестве монотерапии, и при сочетании КПТ-И с приемом золпидема на ранних этапах лечения на протяжении 2 нед. Исследователями было показано, что к окончанию курса лечения различия его эффективности между группами не выявлялись, однако в долгосрочной перспективе более стойкая ремиссия отмечалась при применении КПТ-И в комбинации с фармакотерапией (67% респондентов) по сравнению с КПТ-И (41%). В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности КПТ-И и ее комбинации с зопиклоном. Конечного эффекта в виде максимального улучшения качества сна в группе с КПТ-И удалось достичь только к 6 нед лечения, а в группе пациентов, получавших комбинированное лечение, такой эффект был зарегистрирован уже на 3-й неделе [22]. Недостатками данных исследований является то, что оценка показателей инсомнии проводилась только через 6 мес после начала лечения, при этом более отдаленные результаты терапии не оценивались. В исследовании, проведенном в 2017 г., проводилась оценка эффективности двух методов лечения через 6, 12 и 24 мес. Пациенты,

получавшие комбинированное лечение на начальных этапах терапии, имели лучшие показатели сна (общее время сна, время бодрствования в постели, эффективность сна), чем те, кто получил только КПТ-И. Недостатком комбинированной терапии являлось то, что после окончания курса лечения пациенты оказались более склонными к возобновлению употребления снотворных [23].

Проблему доступности КПТ-И предлагается решать внедрением дистанционных методов предоставления необходимой пациенту информации. Существует два подхода: применение доступных технологий взаимодействия специалиста с пациентом по каналам телемедицины и использование мобильных приложений. ААМС выделяет синхронный и асинхронный подходы среди методов телемедицины [6]. Под синхронным подходом подразумевается, что пациент и специалист подключаются к сессии КПТ-И с использованием телекоммуникационных технологий из разных точек, но одновременно. При таком подходе различия с очным присутствием пациента на сессии минимальны. При асинхронном подходе пациент и специалист разделены как во времени, так и дистанционно. Такой подход чаще всего используется в мобильных приложениях. При этом привлечение специалиста к процессу лечения происходит по необходимости — по запросу пациента или же при нарушении им инструкции. Преимуществом второго метода по сравнению с синхронным подходом является его меньшая стоимость.

Существуют и другие варианты дистанционной КПТ-И. Один из наиболее доступных — еженедельные телефонные консультации. Была проведена сравнительная оценка эффективности телефонного метода КПТ-И и дистанционно метода КПТ-И в виде еженедельной рассылки информационных брошюр с заданиями на ближайшую неделю. В качестве критерия эффективности были выбраны увеличение индекса эффективности сна до 85% и более, а также снижение значений по ИТИ <7 баллов на протяжении как минимум 2 нед подряд. В результате было выявлено, что 86% пациентов, получающих телефонный вариант КПТ-И, отмечали эффект от терапии, в то время как у получавших брошюры эффект был установлен только у 46% [24]. Сравнение с классической очной КПТ-И не проводилось.

Важным является вопрос, насколько эффективной оказывается дистанционная КПТ-И. L. Ritterband и соавт. [25] оценили эффективность данной методики. В группу сравнения были включены пациенты, не получавшие никакого лечения при наличии хронической инсомнии. У пациентов, проходивших КПТ-И, было выявлено значительное улучшение по ИТИ (с 15,7 балла этот показатель снизился до 6,6 балла, в то время как в группе сравнения он значительно не изменился), эффективности сна (средний прирост составил 16%, в группе сравнения — всего 3%) и времени бодрствования в постели (в исследуемой группе оно снизилось на 55%, а в группе сравнения — на 8%) через 6 нед лечения. В данном исследовании использовался синхронный метод дистанционной КПТ-И.

В исследовании С. Espie и соавт. [26] также оценивалась эффективность дистанционной синхронной КПТ-И. В группы сравнения вошли пациенты, получавшие плацебо или обычное лечение. Оценка эффективности проводилась через 6 нед после начала терапии и через 8 нед после окончания лечения. Индекс эффективности сна в группе КПТ-И увеличился в среднем на 20% в сравнении с 6% в обеих группах сравнения, при этом аналогичный эффект сохранялся и через 8 нед

после окончания КПТ-И; у 55% пациентов по окончании КПТ-И индекс эффективности сна оказался >85%.

Количество исследований, в которых проводилась сравнительная оценка очной КПТ-И в сравнении с онлайн-формами, ограничено. В одном из них проводилась оценка эффективности полуавтоматической формы онлайн КПТ-И (с возможностью дистанционной консультации при необходимости) в сравнении с очной формой КПТ-И и группой контроля (лист ожидания). Онлайн-форма КПТ-И и очная форма обладают высокой эффективностью, однако снижение показателя ИТИ для очной формы составило 10,2 балла в сравнении с 5,8 балла для онлайн КПТ-И. Эффективность сна через 6 нед после начала лечения составила 84,5% (до лечения 67,1%) для очной группы и 78,1% (до лечения 64,1%) для группы, получавшей терапию онлайн. При этом значительных изменений по аналогичным показателям в группе ожидания не отмечалось [27].

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности автоматизированной онлайн-формы КПТ-И (т.е. без возможности дополнительной консультации в случае необходимости) с классической очной формой. Оказалось, что эффективность сна возросла до 84,9% (до лечения 73,2%) в группе очной КПТ-И, в то время как в группе автоматизированной онлайн-формы КПТ-И она составила только 79,4% (до лечения 72,5%). Обе методики продемонстрировали более значимое улучшение сна при сопоставлении с группой сравнения [28].

В метаанализе 2016 г., включившем данные 11 рандомизированных контролируемых исследований, в которых в общей сложности участвовали 1460 пациентов, эффективность дистанционного метода КПТ-И сравнивалась с данными листа ожидания. Было продемонстрировано, что дистанционная КПТ-И оказывает положительное влияние на показатели ИТИ, эффективности сна, субъективное качество сна, общее время сна и количество ночных пробуждений. Эти результаты были близкими к показателям, полученным при изучении очной КПТ-И [29].

В связи с широким распространением портативных электронных устройств (смартфонов) наиболее перспективной формой дистанционной КПТ-И представляется использование программного продукта для этих устройств, содержащего модули для субъективной диагностики сна пациента, ведения дневника сна и применения рекомендаций по улучшению сна в автоматическом (без участия специалиста) или полуавтоматическом (при участии спе-

циалиста по запросу или в оговоренных ситуациях) режиме. В 2020 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Federal Drug and Food Administration, FDA) было одобрено использование мобильного приложения Somgust для дистанционного лечения инсомнии методом КПТ-И [30]. На данный момент доступно около 350 приложений, направленных на проведение онлайн КПТ-И, однако лишь 12 из них обладают достаточной эффективностью и убедительностью эффекта [7]. Somgust является первым и единственным приложением для лечения хронической инсомнии методом онлайн КПТ-И, одобренным FDA.

Учитывая более высокую приверженность КПТ-И при одновременном назначении на ранних этапах лечения лекарственных препаратов, при использовании дистанционных форм этой терапии встает вопрос о выборе безрецептурного препарата, обладающего высоким профилем безопасности. В качестве такого средства может выступать Гомеострес («Буарон», Франция). Показаниями к его применению являются тревожные расстройства и нарушения сна [31]. В состав комплекса входят компоненты растительного происхождения: *Aconitum napellus*, *Belladonna*, *Calendula officinalis*, *Chelidonium majus*, *Jequirity*, *Viburnum opulus*. Применение Гомеостреса при тревожных расстройствах в общей медицинской практике сопровождалось снижением уровня тревоги по шкалам Гамильтона и госпитальной. У пациентов в этом исследовании отмечалось и улучшение качества ночного сна, каких-либо нежелательных явлений на фоне терапии зарегистрировано не было [32]. Гомеострес не обладает седативным, миорелаксирующим или стимулирующим эффектами, присутствующими, как правило, в спектре психотропной активности различных анксиолитиков [31].

Дистанционный формат КПТ-И хронической инсомнии имеет значительные перспективы в связи с тем, что обладает достаточной эффективностью при относительно незначительных затратах времени медицинского персонала и финансовых ресурсов. Применение комбинированных методик с добавлением фармакологических средств потенциально может повысить эффективность этого метода и обеспечить приверженность лечению на ранних его этапах.

*Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Буарон».*

*The article was prepared with the support of Boiron.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Morin C, Jarrin D. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. *Sleep Med Clin*. 2022;17(2):173-191. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.03.003>
3. Ohayon M, 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)
4. Martin S, Aikens J, Chervin R. Toward cost-effectiveness analysis in the diagnosis and treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2004;8(1):63-72. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2003.08.001>
5. 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>
6. Singh J, Badr M, Diebert W, et al. American Academy of Sleep Medicine (AASM) Position Paper for the Use of Telemedicine for the Diagnosis and Treatment of Sleep Disorders. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(10):1187-1198. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5098>
7. Yu J, Kuhn E, Miller K, Taylor K. Smartphone apps for insomnia: examining existing apps' usability and adherence to evidence-based principles for insomnia management. *Transl Behav Med*. 2019;9(1):110-119. <https://doi.org/10.1093/tbm/iby014>
8. Thompson W, Quay T, Rojas-Fernandez C, et al. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*. 2016;22:13-17. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
9. Van Gastel A. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018;13(2):147-159. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.001>

10. Krystal A. A compendium of placebo-controlled trials of the risks/benefits of pharmacological treatments for insomnia: the empirical basis for U.S. clinical practice. *Sleep Med Rev.* 2009;13(4):265-274. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.08.001>
11. Buysse D. Insomnia. *JAMA.* 2013;309(7):706-716. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.193>
12. Stahl S. Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications, Applications, 3rd ed. Cambridge University Press, NY; 2008.
13. Nutt D, Stahl S. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABA<sub>A</sub> receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol.* 2010;24(11):1601-1612. <https://doi.org/10.1177/0269881109106927>
14. Olsen R, Sieghart W. GABA<sub>A</sub> receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.* 2009;56(1):141-148. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.045>
15. Randall S, Roehrs T, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep.* 2012;35:1551-1557. <https://doi.org/10.5665/sleep.2208>
16. Krystal A, Erman M, Zammit G, et al.; ZOLONG Study Group. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep.* 2008;31(1):79-90. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.1.79>
17. Trauer J, Qian M, Doyle J, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204. <https://doi.org/10.7326/M14-2841>
18. Harvey A, 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>
19. 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>
20. Koffel E, Vitiello M, McCurry S, et al. Predictors of Adherence to Psychological Treatment for Insomnia and Pain: Analysis from a Randomized Trial. *Clin J Pain.* 2018;34(4):375-382. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000546>
21. Morin C, 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>
22. Morin C, 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>
23. Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, Guay B, Morin C. 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>
24. Arnedt J, Cuddihy L, Swanson L, et al. Randomized controlled trial of telephone-delivered cognitive behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep.* 2013;36(3):353-362. <https://doi.org/10.5665/sleep.2448>
25. Ritterband L, Thorndike F, Gonder-Frederick L, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(7):692-698. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.66>
26. Espie C, Kyle S, Williams C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of online cognitive behavioral therapy for chronic insomnia disorder delivered via an automated media-rich web application. *Sleep.* 2012;35(6):769-781. <https://doi.org/10.5665/sleep.1872>
27. Lancee J, van Straten A, Morina N, et al. Guided Online or Face-to-Face Cognitive Behavioral Treatment for Insomnia: A Randomized Wait-List Controlled Trial. *Sleep.* 2016;39(1):183-191. <https://doi.org/10.5665/sleep.5344>
28. Taylor D, Peterson A, Pruiksma K, et al. Internet and In-Person Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Military Personnel: A Randomized Clinical Trial. *Sleep.* 2017;40(6):10.1093/sleep/zsx075. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx075>
29. Zachariae R, Lyby M, Ritterband L, O'Toole M. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia — A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2016;30:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.004>
30. Morin C. Profile of Somryst Prescription Digital Therapeutic for Chronic Insomnia: Overview of Safety and Efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2020;17(12):1239-1248. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1852929>
31. Гомеострес — инструкция по применению, дозы, побочные эффекты. Электронный документ. По состоянию на 20.03.23. <https://www.rlsnet.ru/drugs/gomeostres-36811>  
Homeostres — instructions for use, doses, side effects. Electronic document. As of 03/20/2023. (In Russ.). <https://www.rlsnet.ru/drugs/gomeostres-36811>
32. Ромасенко Л.В., Александровский Ю.А., Махов В.М. и др. Генерализованное тревожное расстройство у пациентов общей медицинской практики: клиника, лечение. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2015;17(3):56-59.  
Romassenko LV, Alexandrovsky YuA, Makhov VM, et al. Generalized anxiety disorder in patients of general medical practice: clinic, treatment. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2015;17(3):56-59. (In Russ.).

Поступила 04.04.2023

Received 04.04.2023

Принята к печати 05.04.2023

Accepted 05.04.2023

## Гиперсомния при психических расстройствах

© О.В. КОТОВА<sup>1,2</sup>, А.А. БЕЛЯЕВ<sup>3</sup>, В.Э. МЕДВЕДЕВ<sup>1</sup>, Е.С. АКАРАЧКОВА<sup>1</sup>, Н.Л. ЗУЙКОВА<sup>1</sup>,  
И.В. САЛЫНЦЕВ<sup>1</sup>, А.В. ПАЛИН<sup>1</sup>, Е.С. ПАРШАКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФНМО Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

### Резюме

Гиперсомния — это группа заболеваний, которые объединяет основным симптомом — чрезмерная дневная сонливость (ЧДС), не обусловленная нарушением ночного сна или циркадианных ритмов. ЧДС присутствует у 15,6% взрослого населения в мире, в российском исследовании показана распространенность 39,2%. Она связана с широким спектром сопутствующих заболеваний, включая ожирение и психические расстройства, с другой стороны, наличие гиперсомнии повышает вероятность развития психических заболеваний. Люди с гиперсомнией чаще принимают лекарственные препараты, имеют сниженное качество жизни, тратят больший ресурс здравоохранения и чаще получают социальные выплаты. Наследуемость оценивается: примерно 40% для продолжительности сна и 17% для чрезмерной дневной сонливости. Гиперсомния при психических расстройствах носит вторичный характер. Наиболее часто она возникает на фоне депрессии и биполярного расстройства. Для оценки выраженности дневной сонливости используют методы самонаблюдения и объективные — множественный тест латентности сна, актиграфию, полисомнографию. При дифференциальной диагностике гиперсомнии при психических расстройствах необходимо проводить дифференциальный диагноз с гиперсомнией, вызванной приемом лекарственных препаратов или других веществ и синдромом недостаточного сна. Этиология длительного сна при психических расстройствах сложна и включает биологические и психологические причины. До сих пор остается неясной связь между самооценкой гиперсомнии и фактически полученным сном. Результаты суточной полисомнографии показывают значительное увеличение времени в постели в течение дня и ночи (клинофилия). Терапию гиперсомнических синдромов необходимо проводить с учетом этиологии заболевания. В случаях вторичного характера основные усилия должны быть направлены на лечение основного психического расстройства, вызывающего сонливость.

**Ключевые слова:** гиперсомния, вторичная гиперсомния, генетические предпосылки, психические расстройства, аффективные расстройства, диагностика, дифференциальная диагностика.

### Информация об авторах:

Котова О.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

Беляев А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Медведев В.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Акарачкова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

Автор, ответственный за переписку: Котова О.В. — e-mail: ol\_kotova@mail.ru

Зуйкова Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-7192-7095>

Салынцев И.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8623-8455>

Палин А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9480-731X>

Паршакова Е.С. — <https://orcid.org/0009-0006-6709-0153>

### Как цитировать:

Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Зуйкова Н.Л., Салынцев И.В., Палин А.В., Паршакова Е.С.

Гиперсомния при психических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):63–68.

<https://doi.org/10.17116/jnevro202312305263>

## Hypersomnia in mental disorders

© О.В. КОТОВА<sup>1,2</sup>, А.А. БЕЛЯЕВ<sup>3</sup>, В.Э. МЕДВЕДЕВ<sup>1</sup>, Е.С. АКАРАЧКОВА<sup>1</sup>, Н.Л. ЗУЙКОВА<sup>1</sup>, И.В. САЛЫНЦЕВ<sup>1</sup>,  
А.В. ПАЛИН<sup>1</sup>, Е.С. ПАРШАКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Institute of Peoples' Friendship University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>International Society for the Study of Stress «Stress under control», Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sklifosovsky Scientific Research Institute of Emergency Medical Care, Moscow, Russia

### Abstract

Hypersomnia is a group of diseases that share the main symptom — excessive daytime sleepiness, not caused by disturbances in nocturnal sleep or circadian rhythms. Excessive daytime sleepiness is present in 15.6% of adults in the world, a Russian study showed a prevalence of 39.2%. It is associated with a wide range of comorbidities, including obesity and mental disorders, on the other hand, the presence of hypersomnia increases the likelihood of mental illness. People with hypersomnia are more likely to take medications, have a decreased quality of life, spend more health care resources, and more often receive social ben-

efits. The heritability is estimated to be about 40% for sleep duration and 17% for excessive daytime sleepiness. Hypersomnia in mental disorders is secondary. It most often occurs in patients with depression or bipolar disorder. To assess the severity of daytime sleepiness, self-observation and objective methods, including the multiple sleep latency test, actigraphy, polysomnography, are used. In the differential diagnosis of hypersomnia in psychiatric disorders, it is necessary to make a differential diagnosis with hypersomnia caused by taking medications or other substances and insufficient sleep syndrome. The etiology of prolonged sleep in psychiatric disorders is complex, and includes biological and psychological causes. The relationship between self-reported hypersomnia and sleep actually obtained is still unclear. Results of daily polysomnography show a significant increase in time in bed during the day and night (clinophilia). Therapy of hypersomniac syndromes should be done taking into account the etiology of the disease. In cases of secondary nature, the main efforts should be directed to the treatment of the underlying mental disorder causing somnolence.

**Keywords:** hypersomnia, derivative hypersomnia, genetic precondition, mental disorders, affective disorders, diagnostics, differential diagnosis.

#### Information about the authors:

Kotova O.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3908-0381>

Belyaev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7186-870X>

Medvedev V.E. — <https://orcid.org/0000-0001-8653-596X>

Akarachkova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>

**Corresponding author:** Kotova O.V. — e-mail: [ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_kotova@mail.ru)

Zujkova N.L. — <https://orcid.org/0000-0002-7192-7095>

Saly'ncev I.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8623-8455>

Palin A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9480-731X>

Parshakova E.S. — <https://orcid.org/0009-0006-6709-0153>

#### To cite this article:

Kotova OV, Belyaev AA, Medvedev VE, Akarachkova ES, Zujkova NL, Saly'ncev IV, Palin AV, Parshakova ES. Hypersomnia in mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):63–68. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305263>

Хронические нарушения сна, связанные с психическими, сердечными и метаболическими заболеваниями, поражают 25–30% взрослых в мире [1, 2]. Говоря о нарушениях сна при психических расстройствах, чаще всего имеют в виду инсомнию, так как это частое состояние с отрицательными последствиями для здоровья, хотя гиперсомния также может негативно влиять на разные аспекты жизни пациента. Отмечается, что чрезмерная дневная сонливость (ЧДС), термин, который используется в литературе наряду с термином гиперсомния, связана с широким спектром сопутствующих заболеваний, включая ожирение и психические расстройства [3]. В то же время, наличие гиперсомнии повышает вероятность развития психических заболеваний [4].

ЧДС с сопутствующими симптомами функциональных нарушений присутствует у 15,6% взрослого населения в мире [5]. Распространенность ЧДС у взрослых достигает 33% [6], 41,5% подростков сообщают, что чувствуют сонливость в дневное время [7].

Распространенность гиперсомнии в России изучалась среди жителей Республики Чувашия. Оценивали ЧДС у 2161 жителя (1007 мужчин и 1154 женщины) в возрасте 18–70 лет (средний —  $36,5 \pm 13,8$  года). Использовали Эпвортскую шкалу сонливости и тест на апноэ сна (NoSAS) для оценки риска синдрома обструктивного апноэ сна. ЧДС выявлена у 846 (39,2%) человек, без гендерной принадлежности и места их проживания, но эти респонденты были старше и имели больший индекс массы тела. С возрастом число лиц с ЧДС увеличивалось, достигая максимума в возрастной группе 61–70 лет. ЧДС чаще наблюдалась у респондентов с хроническими болезнями, нарушениями сна, регулярно употребляющих алкоголь, курящих, а также с храпом, остановками дыхания во сне, повышенным артериальным давлением и/или принимающих антигипертензивные препараты, с усталостью в течение дня. Отдельно наличие психической патологии у респондентов не исследовалось. Авторами был сделан вывод, что врачам раз-

личных специальностей необходимо обращать внимание на ЧДС для поиска коморбидной патологии [8].

Термин «гиперсомния» трактуется немного по-разному. В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) гиперсомнию переименовали в «гиперсомническое расстройство», которое характеризуется чрезмерной сонливостью, о чем свидетельствуют чрезмерная потребность в сне, длительный сон или чрезмерная инерция сна [9]. В Международной классификации болезней (МКБ-10) нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния), код G47.1, описывают как чрезмерную сонливость или склонность засыпать в дневное время, которая объясняется не только недостаточным количеством сна [10]. В некоторых исследованиях гиперсомнию при психических расстройствах определяют как длительный сон [11, 12].

Цель обзора — анализ данной литературы о гиперсомнии при психических расстройствах.

Существуют доказательства влияния гиперсомнии на здоровье и качество жизни человека. Так, например, подростки с гиперсомнией сообщают о большем количестве эмоциональных и межличностных проблем, взрослые с гиперсомнией в 13,4 раза чаще злоупотребляют психоактивными веществами, пожилые люди с ЧДС сообщают о значительном ухудшении повседневной активности [13–15]. В целом люди с гиперсомнией чаще принимают лекарственные средства, тратят больше ресурсов здравоохранения и чаще получают социальные выплаты [16].

Нарушения сна могут играть важную роль в этиологии и поддержании физического и психического здоровья и не являться вторичными по отношению к основному заболеванию [1]. Существует много доказательств негативного влияния инсомнии на здоровье человека, но метаанализ 16 проспективных исследований показал, что и длительный привычный сон был связан с повышением показателей смертности от всех причин, при этом длительный сон увеличивал

риск последующей смерти в 1,3 раза [17]. Это подтверждается и современными генетическими исследованиями.

В то время как факторы окружающей среды вносят важный вклад в формирование продолжительности и нарушений обычного сна, эти признаки являются наследуемыми, а идентификация генов должна улучшить наше понимание функций сна, механизмов, связывающих сон с болезнью, и привести к разработке новых методов лечения [18–20]. Наследуемость оценивается примерно в 40% для продолжительности сна, 25–45% для бессонницы и 17% для чрезмерной дневной сонливости, но генетических факторов известно немного [20]. При анализе общегеномных ассоциаций продолжительности сна, симптомов бессонницы и ЧДС британского Биобанка ( $n=112\,586$ ) были обнаружены локусы, связанные с симптомами инсомнии, ЧДС, продолжительностью сна. Была отмечена генетическая корреляция между большей продолжительностью сна и риском развития шизофрении и между повышенным уровнем ЧДС и показателями ожирения [21].

Гиперсомния — это группа заболеваний, которые объединяет основной симптом — ЧДС, не обусловленная нарушением ночного сна или циркадианных ритмов. При гиперсомниях в большинстве случаев чрезмерная сонливость является хроническим симптомом и должна присутствовать, по крайней мере, в течение 3 мес до постановки диагноза.

Согласно третьей редакции Международной классификации расстройств сна [22], раздел гиперсомний включает следующие заболевания: нарколепсию первого типа; нарколепсию второго типа; идиопатическую гиперсомнию; синдром Клейне—Левина; вторичную гиперсомнию; гиперсомнию при приеме лекарственных или других препаратов; гиперсомнию при психических расстройствах; синдром недостаточного сна.

Таким образом, к гиперсомниям центрального генеза относится нарколепсия, идиопатическая гиперсомния и синдром Клейне—Левина. В остальных случаях гиперсомния носит вторичный характер, в том числе при психических расстройствах.

Для оценки выраженности дневной сонливости используют методы самонаблюдения, такие как Эпвортская шкала сонливости, Стенфордская и Каролинская шкалы сонливости, и объективные — множественный тест латентности сна, актиграфию, полисомнографию (ПСГ). Результаты этих исследований не всегда коррелируют друг с другом и должны подвергаться соответствующей клинической оценке специалистом.

При гиперсомнии при психических расстройствах пациент жалуется на сонливость в структуре симптомов психического заболевания. Наиболее часто она возникает на фоне депрессии и биполярного расстройства. Чаще страдают женщины, характерный возраст развития между 20 и 50 годами [23].

Гиперсомния присутствует примерно у 30% людей с выраженным депрессивным расстройством, ее наличие дает возможность прогнозировать более тяжелое течение болезни: более длительное и устойчивое к лечению [24, 25]. Гиперсомния сама по себе является симптомом, устойчивым к лечению, и основной жалобой тех, кто не достигает ремиссии депрессивного расстройства [26, 27].

Перспективные эпидемиологические исследования показывают, что у людей с гиперсомнией в 2,4–2,9 раза выше вероятность развития последующего депрессивного эпизода [4]. При биполярном аффективном расстрой-

стве, депрессивном эпизоде гиперсомния встречается еще чаще [28, 29]. Даже за пределами депрессивных эпизодов примерно 25% людей с биполярным расстройством испытывают гиперсомнию, и она связана с будущими депрессивными симптомами [28].

При дифференциальной диагностике гиперсомнии при психических расстройствах нужно учитывать другие виды гиперсомнии, вызванные, в частности, приемом лекарственных препаратов или других веществ, в том числе психотропных. К безрецептурным лекарствам, которые могут вызывать седативный эффект, относятся антигистаминные и снотворные препараты. Ряд отпускаемых по рецепту лекарств и психотропных веществ может привести к седации: альфа-2-агонисты, бензодиазепины, снотворные, агонисты дофамина — прамипексол или ропинириол, в редких случаях — нестероидные противовоспалительные, противоэпилептические, антиаритмические препараты, некоторые антибиотики, спазмолитики, бета-блокаторы, нейролептики, некоторые антидепрессанты, алкоголь, опиоиды, марихуана, в том числе вещества, которые используются пациентом неправильно, или имеет место злоупотребление. Отмена кокаина, амфетамина и других стимуляторов, включая кофеин, также может вызывать чрезмерную сонливость. Гиперсомния на фоне приема препаратов более характерна у пожилых людей, страдающих несколькими заболеваниями и подверженных полипрагмазии. Диагноз можно подтвердить, если сонливость проходит после прекращения приема препарата, вызывающего ее [30, 31].

Еще одно состояние необходимо дифференцировать от гиперсомнии при психических расстройствах — синдром недостаточного сна, по-другому — поведенчески индуцированный синдром недостаточного сна, или хроническое недосыпание. Синдром недостаточного сна может развиваться у любого человека, но чаще страдают подростки. Это связано с высокой потребностью подростков в сне, однако социальные факторы, такие как необходимость рано вставать на учебу, повышенная активность в вечернее время, «засиживание» в телефоне/компьютере, часто приводят к хроническому ограничению сна. Синдром возникает при регулярном ограничении длительности сна, необходимого для поддержания нормального уровня бодрствования, формируется существенное несоответствие между потребностью в сне и длительностью фактического сна, что зачастую недооценивается пациентом. Помимо сонливости, пациент может жаловаться на раздражительность, невнимательность, снижение мотивации и активности, отсутствие энергии, быструю утомляемость, беспокойство. Существенное увеличение времени сна перед выходными, в отпуске или на каникулах, по сравнению с рабочей неделей, косвенно подтверждает наличие данного расстройства. Для постановки диагноза проведение объективных методов исследования, например ПСГ, не требуется. Диагноз устанавливается на основании регресса сонливости и прочих жалоб при увеличении длительности сна пациента [23].

Этиология длительного сна при психических расстройствах сложна и включает биологические причины: снижение медленноволновой активности ночью; более медленный циркадный водитель ритма и психологические механизмы: анергия или безволие, копинг-стратегия избегания [32–35].

Еще один из возможных механизмов чрезмерной сонливости может быть связан со снижением уровня гистамина в цереброспинальной жидкости и различиями

в человеческом лейкоцитарном антигене (HLA) [36, 37]. Хотя вклад тех или иных механизмов в развитие гиперсомнии или отличие длительного сна от ЧДС до сих пор неизвестен.

Вариантами манифестации гиперсомнии при психических расстройствах могут быть: возрастание потребности в сне, клинофилия (залеживания в кровати), усталость, апатия, нарколепсия-подобное состояние (при шизофрении), чувство чрезмерной сонливости.

Жалобы при ЧДС могут быть следующими: эпизоды непреднамеренного засыпания, включая приступы сна (эпизоды засыпания без продромальных симптомов сонливости); длительный основной эпизод сна, который не освежает; повторяющийся дневной сон; инертность сна (длительное затрудненное пробуждение с раздражительностью, автоматизированным поведением или спутанностью сознания); жалобы на усталость, которую необходимо отличать от сонливости [38].

Несмотря на то что больные предъявляют жалобы на увеличение времени сна, объективных доказательств этому не получено. Так, при ПСГ выявляется увеличение времени нахождения в постели, времени засыпания, количества пробуждений и времени бодрствования внутри сна, снижение эффективности сна. При депрессии может быть сокращение латентного периода фазы быстрого сна. Средняя латентность сна по результатам множественного теста, как правило, остается в пределах нормы и контрастирует с субъективными жалобами на сонливость и результатами Эпвортской шкалы. Результаты суточной ПСГ показывают значительное увеличение времени в постели в течение дня и ночи [23].

До сих пор остается неясной связь между самооценкой гиперсомнии и фактически полученным сном. Чрезмерная сонливость и длительный сон могут не совпадать. Так, например, не обнаружено связи между частотой жалоб на чрезмерную сонливость и самооценкой длительного сна [39]. Лица, сообщающие о долгом ночном сне, не демонстрируют ЧДС, и в литературе есть предположение, что длительный сон и чрезмерная сонливость не связаны [40]. При измерении длительности ночного сна выяснилось, что люди с гиперсомнией на самом деле спят не дольше, чем пациенты без гиперсомнии. Исследование с использованием ПСГ показало, что пациенты с гиперсомнией и психической патологией спали в среднем 7,68 ч, и только 14% — более 9 ч [34]. Эти данные были воспроизведены в нескольких исследованиях с использованием ПСГ, актиграфии и при использовании дневника сна [28, 41, 42]. Известно, что люди с инсомнией переоценивают период бодрствования и недооценивают общее время сна [43], но остается неясным, одинаково ли люди с гиперсомнией неправильно воспринимают свой сон [44].

Среди психических расстройств гиперсомния наиболее часто встречается при биполярном расстройстве [24, 45]. Кроме того, гиперсомния сохраняется в период между эпизодами биполярного расстройства с относительно высокой частотой [28]. Одно из исследований гиперсомнии у пациентов с биполярным аффективным расстройством было проведено путем вторичного анализа данных, полученных в результате трех отдельных исследований сна при биполярном расстройстве, проведенных в период с декабря 2005 г. по ноябрь 2011 г. [46—48]. Окончательная выборка включала 159 взрослых в возрасте от 18 до 70 лет с диагно-

зом «расстройство биполярного спектра», которые находились между эпизодами на момент начала исследования. Сделано это авторами было умышленно, так как жалобы на гиперсомнию могут пересекаться с другими симптомами депрессии, такими как апатия, снижение воли или психомоторная заторможенность [41], а также могут случаться связанные с настроением искажения в отчетности. Исследователи разделили пациентов на несколько групп, одна из них состояла из лиц с длительным сном и отсутствием жалоб на чрезмерную сонливость, сон у них был в среднем более 9 ч за ночь и чувствовали пациенты себя «немного» или «несколько» сонными в дневное время. Другая группа состояла из лиц, оценивших дневную сонливость между «много» и «очень много», но со средней продолжительностью сна 7,1 ч. Еще две группы состояли из людей, которые не сообщали о чрезмерной сонливости, но сообщили о средней продолжительности сна 6,4 и 8,2 ч соответственно. Участники принимали в среднем  $2,5 \pm 1,5$  лекарственных средств (нормотимики, антидепрессанты, нейролептики типичные и атипичные, анксиолитики, стимуляторы, гипнотики). Среди пациентов не получали лекарства 6,3%, на монотерапии были 22%, на политерапии — 71,7%. По данным актиграфии, собранным в течение 24-часового периода, было показано, что люди, долго спящие, проводили больше времени в постели, т.е. имели чрезмерно продолжительный постельный режим, но не имели более длительный сон.

Чрезмерная сонливость не была связана с увеличением общего времени сна или времени в постели ни в дневниках, ни в актиграфии, что может подтверждать, что длительный сон и чрезмерная сонливость — отдельные подтипы гиперсомнии. Эти данные были подтверждены в исследованиях с использованием ПСГ [28].

Авторы исследования сделали следующие выводы: гиперсомния состоит из двух отдельных подгрупп: «длительный сон» и «чрезмерная сонливость»; ни на одну из этих подгрупп, по-видимому, лекарства не влияют; объективный сон «долго спящих» характеризуется длительным пребыванием в постели, а не длительной продолжительностью сна; чрезмерная сонливость предсказывает рецидив мании.

Терапию гиперсомнических синдромов необходимо проводить с учетом этиологии заболевания. В случаях вторичного характера основные усилия должны быть направлены на лечение основного психического расстройства, вызывающего сонливость.

## Заключение

Способность поддерживать адекватный окружающим условиям уровень бодрствования — важная функция, необходимая для нормальной жизнедеятельности человека, его самореализации. Нарушение этой функции и возникновение патологической сонливости, в том числе при психических расстройствах, могут значительно снижать качество жизни и работоспособность, иметь значимые социальные последствия и приводить к дезадаптации пациента. Поэтому рекомендуется обращать внимание на гиперсомнию у пациента с психическими расстройствами и по возможности корректировать данное состояние.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN. Insomnia and its impact on physical and mental health. *Curr Psychiatry Rep.* 2013;15(12):418. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0418-8>
- Stranges S, Tighe W, Gomez-Olive FX, et al. Sleep problems: an emerging global epidemic? Findings from the INDEPTH WHO-SAGE study among more than 40,000 older adults from 8 countries across Africa and Asia. *Sleep.* 2012;35(8):1173-1181. <https://doi.org/10.5665/sleep.2012>
- Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Kritikou I, et al. Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity. *Sleep.* 2015;38(3):351-360. <https://doi.org/10.5665/sleep.4488>
- Ford DE, Cooper-Patrick L. Sleep disturbances and mood disorders: an epidemiologic perspective. *Depress Anxiety.* 2001;14(1):3-6. <https://doi.org/10.1002/da.1041>
- Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: implications for DSM-5 nosology. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(1):71-79. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1240>
- Kolla BP, He JP, Mansukhani MP, et al. Excessive sleepiness and associated symptoms in the US adult population: prevalence, correlates, and comorbidity. *Sleep Health.* 2020;6(1):79-87. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2019.09.004>
- Kolla BP, He JP, Mansukhani MP, et al. Prevalence and correlates of hypersomnolent symptoms in US teens. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2019;58(7):712-720. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.09.435>
- Голеньков А.В., Шмелева С.В., Бонкало Т.И. Распространенность сонливости в популяции одного из субъектов России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2020;28(10):1113-1117. Golenkov AV, Shmeleva SV, Bonkalo TI. The prevalence of sleepiness in the population of one of the regions of Russia. *Problemy Socialnoi Gigieny, Zdravoookhraneniya i Istorii Meditsiny.* 2020;28(10):1113-1117. (In Russ.). <https://doi.org/10.15393/j9.art.2012.363>
- American Psychiatric Association. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. [https://doi.org/10.1007/springerreference\\_179660](https://doi.org/10.1007/springerreference_179660)
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр.* М.: Медицина; 1998. *International Statistical Classification of Diseases and Health Problems; 10th revision.* M.: Medicine; 1998. (In Russ.). <https://doi.org/10.1177/183335839702700110>
- Parker G, Malhi G, Hadzi-Pavlovic D, Parker K. Sleeping in? The impact of age and depressive sub-type on hypersomnia. *J Affect Disord.* 2006;90(1):73-76. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2005.10.004>
- Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord.* 2014;167:93-97. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.060>
- Roberts R, Roberts C, Chen I. Functioning of adolescents with symptoms of disturbed sleep. *Journal of Youth and Adolescence.* 2001;30(1):1-18. <https://doi.org/10.1023/a:1005230820074>
- 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)
- Gooneratne NS, Weaver TE, Cater JR, et al. Functional outcomes of excessive daytime sleepiness in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):642-649. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0579.2003.00208.x>
- Jennum P, Kjellberg J. The socio-economical burden of hypersomnia. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(4):265-270. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01227.x>
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33:585-592.
- de Castro JM. The influence of heredity on self-reported sleep patterns in free-living humans. *Physiol Behav.* 2002;76(5):479-486. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.585>
- Evans DS, Snitker S, Wu SH, et al. Habitual sleep/wake patterns in the Old Order Amish: heritability and association with non-genetic factors. *Sleep.* 2011;34(5):661-669. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.661>
- Wing YK, Zhang J, Lam SP, et al. Familial aggregation and heritability of insomnia in a community-based study. *Sleep Med.* 2012;13(8):985-990. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.04.013>
- Lane JM, Liang J, Vlasac I, et al. Genome-wide association analyses of sleep disturbance traits identify new loci and highlight shared genetics with neuropsychiatric and metabolic traits. *Nat Genet.* 2017;49(2):274-281. <https://doi.org/10.1038/ng.3749>
- International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: *American Academy of Sleep Medicine.* 2014;9(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.10.006>
- Стрыгин К.Н. Современная рубрификация гиперсомний, их диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;15(1):64-71. Strygin KN. Contemporary Classification of Hypersomnias: its Diagnosis and Treatment. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2015;15(1):64-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/9704-5385-8-ssk-1-64>
- Kaplan KA, Harvey AG. Hypersomnia across mood disorders: A review and synthesis. *Sleep Med Rev.* 2009;13(4):275-285. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.09.001>
- Matza LS, Revicki DA, Davidson JR, Stewart JW. Depression with atypical features in the National Comorbidity Survey: classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(8):817-826. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.8.817>
- Iovieno N, van Nieuwenhuizen A, Clain A, et al. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with fluoxetine and risk of relapse. *Depress Anxiety.* 2011;28(2):137-144. <https://doi.org/10.1002/da.20768>
- Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. Differences between minimally depressed patients who do and do not consider themselves to be in remission. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1134-1138. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0908>
- Kaplan KA, Gruber J, Eidelman P, et al. Hypersomnia in inter-episode bipolar disorder: does it have prognostic significance? *J Affect Disord.* 2011;132(3):438-444. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.013>
- Leibenluft E, Clark CH, Myers FS. The reproducibility of depressive and hypomanic symptoms across repeated episodes in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1995;33(2):83-88. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(94\)00077-m](https://doi.org/10.1016/0165-0327(94)00077-m)
- Sateia M, Doghramji K, Hauri P, Morin C. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep.* 2000;23(2):243-308. <https://doi.org/10.1093/sleep/23.2.11>
- Angarita GA, Emadi N, Hodges S, Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addict Sci Clin Pract.* 2016;11(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13722-016-0056-7>
- Plante DT, Landsness EC, Peterson MJ, et al. Altered slow wave activity in major depressive disorder with hypersomnia: a high density EEG pilot study. *Psychiatry Res.* 2012;201(3):240-244. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.001>
- Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, et al. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):26-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020827>
- Billiard M, Dolenc L, Aldaz C, et al. Hypersomnia associated with mood disorders: a new perspective. *J Psychosom Res.* 1994;38:41-47. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)90134-1](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90134-1)
- Jacobson N, Martell C, Dimidjian S. Behavioral activation treatment for depression: returning to contextual roots. *Clinical Psychology Science and Practice.* 2001;8(3):255-270. <https://doi.org/10.1093/clipsy.8.3.255>
- Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2009;32(2):181-187. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.181>
- Goel N, Banks S, Mignot E, Dinges DF. DQB1\*0602 predicts interindividual differences in physiologic sleep, sleepiness, and fatigue. *Neurology.* 2010;75(17):1509-1519. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181f9615d>

38. Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, Kolla BP. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1288-1301. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.033>
39. Ohayon MM, Reynolds CF, 3rd, Dauvilliers Y. Excessive sleep duration and quality of life. *Ann Neurol.* 2013;73(6):785-794. <https://doi.org/10.1002/ana.23818>
40. Kaplan KA, McGlinchey EL, Soehner A, et al. Hypersomnia subtypes, sleep and relapse in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2015;45(8):1751-1763. <https://doi.org/10.1017/s0003291714002918>
41. Dolenc L, Besset A, Billiard M. Hypersomnia in association with dysthymia in comparison with idiopathic hypersomnia and normal controls. *Pflugers Arch.* 1996;431(6):303-304. <https://doi.org/10.1007/bf02346389>
42. Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, et al. Differences in nocturnal and daytime sleep between primary and psychiatric hypersomnia: diagnostic and treatment implications. *Psychosom Med.* 2000;62(2):220-226. <https://doi.org/10.1097/00006842-200003000-00013>
43. Harvey AG, Tang NK. (Mis)perception of sleep in insomnia: a puzzle and a resolution. *Psychol Bull.* 2012;138(1):77-101. <https://doi.org/10.1037/a0025730>
44. Trajanovic NN, Radivojevic V, Kaushansky Y, Shapiro CM. Positive sleep state misperception — a new concept of sleep misperception. *Sleep Med.* 2007;8(2):111-118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.013>
45. Benazzi F. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(3):471-477. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.016>
46. Talbot LS, Hairston IS, Eidelman P, et al. The effect of mood on sleep onset latency and REM sleep in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol.* 2009;118(3):448-458. <https://doi.org/10.1037/a0016605>
47. Gershon A, Thompson WK, Eidelman P, et al. Restless pillow, ruffled mind: sleep and affect coupling in interepisode bipolar disorder. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(4):863-873. <https://doi.org/10.1037/a0028233>
48. Kaplan KA, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG. Evaluating sleep in bipolar disorder: comparison between actigraphy, polysomnography, and sleep diary. *Bipolar Disord.* 2012;14(8):870-879. <https://doi.org/10.1111/bdi.12021>

Поступила 10.03.2023

Received 10.03.2023

Принята к печати 14.03.2023

Accepted 14.03.2023

## Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование

© Е.Д. СПЕКТОР, Н.Н. КОБЕРСКАЯ, Е.В. ШАШКОВА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

### Резюме

**Цель исследования.** Установить предикторную роль периодических движений ног во сне в отношении темпов прогрессирования церебральной микроангиопатии (ЦМА).

**Материал и методы.** В исследование были включены 50 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет с диагнозом ЦМА, которым были проведены МРТ головного мозга (волюметрия гиперинтенсивного белого вещества — ГИБВ), ночная актиграфия и нейропсихологическое тестирование. На основании индекса периодических движений конечностей (ИПДК) были сформированы основная (ИПДК  $\geq 15$ ) и контрольная (ИПДК  $< 15$ ) группы. На этапе второго визита через 1 год наблюдения у пациентов оценивались нейропсихологический статус и МРТ головного мозга по протоколу, аналогичному протоколу в момент первого визита. С целью установления влияния ИПДК на прогрессирование МР-изменений и когнитивных нарушений проводился анализ ANCOVA.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое влияние ПДК на прирост объема ГИБВ, причем как в виде факта повышения индекса более 15 движений в час ( $p=0,03$ ), так и количественно в виде связи с величиной индекса ( $p=0,048$ ). Влияние ПДК на прогрессирование когнитивной дисфункции установлено не было, однако показано, что присутствие ПДК ассоциировано с поражением в области глубокого белого вещества ( $r=0,42$ ,  $p<0,0001$ ), а результаты выполнения нейропсихологических тестов — с поражением перивентрикулярного и юстакортикального белого вещества ( $p<0,05$  для каждого из исследуемых тестов).

**Заключение.** Наличие ПДК является предиктором прогрессирования поражения белого вещества головного мозга у больных с ЦМА.

**Ключевые слова:** периодические движения конечностей во сне, нарушения сна, церебральная микроангиопатия, когнитивная дисфункция, магнитно-резонансная томография.

### Информация об авторах:

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

Шашкова Е.В. — e-mail: [shew.mri@gmail.com](mailto:shew.mri@gmail.com)

Коберская Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

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

Автор, ответственный за переписку: Спектор Е.Д. — e-mail: [ekaterina.d.spektor@gmail.com](mailto:ekaterina.d.spektor@gmail.com)

### Как цитировать:

Спектор Е.Д., Коберская Н.Н., Шашкова Е.В., Полуэктов М.Г. Периодические движения конечностей во сне и прогрессирование церебральной микроангиопатии: проспективное когортное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123(5 вып. 2):69–75. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305269>

## Periodic limb movements in sleep and cerebral small vessel disease progression: a prospective cohort study

© E.D. SPEKTOR, N.N. KOBERSKAYA, E.V. SHASHKOVA, M.G. POLUEKTOV

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

### Abstract

**Objective.** To determine the predictive role of periodic limb movements in sleep (PLMS) in cerebral small vessel disease (cSVD) progression rate.

**Material and methods.** Fifty patients with cSVD, aged 60–75 y.o., were enrolled. The study protocol included MRI assessment of white matter hyperintensities (WMH), nocturnal actigraphy and cognitive assessment. Depending on the PLMS, the main (PLM index  $\geq 15$ ) and the control (PLM index  $< 15$ ) groups were formed. The second visit was carried out in one year follow-up period, the examination consisted of brain MRI and cognitive assessment under the same protocol. ANCOVA was performed to determine if PLMS influence the degree of MRI- and neuropsychological changes.

**Results.** A significant effect of PLMS on the increase in the volume of WMH was revealed, both in the form of an increase in the index by more than 15 movements per hour ( $p=0.03$ ), and quantitatively in the form of a connection with the index value ( $p=0.048$ ).

The influence of PLMS on the progression of cognitive dysfunction has not been found, however, it has been shown that the presence of PLMS is associated with lesions in the deep white matter ( $r=0.42$ ,  $p<0.0001$ ), and the results of neuropsychological tests are associated with lesions in the periventricular and juxtacortical WMH ( $p < 0.05$  for each test).

**Conclusion.** PLMS predict WMH progression in cSVD.

**Keywords:** periodic limb movement disorder, sleep disorder, cerebral microangiopathy, cognitive dysfunction, magnetic resonance imaging.

#### Information about the authors:

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

Koberskaya N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3110-4764>

**Corresponding author:** Spektor E.D. — e-mail: [ekaterina.d.spektor@gmail.com](mailto:ekaterina.d.spektor@gmail.com)

Shashkova E.V. — e-mail: [shew.mri@gmail.com](mailto:shew.mri@gmail.com)

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

#### To cite this article:

Spektor ED, Koberskaya NN, Shashkova EV, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and cerebral small vessel disease progression: a prospective cohort study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):69–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305269>

В настоящее время накапливаются данные о влиянии нарушений сна на течение сердечно-сосудистой патологии, в том числе цереброваскулярных заболеваний. Периодические движения конечностей (ПДК) во сне — это повторяющиеся стереотипные движения, возникающие преимущественно в фазу медленноволнового сна, наблюдающиеся обычно в ногах (реже — в руках) и включающие тыльное сгибание больших пальцев стопы, иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием всей конечности [1]. ПДК могут нарушать ночной сон и приводить к чувству неосвежающего сна наутро, однако чаще не имеют заметных для пациента клинических проявлений и остаются недиагностированными [1, 2]. Распространенность ПДК в общей популяции составляет 6%, однако частота встречаемости увеличивается с возрастом и достигает 34% в популяции лиц старше 60 лет [1].

На данный момент единого мнения о клиническом значении ПДК не существует, но есть отдельные свидетельства их возможного отрицательного воздействия на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, ПДК ассоциированы с увеличением смертности среди пациентов с уменьшенной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), среди пациентов с систолической сердечной недостаточностью и терминальной хронической почечной недостаточностью. ПДК являются независимым предиктором смерти, а также увеличивают риск развития артериальной гипертензии [3–6]. При сопоставимых показателях сердечного выброса, лица с высоким индексом ПДК (ИПДК) имеют большую выраженность гипертрофии ЛЖ [7]. В исследовании, проведенном J. Choi и соавт. [8], показано, что ПДК с индексом более 15 движений в час вне ассоциации с инсомнией, синдромом беспокойных ног (СБН) и/или синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) являются независимым предиктором смерти от любых причин.

Влияние ПДК на качество ночного сна дискуссионно, и более вероятно, что ПДК сами по себе не влияют на качество ночного сна, о чем свидетельствуют результаты крупного обсервационного исследования, проведенного E. Leary и соавт. [9] и включившего 1084 испытуемых. По этой причине объяснение негативного влияния ПДК в отношении сердечно-сосудистой системы в рамках изменения архитектуры сна, скорее, неверно, и следует искать непосредственную физиологическую связь этих явлений.

Среди исследователей этой проблемы превалирует представление, что ПДК оказывают влияние на тонус вегетативной нервной системы (ВНС) во время сна, что, вероятно, может приводить к долгосрочным последствиям [10–15]. ПДК сопровождаются транзиторным повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [15–19] и артериального давления (АД) [12, 18, 20, 21], выраженность подъема которого коррелирует с ИПДК [22]. Сопровождающее ПДК изменение вариабельности сердечного ритма указывает на повышение тонуса симпатического отдела ВНС [14], однако, по данным некоторых авторов, изменение вариабельности ритма, наоборот, предшествует ПДК [13].

Существуют отдельные работы, касающиеся связи ПДК и цереброваскулярной патологии, однако большинство исследований характеризуется одномоментным дизайном [23–26]. В исследовании, проведенном M. Kang и соавт. [23], была показана ассоциация ПДК со степенью выраженности изменений белого вещества, без уточнения зонального распределения этой патологии и характера нарушения когнитивных функций. Среди лонгитудинальных исследований существуют работы, показывающие увеличение риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) у лиц с ПДК в популяции пациентов с почечной недостаточностью [27] и у больных с церебральной микроангиопатией (ЦМА) [28]. M. Voulos и соавт. [24] было показано, что у пациентов, впервые перенесших малый инсульт или транзиторную ишемическую атаку, имеется положительная ассоциация между индексом ПДК и объемом гиперинтенсивного белого вещества (ГИБВ), однако данная работа характеризуется малым размером выборки.

В то же время O. Del Brutto и соавт. [25] в более крупном исследовании с участием 146 испытуемых показали отсутствие ассоциации ПДК с МРТ-маркерами заболевания. Y. Leng и соавт. [29] исследовали темпы когнитивного снижения у пожилых лиц без деменции и выявили отрицательное влияние ПДК, однако в работе отсутствует указание на причину когнитивной дисфункции, и по нозологическому принципу формирование выборки не проводилось, что не позволяет отнести эту работу к исследованиям связи ЦМА и ПДК.

Цель исследования — установление предикторной роли периодических движений ног во сне в отношении темпов прогрессирования ЦМА.

## Материал и методы

Набор пациентов проходил на базах Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и Городской клинической больницы им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения Москвы.

**Критерии включения:** возраст 60–75 лет, диагноз ЦМА, установленный на основании международных диагностических критериев [30], свободное владение русским языком.

**Критерии не включения:** ОНМК, черепно-мозговая травма (ЧМТ) или объемное образование головного мозга в анамнезе, соматическая патология, способная оказать влияние на когнитивную функцию, прием на момент исследования препаратов из группы нейролептиков, бензодиазепинов, антидепрессантов, СБН.

У включенных в исследование пациентов ( $n=58$ ) оценивалось субъективное качество ночного сна (Питтсбургский опросник оценки качества сна, Эпвортская шкала сонливости, шкала тяжести инсомнии), проводились ночная актиграфия, ночной кардиореспираторный мониторинг, МРТ головного мозга и нейропсихологическое тестирование.

**Критерии исключения:** когнитивные нарушения степени деменции и СОАС.

Актиграфия проводилась с помощью актиграфов SOMNOwatch [31], полученные данные проанализированы с использованием программного обеспечения DOMINO Light 4.0 («SOMNOmedics GmbH», Germany) с вычислением ИПДК. Для регистрации параметров дыхания во сне (воздушный поток через носовую канюлю, сатурация крови кислородом, пульсовая волна, храп) использовался портативный прибор Model Somnocheck Micro («Loewenstein Medical», Weinmann Medical Technology, Germany). Пациенты, имеющие значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) >5 эпизодов в час, были исключены из исследования ( $n=6$ ).

МРТ головного мозга выполнялась на аппарате Magnetom Skyra 3T. Протокол нейровизуализационного исследования включал режимы T2, T2 FLAIR, SWI, DWI в аксиальной проекции и T1 во фронтальной проекции. Все МР-последовательности были проанализированы с помощью

программного обеспечения volBrain, которое находится в открытом доступе и представляет инструмент для автоматизированного вычисления объема различных интрацеребральных структур. В рамках настоящей работы был вычислен объем ГИБВ отдельно для следующих зон: юкстакортикальной, глубоких отделов больших полушарий, перивентрикулярной, инфратенториальной, а также суммарный объем ГИБВ. Протокол нейропсихологического обследования включал Монреальскую шкалу когнитивных функций (MoCA), батарею тестов лобной дисфункции (FAB), тест связи цифр и тест связи цифр и букв (ТМТ-А и ТМТ-В), тест символьно-числового кодирования (является субтестом Шкалы интеллекта Векслера), тест запоминания 12 слов, тест зрительной ретенции Бентона, оценку семантической (категориальные ассоциации) и фонетической (литеральные ассоциации) речевой активности. Пациенты, имеющие когнитивные нарушения степени деменции ( $n=2$ ), были исключены из исследования.

В соответствии с дизайном исследования после исключения 8 пациентов в последующий анализ были включены 50 больных. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ИПДК: основная (ИПДК  $\geq 15$  эпизодов в час) и контрольная (ИПДК <15 эпизодов в час). Демографические и клинико-анамнестические сведения о пациентах приведены в **табл. 1**. Основная и контрольные группы не различались по возрасту, полу, представленности и выраженности основных факторов риска ССЗ. Средний срок наблюдения составил  $15,2 \pm 3,4$  мес в основной группе и  $15,5 \pm 3,6$  мес в контрольной.

Через 1 год наблюдения всем осуществившим второй визит пациентам ( $n=46$ ) были проведены МРТ головного мозга и нейропсихологическое тестирование по протоколу, аналогичному в день первого визита. Первичной конечной точкой в исследовании выступал суммарный объем ГИБВ на момент второго визита. Вторичными конечными точками являлись баллы по каждому из нейропсихологических тестов в день второго визита.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, утвержденное

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп исследования

**Table 1.** Clinical characteristics of study groups

Параметр	Основная группа ( $n=26$ )	Контрольная группа ( $n=24$ )	$p$
Пол (м/ж)	12/14	8/16	0,16
Возраст, годы	$67,1 \pm 5,3$	$66,1 \pm 4,1$	0,61
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	$25,9 \pm 3,2$	$26,4 \pm 3,9$	0,79
Привычное САД, мм рт.ст.	$133,7 \pm 13,7$	$128 \pm 10,45$	0,14
Гликемии натощак, ммоль/л	$6 \pm 1,3$	$6,3 \pm 1,7$	0,66
Общий холестерин натощак, ммоль/л	$5,8 \pm 1,3$	$5,4 \pm 1,4$	0,38
ИБС, $n$ (%)	12 (46,2)	8 (33,3)	0,45
Атеросклероз сонных артерий, $n$ (%)	11 (42,3)	7 (29,2)	0,45
Злоупотребление алкоголем, $n$ (%)	3 (11,5)	0 (0)	0,26
Продолжающие курить, $n$ (%)	4 (15,4)	6 (25)	0,62

**Примечание.** Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), номинативные переменные — в виде частот встречаемости и долей в группе —  $n$  (%);  $p$  — уровень статистической значимости; м — мужчины, ж — женщины; САД — систолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

**Note.** Quantitative variables are presented as means and standard deviations ( $M \pm SD$ ), qualitative variables are presented as frequencies of occurrences and percentages in groups —  $n$  (%);  $p$  is the level of statistical significance; m — men, ж — women; САД — systolic blood pressure; ИБС — ischemic heart disease.

локальным Этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

*Статистический анализ* осуществлялся методом ANCOVA (анализ ковариации), где ковариатой выступал оцениваемый параметр в день первого визита, а независимыми переменными — группа исследования и ИПДК. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), номинативные переменные — в виде частот встречаемости и долей в группе —  $n$  (%). Сравнение групп по факторам риска ССЗ осуществлялось с помощью непараметрического  $U$ -критерия Манна—Уитни для количественных переменных и критерия Фишера для качественных переменных. Связь ИПДК с результатами опросников, зональным распределением ГИБВ, связью нейропсихологических шкал и зонального распределения ГИБВ оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Оценка изменения показателей МРТ и нейропсихологических шкал за время наблюдения проводилась с помощью парного  $t$ -критерия. Полученные оценки считались достоверными при величине  $p < 0,05$ .

## Результаты

Статистически значимой корреляционной связи ИПДК и результата каждого из следующих опросников получено не было: для Питтсбургского опросника оценки качества сна ( $p=0,84$ ), шкалы тяжести инсомнии ( $p=0,91$ ) и Эпвортской шкалы сонливости ( $p=0,69$ ). Таким образом, можно утверждать, что повышенный ИПДК не оказывает значимого влияния на качество ночного сна и не может выступать фактором, опосредующим влияние ПДК на течение ЦМА.

Показатели, выбранные в качестве конечных точек, были проанализированы на предмет изменения во времени, и затем использованы только те из них, которые продемонстрировали статистически значимую динамику, т.е. оказались способны зафиксировать динамику заболевания. Такими показателями оказались объем ГИБВ, тест на фонетическую речевую активность (литеральные ассоциации) и тест символьно-числового кодирования. Результаты в дни первого и второго визитов и статистические оценки приведены в **табл. 2**.

Для первичной конечной точки (объем ГИБВ) была построена модель линейной регрессии, в которой независимыми переменными выступали ИПДК и значение зависимой переменной в день первого визита. Полученная связь ИПДК и прироста ГИБВ является статистически значимой (коэффициент уравнения 0,02, 95% ДИ 0,004—0,03,

$p=0,048$ ). Таким образом, можно говорить о связи индекса ПДК и темпов прироста пораженного объема белого вещества у пациентов с ЦМА (**рис. 1**).

В то же время величина коэффициента (0,02) является достаточно незначительной и указывает на среднее изменение величины ГИБВ при изменении ИПДК на 1 эпизод в час, ничего не говоря о том, как влияет клинический факт наличия ПДК (т.е. ИПДК  $\geq 15$  движений в час) на динамику ГИБВ. По этой причине была построена еще одна регрессионная модель, в которой вместо ИПДК независимой переменной выступала группа пациентов — основная или контрольная. Результаты анализа (коэффициент уравнения 0,65, 95% ДИ 0,06—1,24,  $p=0,03$ ) демонстрируют также статистическую значимость групповой принадлежности в отношении увеличения объема ГИБВ. Таким образом, наличие повышенного ИПДК при условиях равного исходного объема ГИБВ приводит дополнительно к увеличению этого объема на 0,65 мл в течение года. Величина прироста объема ГИБВ в двух группах представлена на **рис. 2**.

Модели для результатов нейропсихологического тестирования не показали статистической значимости фактора ИПДК в отношении темпов прогрессирования когнитивного дефицита ( $p=0,84$  для теста на фонетическую речевую активность и  $p=0,9$  для теста символьно-числового кодирования). Такие результаты свидетельствуют о том, что ИПДК влияют на нарастание пораженного белого вещества, но при этом не оказывают влияние на ухудшение в когнитивном статусе, которое непосредственно связано с церебральным поражением. Для объяснения этого факта была выдвинута гипотеза, что наличие ПДК способствует приросту ГИБВ в зонах, отличных от тех, с которыми ассоциировано нарастание когнитивной дисфункции. Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал, что ИПДК имеют статистически значимую положительную корреляционную связь с объемом ГИБВ в области глубокого белого вещества ( $\rho=0,42$ , 95% ДИ 0,24—0,58,  $p < 0,0001$ ), но не с объемом в перивентрикулярной области ( $p=0,3$ ). Связь с ГИБВ юстакортикальной области хоть и была статистически значимой ( $p=0,02$ ), однако характеризовалась низким показателем коэффициента корреляции ( $\rho=0,24$ , 95% ДИ 0,04—0,42), т.е. с клинической точки зрения является скорее незначимой.

Напротив, результат теста фонетической речевой активности имел статистически значимую и выраженную отрицательную корреляционную связь с объемами ГИБВ юстакортикальной ( $\rho=-0,51$ , 95% ДИ  $-(0,34-0,65)$ ,  $p < 0,0001$ ) и перивентрикулярной ( $\rho=-0,47$ , 95% ДИ  $-(0,29-0,62)$ ,  $p < 0,0001$ ) областей, но не с ГИБВ глубокого белого вещества ( $p=0,05$ ).

**Таблица 2.** Описательные статистики достоверно изменившихся за время наблюдения параметров ЦМА

**Table 2.** Descriptive statistics for cSVD features, which have significant changed during follow-up

Показатель	Визит 1	Визит 2	$t$ , 95% ДИ	$p$
ГИБВ, мл	2,78 $\pm$ 7,03	3,41 $\pm$ 8,52	-3,18, 0,28—1,24	0,002*
Литеральные ассоциации, слов в мин	10,9 $\pm$ 4,4	9,9 $\pm$ 4,2	-2,92, 0,37—2,04	0,005*
Тест символьно-числового кодирования, баллы	27 $\pm$ 12,3	25,7 $\pm$ 13,6	3,32, 0,98—4,02	0,002*

*Примечание.*  $t$  — значение  $t$ -статистики; 95% ДИ — 95% доверительный интервал для разницы средних значений; \* — уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .  
*Note.*  $t$  —  $t$ -value; 95% ДИ — 95% confidence interval for mean difference; \* — the level of statistical significance  $p < 0,05$ .

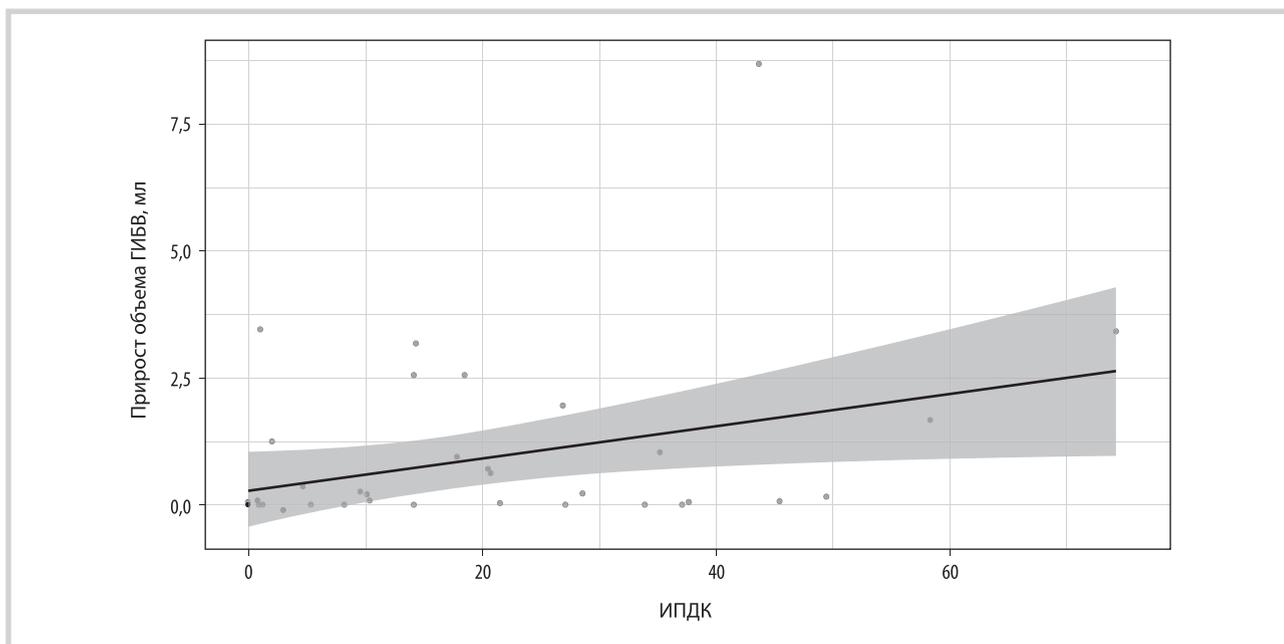


Рис. 1. Зависимость прироста объема ГИБВ (мл) за период наблюдения от ИПДК.

Fig. 1. White matter hyperintensities volume increase (ml) depending on periodic limb movement index.

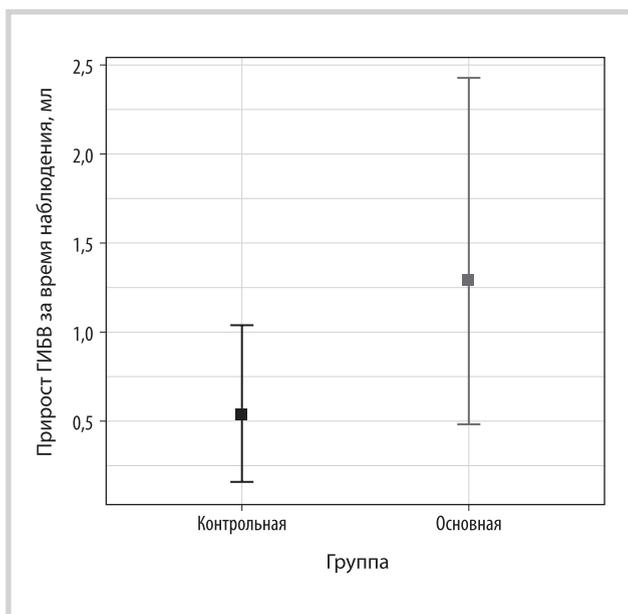


Рис. 2. Прирост объема ГИБВ (мл) за период наблюдения в группах исследования.

Точкой обозначено среднее значение, отрезком — 95% ДИ для среднего значения.

Fig. 2. White matter hyperintensities volume increase (ml) in study groups.

The dot indicates the mean value, the segment — 95% CI for the mean value.

Результаты теста символично-числового кодирования также были отрицательно связаны с объемами ГИБВ юкстакортикальной ( $\rho = -0,37$ , 95% ДИ  $-(0,18-0,53)$ ,  $p = 0,0003$ ) и перивентрикулярной ( $\rho = -0,52$ , 95% ДИ  $-(0,36-0,666)$ ,  $p < 0,0001$ ) областей, при этом связи с ГИБВ глубоких отделов не было ( $p = 0,12$ ).

## Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, проясняют, с одной стороны, роль ПДК в течении цереброваскулярной патологии, с другой — позволяют судить о темпах прогрессирования этой болезни самой по себе, вне связи с ПДК.

Выявленная предикторная роль ПДК в отношении увеличения объема ГИБВ согласуется с существующей на сегодняшний день парадигмой о повышении тонуса симпатического отдела ВНС у пациентов с периодическими движениями ног. В то же время говорить о ПДК как об источнике вегетативного дисбаланса не вполне корректно — таких данных пока не получено, и исследователи проблемы больше склоняются к рассмотрению ПДК как феномена, возникающего одновременно с вегетативными изменениями и имеющего с ними, вероятно, один источник. По этой причине обсуждать обнаруженные эффекты ПДК в терминах причинно-следственной связи преждевременно. Тем не менее прямое измерение колебаний симпатического тонуса в рутинной клинической практике дорого и трудоемко, а диагностика ассоциированной с ними двигательной активности не представляет затруднений, поэтому использование ПДК как прогностического фактора представляется вполне рациональным.

Говоря о той части полученных результатов, которая не связана с ПДК, следует отметить в первую очередь представление об уровне прогрессирования ЦМА в пределах короткого времени. Существует немного работ, посвященных этой проблеме, и большинство из них сосредоточены на несколько больших сроках наблюдения, а также характеризуются использованием шкал, дающих более грубые оценки по сравнению с волюметрией. В то же время следует сказать, что объем прироста ГИБВ определяется, помимо прочего, исходным объемом ГИБВ, и малый объем прироста в той выборке, которая была нами исследована,

объясняется в первую очередь тем, что в ней преобладали пациенты с легкими формами ЦМА. С учетом обширного протокола нейропсихологического исследования, включавшего оценку всех когнитивных доменов, ценность также представляет информация о том, какие из многочисленных шкал продемонстрировали динамику во времени, потому что такая информация позволила бы клиницисту правильно выбирать инструменты для динамической оценки когнитивного статуса пациента с ЦМА в краткосрочной перспективе. Тест на фонетическую речевую активность и тест символично-числового кодирования в большей степени чувствительны к когнитивной дисфункции по дизрегуляторному типу, который характерен для пациентов с ЦМА, и изменение результатов по этим шкалам во времени согласуется с существующими теоретическими представлениями. Среди примененных нейропсихологических инструментов были также другие, оценивающие регуляторные функции (батарея тестов лобной дисфункции, ТМТ-А и ТМТ-В, отдельные субтесты МоСА), однако они, вероятно, производят более грубые оценки и не способны уловить незначительные изменения, произошедшие за короткий отрезок времени.

К недостаткам работы в первую очередь стоит отнести использование актиграфии вместо «золотого стандарта» — ночной полисомнографии, что не позволяет исследовать феномен ПДК в полном объеме: оценивать связь движения с электроэнцефалографическими активациями, дыхательными событиями, а также сопоставлять записи с обеих конечностей, что может приводить к переоценке количества движений. Кроме того, предложенный дизайн не учитывает другие маркеры ЦМА, помимо ГИБВ: расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и лакуны, что делает оценку тяжести заболевания неполной.

## Заключение

Наличие ПДК во время сна может рассматриваться как предиктор прогрессирования поражения белого вещества головного мозга у больных с ЦМА, и его использование как прогностического фактора является обоснованным.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство*. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. *Somnology and Sleep Medicine. National guideline*. Ed. Poluektov M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.).
2. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: Prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*. 2006;10(3):169-177. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.12.003>
3. Yatsu S, Kasai T, Suda S, et al. Impact on Clinical Outcomes of Periodic Leg Movements During Sleep in Hospitalized Patients Following Acute Decompensated Heart Failure. *Circ J*. 2017;81(4):495-500. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0934>
4. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *The Am J of Cardiol*. 2011;107(3):447-451. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.037>
5. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1052-1060. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(00\)70039-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(00)70039-4)
6. Espinar-Sierra J, Vela-Bueno A, Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;51(3):103-107. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb02370.x>
7. Mirza M, Shen WK, Sofi A, et al. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(7):783-790. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.03.018>
8. Choi JW, Song JS, Lee YJ, Jeong DU. Periodic Limb Movements in Sleep is Associated with Increased Mortality. *Psychiatry Investigation*. 2017;14(5):669-673. <https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.669>
9. Leary EB, Moore HE, Schneider LD, et al. Periodic limb movements in sleep: Prevalence and associated sleepiness in the Wisconsin Sleep Cohort. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(11):2306-2314. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.022>
10. Barone DA, Ebben MR, DeGrazia M, et al. Heart rate variability in restless legs syndrome and periodic limb movements of Sleep. *Sleep Sci*. 2017;10(2):80-86. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20170015>
11. 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>
12. 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>
13. Sasaki 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. Published 2013 Oct 6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-139>
14. Sforza E, Pichot V, Barthelemy JC, et al. Cardiovascular variability during periodic leg movements: a spectral analysis approach. *Clinical Neurophysiology*. 2005;116(5):1096-1104. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.12.018>
15. 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). *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1619. <https://doi.org/10.3390/jcm8101619>
16. Allena M, Campus C, Morrone E, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(7):1282-1290. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.04.021>
17. Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, et al. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(11):2188-2195. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00206-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00206-2)
18. Siddiqui F, Strus J, Ming X, et al. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2007;118(9):1923-1930. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.006>
19. Winkelmann JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep*. 1999;22(5):575-580. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.575>
20. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep*. 1991;14(2):163-165.
21. Fulda S. The Role of Periodic Limb Movements During Sleep in Restless Legs Syndrome. *Sleep Med Clin*. 2015;10(3):241-248. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.05.013>

22. 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>
23. 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>
24. Boulos MI, Murray BJ, Muir RT, et al. Periodic Limb Movements and White Matter Hyperintensities in First-Ever Minor Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *Sleep*. 2016;40(3):zsw080. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw080>
25. Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, Castillo PR. Lack of Association between Periodic Limb Movements during Sleep and Neuroimaging Signatures of Cerebral Small Vessel Disease in Stroke-Free Community-Dwelling Older Adults. The Atahualpa Project. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(2):104497. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104497>
26. Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Периодические движения конечностей во сне и клинико-морфологические проявления церебральной микроангиопатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021;121(4-2):75-79. Spektr ED, Poluektov MG. Periodic limb movements in sleep and clinicomorphological features of cerebral small vessel disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(4-2):75-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104275>
27. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, et al. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res*. 2012;21(3):297-307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00956.x>
28. Спектор Е.Д., Магомедова К.А., Полуэктов М.Г. Риск развития ишемического инсульта у пациентов с периодическими движениями конечностей во сне: результаты одного года наблюдения. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(5):522-529. Spektr ED, Magomedova KA, Poluektov MG. Incidence of ischemic stroke in patients with periodic limb movements in sleep: one-year follow-up. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2021;27(5):522-529. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-5-522-529>
29. Leng Y, Blackwell T, Stone KL, et al. Periodic Limb Movements in Sleep are Associated with Greater Cognitive Decline in Older Men without Dementia. *Sleep*. 2016;39(10):1807-1810. <https://doi.org/10.5665/sleep.6158>
30. Rosenberg GA, Wallin A, Wardlaw JM, et al. Consensus statement for diagnosis of subcortical small vessel disease. *Flow Metab*. 2016;36(1):6-25. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.172>
31. Benes H, Kuechler G, Kohen R. Validation of the new actigraphy system SOMNOWatch for the measurement of periodic leg movements. *Sleep Med*. 2007;8(1):S85. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(07\)70321-0](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(07)70321-0)

Поступила 07.03.2023

Received 07.03.2023

Принята к печати 11.03.2023

Accepted 11.03.2023

# Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей

© В.Б. ПОПОВА<sup>1</sup>, З.Н. ЛЕЙКИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ООО «НоваМедика», Москва, Россия

## Резюме

**Цель исследования.** Оценка эффективности и безопасности препарата Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина и 50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина соответственно, капсулы с модифицированным высвобождением) в сравнении с препаратами дифенгидрамин 50 мг (Димедрол в таблетках) и мелатонин 3 мг (Мелаксен в таблетках) у пациентов с бессонницей.

**Материал и методы.** Проведено многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах. В исследование включены 312 пациентов с верифицированным в соответствии с критериями DSM-IV диагнозом «бессонница» (F51.0 по МКБ-10) и индексом выраженности бессонницы (ICI) >8 баллов. Пациенты были рандомизированы в 4 группы и принимали в течение 10 дней следующие препараты: пациенты 1-й группы — Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина), 2-й — комбинированный препарат Левросо Лонг (50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина), 3-й — Димедрол 50 мг, 4-й — Мелаксен 3 мг. Выполнена сравнительная оценка на 7-й и 10-й дни терапии по первичной конечной точке — ICI, и вторичным конечным точкам — результатам оценки на основании Лидского опросника для оценки сна, Питтсбургского опросника качества сна, шкалы общего клинического впечатления об улучшении и анализу профиля нежелательных явлений (НЯ).

**Результаты.** Применение препарата Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина) оказалось более эффективным, чем дифенгидрамина 50 мг, а препарата Левросо Лонг (50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина) — более эффективным, чем Димедрол 50 мг и Мелаксен 3 мг как по первичной, так и по вторичным конечным точкам. При оценке безопасности наибольшая частота возникновения НЯ (48,7%) в 3-й группе, значительно меньше в 1-й (29,5%), 2-й (12,8%) и 4-й (1,3%) группах. Все зарегистрированные НЯ в 1-й и 2-й группах имели легкую или умеренную степень выраженности.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что препарат Левросо Лонг в двух дозировках по параметрам эффективности превосходит монотерапию 50 мг Димедролом (50 мг) или Мелаксеном (3 мг) у пациентов с бессонницей. Соотношение польза/риск исследуемого препарата является благоприятным по сравнению с монотерапией.

**Ключевые слова:** нарушения сна, инсомния, Левросо Лонг, мелатонин, дифенгидрамин.

## Информация об авторах:

Попова В.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8235-5654>

Лейкин З.Н. — e-mail: [zleykin@novamedica.com](mailto:zleykin@novamedica.com)

Автор, ответственный за переписку: Попова В.Б. — e-mail: [veronika965@list.ru](mailto:veronika965@list.ru)

## Как цитировать:

Попова В.Б., Лейкин З.Н. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):76–81. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305276>

## Comparative study of the clinical efficacy and safety of the fixed dose combination Levroso Long with Melaxen and Diphenhydramine in patients with drowsiness

© V.B. POPOVA<sup>1</sup>, Z.N. LEYKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Nova Medica, Moscow, Russia

## Abstract

**Objective.** Evaluation of the efficacy and safety of Levroso Long (fixed dose combination (hereinafter referred to as «FDC») diphenhydramine and melatonin, 25 mg + 3 mg and FDC diphenhydramine and melatonin 50 mg + 3 mg, respectively, capsules with modified release, NovaMedica Innotech LLC) in comparison with diphenhydramine medicines 50 mg (Diphenhydramine tablets, DALHIMFARM OJSC, Russia) and 3 mg melatonin (Melaxen tablets, Unipharm Inc., USA) in patients with insomnia.

**Materials and methods.** Material and methods. A multicenter open randomized comparative clinical trial was conducted in parallel groups. The study included 312 patients with an insomnia diagnosis verified in accordance with the DSM-IV criteria (ICD code F51.0-10) and an insomnia severity index (ICI) >8 points. The patients were randomized into 4 groups and took the following medications for 10 days: patients of group 1 — Levroso Long (25 mg diphenhydramine and 3 mg melatonin), group 2 — Levroso Long combination drug (50 mg diphenhydramine and 3 mg melatonin), Group 3 — Diphenhydramine 50 mg, 4<sup>th</sup> — Melaxen 3 mg. A comparative assessment was performed on the 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days of therapy according to the primary endpoint — ICI, and secondary endpoints — the results of the assessment based on the Leeds Sleep Assessment Questionnaire, the Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire, the Scale of the overall clinical impression of improvement and the analysis of the profile of adverse events (NA).

**Results.** The FDC of diphenhydramine 25 mg + melatonin 3 mg was more effective than diphenhydramine 50 mg, and FDC diphenhydramine 50 mg + melatonin 3 mg was more effective than diphenhydramine 50 mg or melatonin 3 mg on both primary and secondary endpoints. In a safety assessment, the highest incidence of adverse events (48.7%) in the diphenhydramine 50 mg group was significantly lower in groups 1 (29.5%), 2 (12.8%) and 4 (1.3%). All reported adverse events in the FDC groups were mild or moderate in severity.

**Conclusion.** The study showed that Levroso Long in two dosages surpassed monotherapy with 50 mg of Diphenhydramine (50 mg) or Melaxen (3 mg) in patients with insomnia in terms of efficacy parameters. The benefit/risk ratio of the studied drug is favorable compared to monotherapy.

**Keywords:** sleep disorders, insomnia, Levroso long, melatonin, diphenhydramine.

#### Information about the authors:

Popova V.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8235-5654>

Leykin Z.N. — e-mail: [zleykin@novamedica.com](mailto:zleykin@novamedica.com)

**Corresponding author:** Popova V.B. — e-mail: [veronika965@list.ru](mailto:veronika965@list.ru)

#### To cite this article:

Popova VB, Leykin ZN. Comparative study of the clinical efficacy and safety of the fixed dose combination Levroso Long with Melaxen and Diphenhydramine in patients with drowsiness. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):76–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305276>

Бессонница (инсомния) является широко распространенным состоянием, характеризуется жалобами на нарушение сна (трудности засыпания, ночные или ранние утренние пробуждения) и ассоциированные с ними дневного самочувствия при наличии комфортных условий и достаточного для сна времени [1]. В течение года у 27% популяции возникает острая бессонница (до 3 мес), и у 1,8% хроническая [2] инсомния. В России симптомы инсомнии в виде частых жалоб на сложности засыпания и ночные пробуждения отмечают 13,6–17,2% взрослого населения [3]. В качестве лечения первой линии при инсомнии обычно рекомендуют когнитивно-поведенческую терапию, однако ее успешное применение сдерживается такими факторами, как мотивация пациента и наличие квалифицированного терапевта [4]. Привлекательность фармакотерапии заключается в немедленном облегчении симптомов, на которое рассчитывают пациенты, но лекарственные препараты оказывают побочные эффекты. Снотворные средства могут вызывать привыкание, синдром отмены или рецидив бессонницы. Эффективность антидепрессантов при инсомнии имеет слабые доказательства, эти препараты не зарегистрированы в России для применения по данному показанию [4].

Одним из препаратов, способствующих засыпанию, является мелатонин. Предполагается, что его роль состоит не в прямом воздействии на сомногенные структуры головного мозга, а в подавлении механизмов, обеспечивающих состояние бодрствования [5]. В отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии мелатонин длительного действия имеет класс доказательности Ia [6].

Комбинированный препарат Левросо Лонг представляет фиксированную комбинацию, содержащую 3 мг мелатонин и 25 мг или 50 мг дифенгидрамина в лекарственной форме «капсулы с модифицированным высвобождением» (ООО «НоваМедика Иннотех», Россия), что обеспечивает

аддитивный эффект компонентов. Дифенгидрамин ускоряет процесс засыпания (эффект наблюдается через 15 мин после приема препарата), а мелатонин помимо ускорения засыпания, также улучшает качество ночного сна, нормализует циркадный ритм, который позволяет обеспечить полноценный ночной сон. Целями применения модифицированного высвобождения мелатонина являются имитация его физиологической секреции и пролонгация эффекта для поддержания терапевтической концентрации лекарственного средства, поскольку мелатонин имеет короткий период полувыведения (~3 ч).

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина и 50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина, капсулы с модифицированным высвобождением, ООО «НоваМедика Иннотех», Россия) в сравнении с препаратами дифенгидрамин 50 мг (Димедрол в таблетках, ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия) и мелатонин 3 мг (Мелаксен в таблетках, «Юнифарм Инк», США) у пациентов с инсомнией.

## Материал и методы

Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения фиксированных комбинаций дифенгидрамина и мелатонина с различным содержанием дифенгидрамина по сравнению с препаратами Димедрол и Мелаксен проводилось в 4-х параллельных группах пациентов с инсомнией. Длительность терапии составила 10 дней, прием препаратов — 1 раз в день за 30–40 мин до сна. Включенные в исследование пациенты были распределены в 4 группы в соотношении 1:1:1:1 по 78 больных в каждой. Больные 1-й группы

получали препарат Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина); 2-й группы — Левросо Лонг (50 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина); 3-й группы — Димедрол (50 мг); 4-й группы — Мелаксен (3 мг).

**Критерии включения:** амбулаторные пациенты старше 18 лет; подтвержденный согласно критериям Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV диагноз инсомнии (дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной деятельности, с симптомами преимущественно трудностей инициации, поддержания сна или неосвежающего сна >1 мес приводящий к значительному нарушению дневной активности, который не сочетается с другими нарушениями сна, психическими расстройствами, и не возникает на фоне приема препаратов, стимуляторов или соматических заболеваний) [7]; значение >8 баллов по индексу выраженности инсомнии (ISI) на скрининге; отрицательный результат анализа мочи на содержание бензодиазепинов и барбитуратов; отрицательный тест на беременность для женщин и адекватные методы контрацепции для женщин и мужчин на весь период участия в исследовании; способность понять предоставленную информацию о клиническом исследовании и готовность к соблюдению требований протокола исследования.

**Критерии невключения:** индивидуальная непереносимость компонентов терапии в анамнезе; злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами; уровень тревоги и депрессии выше 10 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии; серьезные соматические или психические нарушения; другая клинически значимая для настоящего исследования патология. В процессе исследования запрещалось использование препаратов, которые могли повлиять на качество сна или взаимодействовать с исследуемыми препаратами.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено Этическим комитетом.

Все пациенты были обследованы врачом-неврологом, на этапе скрининга им были проведены антропометрия, оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений, температура тела), клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиограмма в 12 отведениях, тест на беременность для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом, серологическое исследование крови на ВИЧ, сифилис, вирусные гепатиты В и С, выполнен тест на наличие паров алкоголя в выдыхаемом воздухе, экспресс-тест на содержание в моче барбитуратов и бензодиазепинов.

Дизайн исследования включал 5 визитов: визит 1 (скрининг), визит 2 (рандомизация и начало лечения), визит 3 (лечение, день 7+1), визит 4 (лечение, день 11+1), визит 5 (последующее наблюдение и завершение исследования, день 17+2). При прохождении всех процедур и наличии результатов лабораторных и инструментальных обследований, возможно было совмещение визита скрининга и визита 2. В общей сложности визит скрининга был осуществлен для 313 пациентов, 312 пациентов были рандомизированы в 4 группы, и закончили исследование в соответствии с протоколом. Данные одного пациента были исключены из анализа эффективности по результатам оценки комплаентности.

Для оценки эффективности терапии применялся индекс ISI [8]. Качество сна, длительность засыпания, коли-

чество пробуждений и продолжительность сна оценивались по данным Питтсбургского опросника определения качества сна (PSQI) [9]. Оценка влияния терапии проводилась по Лидскому опроснику для оценки сна (LSEQ, по подшкалам оценки засыпания, качества сна, пробуждения и состояния после пробуждения) [10]. Оценка эффективности терапии исследователем проводилась, начиная с визита 3 по шкале общего клинического впечатления-улучшения CGI-I [11] с оценкой от 1 балла — выраженное улучшение до 7 баллов — выраженное ухудшение.

**Статистический анализ** включал проверку на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных с нормальным распределением использовали *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для независимых/повторных измерений. Для сравнения количественных данных с распределением, отличным от нормального, использовались *U*-критерий Манна-Уитни, *T*-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Сравнение частот показателей между группами лечения и внутри групп проводилось с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса или точно-го критерия Фишера. Межгрупповой сравнительный анализ количественных переменных в случае их нормального распределения был выполнен посредством дисперсионного анализа и далее с помощью *t*-критерия Стьюдента (или его модификации в зависимости от равенства/неравенства дисперсий), в случае множественного сравнения была использована поправка Бонферрони. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ . Поправки на демографические и исходные характеристики, сопутствующую терапию не применялись.

## Результаты

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту, полу, массе тела ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Тяжесть инсомнии во всех группах была на уровне легкой-средней степени. Группы не различались по основным показателям качества по опросникам PSQI и LSEQ ( $p > 0,05$ ), кроме числа пробуждений «ни разу» по PSQI ( $p < 0,05$ ).

Эффективность лечения в отношении снижения тяжести инсомнии при оценке по опроснику ISI в 1-й и 2-й группах оказалась выше, чем в 3-й и 4-й (табл. 2 и 3). При этом не было различий между группами как на визите 3, так и на визите 4. Качество сна, по данным опросника PSQI, улучшилось в 1-й и 2-й группах к визиту 4. Длительность засыпания сократилась на ~30 мин к визиту 3 и на ~37 мин — к визиту 4. В 1-й и 2-й группах на визите 3 продолжительность сна увеличилась более чем на 1,5 ч, а к визиту 4 — более чем на 2 ч. К визиту 3 более чем на 20% увеличилось число пациентов без ночных пробуждений, к визиту 4 доля таких пациентов составила >50% ( $p < 0,05$ ). В 1-й и 2-й группах имело место существенное улучшение состояния пациентов при пробуждении на визитах 2 и 4. При оценке по опроснику LSEQ в 1-й и 2-й группах имело место существенное улучшение состояния пациентов после пробуждения как на визите 3, так и на визите 4. При этом различия между 1-й и 2-й группами на визитах 3 и 4 были на границе статистической значимости. У больных 1-й и 2-й групп наблюдалось выраженное (1 балл) и значительное улучшение (2 балла) по шкале CGI-I.

Таблица 1. Характеристика выборки исследования и исходного уровня показателей на визите 2

Table 1. Characteristics of the study sample and baseline parameters at visit 2

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	<i>p</i>
Пол (мужчины/женщины), %	24,3/75,7	24,3/75,7	29,5/70,5	32,0/68,0	>0,05
Возраст, годы, $M \pm SD$	47,5 $\pm$ 15,8	45,1 $\pm$ 12,9	44,9 $\pm$ 13,9	40,9 $\pm$ 12,2	>0,05
Рост, см, $M \pm SD$	170,5 $\pm$ 13,93	168,19 $\pm$ 8,41	167,90 $\pm$ 9,23	169,72 $\pm$ 8,67	>0,05
Масса тела, кг, $M \pm SD$	75,2 $\pm$ 8,7	73,6 $\pm$ 12,7	74,8 $\pm$ 12,8	73,5 $\pm$ 13,9	>0,05
Сопутствующая патология, %	57,7	60,4	47,4	25,6	—
Тяжесть инсомнии по опроснику ISI, баллы Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	16 [14; 19]	16 [14; 19]	16 [13; 19]	15 [12; 19]	>0,05
Опросник PSQI, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]					
качество сна, баллы,	15 [14; 16]	15 [14; 16]	15 [14; 16]	15 [14; 15]	>0,05
длительность засыпания, мин	20 [15; 30]	20 [15; 30]	20 [15; 30]	25 [10; 30]	>0,05
продолжительность сна, ч, Me [Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> ]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	5 [4; 6]	0,05
число пробуждений, «ни разу», <i>n</i>	1,3	1,3	2,6	0	<0,05
Подшкалы опросника LSEQ, мм, $M \pm SD$					
«Длительность засыпания»	66,8 $\pm$ 35,9	62,9 $\pm$ 30,4	67,5 $\pm$ 31,3	67,9 $\pm$ 34,4	>0,05
«Качество сна»	29,3 $\pm$ 21,7	34,5 $\pm$ 20,3	35,0 $\pm$ 16,8	33,2 $\pm$ 23,2	>0,05
«Пробуждение утром»	34,6 $\pm$ 24,0	38,6 $\pm$ 22,8	40,6 $\pm$ 24,7	35,5 $\pm$ 24,3	>0,05
«Состояние после пробуждения»	64,9 $\pm$ 34,2	75,5 $\pm$ 37,1	68,7 $\pm$ 36,2	71,4 $\pm$ 39,3	>0,05

Таблица 2. Динамика изучавшихся показателей по сравнению с исходным уровнем у пациентов 1-й и 2-й групп на визитах 3 и 4

Table 2. Dynamics of the studied indicators compared with the baseline level in patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups at the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> visits

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	визит 3	визит 4	визит 3	визит 4
Тяжесть инсомнии, опросник ISI, баллы	-9,01*	-12,40*	-8,99*	-12,36*
Опросник PSQI				
качество сна, баллы	-0,81	-2,70*	-1,09	-2,72*
длительность засыпания, мин	-29*	-37*	-31*	-38*
продолжительность сна, ч:мин	1:47*	2:23*	1:35*	2:09*
число пробуждений «ни разу», %	22*	57*	23*	51*
Подшкалы опросника LSEQ, мм				
качество сна по опроснику LSEQ, мм	59,57 *	66,44*	57,19 *	65,15 *
«Длительность засыпания»	56*	62*	57 *	67 *
«Пробуждение утром»	37,5*	51,9*	34,4*	45,5*
«Состояние после пробуждения»	53,9 *	72,7*	43,1*	61,8*
Шкала CGI-I	2,2*	1,7*	2,2*	1,8*

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — отличия статистически значимы,  $p < 0,05$ .  
Note. Here and in table 3: \* — the differences are statistically significant,  $p < 0,05$ .

Препарат Левросо Лонг был более эффективен, чем Димедрол, по индексу тяжести инсомнии, качеству сна по опроснику LSEQ, уменьшению количества ночных пробуждений, качеству пробуждения без значимых различий по длительности и качеству засыпания, а также продолжительности сна. По сравнению с Мелаксеном обе фиксированные комбинации Левросо Лонг более интенсивно снижали значения индекса тяжести инсомнии, а во 2-й группе лечение было более эффективным в отношении увеличе-

ния продолжительности сна (на 20 мин). Не было выявлено преимуществ фиксированных комбинаций Левросо Лонг перед монотерапией по шкале CGI-I.

Оценка приверженности лечению проводилась на визитах 2 и 3 на основании данных о приеме препарата путем подсчета количества принесенного на визит препарата. Приверженность была близка к 100%, только 1 пациент был исключен из анализа эффективности по результатам оценки комплаентности (комплаентность ниже 80%).

Таблица 3. Сравнительная эффективность терапии у обследованных больных на визите 4  
Table 3. Comparative effectiveness of therapy in examined patients at the 4<sup>th</sup> visit

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	3-я группа	4-я группа	3-я группа	4-я группа
Тяжесть инсомнии, опросник ISI, баллы	3,46*	3,40*	3,42*	3,36*
Опросник PSQI				
качество сна, баллы	-0,21	-0,36	1,68*	1,04*
длительность засыпания, мин	3	2	4	3
продолжительность сна, ч:мин	00:15	00:33	00:21	00:20*
число пробуждений «ни разу», %	26*	16,7	20	11
Подшкалы опросника LSEQ, мм				
«Качество сна»	13,07*	2,91	11,78*	6,51
«Длительность засыпания»	2	5	3	8
«Пробуждение утром»	30,66*	23,77	24,31*	4,3
«Состояние после пробуждения»	38,95*	1,51	28,02*	0,24
Шкала CGI-I	0,74*	0,41	0,63*	0,3*

За время исследования зафиксировано 344 нежелательных явления (НЯ), 31 — в 1-й группе, 77 — во 2-й группе, 235 — в 3-й и 1 — в 4-й. НЯ зарегистрированы у 10 (12,8%) пациентов в 1-й группе, у 23 (29,5%) — во 2-й, у 38 (48,7%) в 3-й и у 1 больного (1,3%) в 4-й группе ( $p < 0,05$ ). Как нежелательные реакции (НР) были классифицированы 333 НЯ, так как они имели возможную (99 НЯ), вероятную (147 НЯ) и определенную (87 НЯ) связь с приемом препаратов исследования по шкале ВОЗ. НР зарегистрированы у 9 пациентов (11,5%) 1-й группы, у 20 (25,6%) — 2-й группы, у 36 (46,2%) — 3-й группы, в 4-й группе НР зарегистрировано не было. Все НЯ, в том числе НР, были легкой или умеренной степени выраженности, чаще связанные с трудностью пробуждения и сонливостью, в 98,5% случаев не потребовали назначения сопутствующей терапии или медицинского вмешательства, изменения дозы и режима применения препаратов исследования.

## Обсуждение

Результаты клинического исследования комбинированного препарата дифенгидрамина и мелатонина пролонгированного высвобождения Левросо Лонг у пациентов с инсомнией в течение 10 дней показали значимый клинический эффект в виде уменьшения тяжести бессонницы, повышения качества сна, ускорения засыпания и увеличения продолжительности сна, с преимуществом по большинству оцениваемых показателей сна по сравнению с дифенгидрамино, и по некоторым показателям по сравнению с мелатонином. Фиксированная комбинация Левросо Лонг 50 мг + 3 мг была более эффективна, чем 25 мг + 3 мг, в сравнении с монотерапией мелатонином. Обе дозировки достигли клинической и статистической значимости превосходства над монотерапией. Различия между двумя комбинациями препарата Левросо Лонг незначительны как на 7, так и на 10-й день. Качество сна повышалось при применении обеих дозировок препарата. Обе формы препарата Левросо Лонг показали превосходство над Димедролом 50 мг на границе клинической значимости по опроснику LSEQ, к 7-му дню терапии увеличили

продолжительность сна более чем на 1,5 ч, а к 10-му дню — более чем на 2 ч, показали существенное улучшение состояния пациента при пробуждении к 7 и к 10-му дню лечения. Обе формы препарата Левросо Лонг показали выраженное улучшение (1 балл) и значительное улучшение (2 балла) по шкале CGI-I; не выявлено преимуществ перед монотерапией (превосходство Левросо Лонг 25+3 над Димедролом 50 мг оказалось клинически незначимо). Предложенная комбинация является инновационной, ранее она не применялась в лечении пациентов с инсомнией.

В общетерапевтической практике для улучшения сна в России традиционно применяются препараты, не относящиеся к снотворным средствам, в том числе и блокатор H<sub>1</sub> рецепторов дифенгидрамин. В клинических исследованиях, оценивающих снотворный эффект дифенгидрамина, ранее была показана способность препарата уменьшать длительность засыпания (на 8—17 мин) [12], а также снижать количество ночных пробуждений у пожилых пациентов с инсомнией [13], что было также показано в нашем исследовании.

Мелатонин является синтетическим аналогом гормона эпифиза, и широко применяется в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов сна и бодрствования. Сила его снотворного эффекта зависит от степени исходных нарушений сна — чем они существеннее, тем отчетливее выражен ответ. Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом, поэтому препарат может значительно улучшить качество сна при первичной бессоннице, особенно у пациентов старше 55 лет. Благодаря сохранению естественной структуры сна препарат имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости. Монотерапия мелатонином пациентов с инсомнией была эффективнее при применении лекарственных форм пролонгированного высвобождения, что привело к появлению в клинических рекомендациях по лечению инсомнии только пролонгированных лекарственных форм мелатонина [6]. Их применение в российском исследовании у пациентов старше 55 лет с нарушениями показало качественное улучшение сна при оценке по шкале его субъективных характеристик, а также улучшение показателей памяти и внимания [14]. В отличии

от многих снотворных средств мелатонин не вызывает привыкания и «рикошетной» инсомнии, которая характеризуется возвращением нарушений сна в более выраженной степени после резкого прекращения терапии. Большинство монопрепаратов мелатонина, находящихся в обращении на территории России, имеют дозировку 3 мг, однако они выпускаются в виде лекарственных форм немодифицированного высвобождения, что затрудняет моделирование физиологического профиля секреции мелатонина. Препараты с коротким периодом полувыведения не обеспечивают достаточного поддержания сна в течение всей ночи, поскольку мелатонин в препаратах в лекарственных формах с немедленным высвобождением имеет короткий период действия ( $T_{1/2}=0,5-3$  ч). Постепенное высвобождение мелатонина из препарата Левросо Лонг позволяет избежать пикового выброса действующего вещества, наблюдающегося при использовании таблеток немедленного высвобождения. Модифицированное высвобождение мелатонина из лекарственной формы имеет целью имитировать его физиологическую секрецию, при которой концентрация повышается вскоре после наступления темного времени суток и достигает максимальных значений в 2–4 ч ночи. Пролонгация действия мелатонина необходима для поддержания терапевтической концентрации лекарственного средства, поскольку мелатонин имеет короткий период полувыведения.

За время исследования зафиксировано 344 НЯ, из них 108 — при применении Левросо Лонг. Все НЯ были легкой

или умеренной степени выраженности, что говорит о хорошем профиле безопасности исследуемой фиксированной комбинации.

## Заключение

Проведенное исследование показало, что комбинированный препарат Левросо Лонг (25 мг дифенгидрамин и 3 мг мелатонина пролонгированного действия) по параметрам эффективности превосходит препарат сравнения Димедрол. Комбинированный препарат Левросо Лонг (50 мг дифенгидрамин и 3 мг мелатонина пролонгированного действия) по параметрам эффективности превосходит препараты сравнения Димедрол и Мелаксен. Установлено, что обе комбинации хорошо переносились, частота НЯ на фоне их применения была незначительно выше по сравнению с группой пациентов, получавших Мелаксен, и существенно ниже — принимавших Димедрол. В то же время комбинации Левросо Лонг показали превосходство по эффективности над обоими препаратами сравнения. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что соотношение польза/риск обоих препаратов Левросо Лонг является благоприятным.

Статья подготовлена при поддержке ООО «НоваМедика». The article was prepared with the support Nova Medica.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sateia MJ. International classification of sleep disorders—third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Perlis ML, Vargas I, Ellis JG, et al. The Natural History of Insomnia: the incidence of acute insomnia and subsequent progression to chronic insomnia or recovery in good sleeper subjects. *Sleep*. 2020;43(6):zsz299. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz299>
- Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):26–34. Bochkarev MV, Korostovtseva LS, Filchenko IA, et al. Social-demographic aspects of insomnia in the Russian population according to ESSE-RF study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):26–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184226>
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of sleep research*. 2017;26(6):675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Zhdanova IV, Lynch HJ, Wurtman RJ. Melatonin: a sleep-promoting hormone. *Sleep*. 1997;20(10):899–907.
- Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и Ревматология*. 2016;2:41–51. Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM, et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2016;2:41–51. (In Russ.).
- Frances A, First MB, Pincus HA. *DSM-IV guidebook*. American Psychiatric Association; 1995.
- Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*. 2001;2(4):297–307. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Herbert M, Johns MW, Doré C. Factor analysis of analogue scales measuring subjective feelings before and after sleep. *Br J Med Psychol*. 1976;49(4):373–379. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1976.tb02388.x>
- Zaider TI, Heimberg RG, Fresco DM, et al. Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychol Med*. 2003;33(4):611–622. <https://doi.org/10.1017/s0033291703007414>
- Scavone JM, Greenblatt DJ, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of diphenhydramine 25 mg in young and elderly volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(7):603–609. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1998.tb04466.x>
- Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2008;28(2):182–188. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31816a9e4f>
- Ковров Г.В., Агалцов М.В., Сукмарова З.Н. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(2):24–30. Kovrov GV, Agaltsov MV, Sukmarova ZN. Effectiveness of prolonged-release melatonin in Improving Quality of Sleep in Patients Aged 55 or Over. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-24-30>

Поступила 03.04.2023

Received 03.04.2023

Принята к печати 26.04.2023

Accepted 26.04.2023

## Связь сосудистых осложнений с цереброваскулярной реактивностью и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с обструктивным апноэ сна

© С.С. РУБИНА, И.И. МАКАРОВА, А.А. ЮСУФОВ

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь сосудистых осложнений с цереброваскулярной реактивностью (ЦВР) и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с обструктивным апноэ сна (ОАС).

**Материал и методы.** Обследованы 112 пациентов. Выделено две группы пациентов: основная — со средней и тяжелой степенью ОАС, контрольная — без ОАС. Всем пациентам проведена антропометрия, полисомнография, транскраниальная доплерография и дуплексное сканирование плечевой артерии.

**Результаты.** У пациентов с ОАС выявлено более частое снижение постокклюзионной дилатации сосудов. Показатели ЦВР при гиперкапнической пробе в основной группе были в пределах 0,91—0,97 и значимо ниже после 1-й мин слева, через 5 мин с обеих сторон и через 10 мин слева. Установлена положительная связь у пациентов с ОАС при гиперкапнической пробе между ЦВР слева через 10 мин и индексом десатурации ( $r=0,287$ ,  $p=0,021$ ), между ЦВР слева через 5 и 10 мин и острым нарушением мозгового кровообращения ( $r=0,248$ ,  $p=0,048$  и  $r=0,285$ ,  $p=0,022$  соответственно), а также отрицательная связь между показателями средней мозговой артерии и хронической ишемии головного мозга.

**Заключение.** Своевременная оценка патологических изменений центральной и периферической гемодинамики у пациентов с ОАС позволит диагностировать ранние признаки сосудистых осложнений, что в дальнейшем улучшит персонализированную стратегию профилактики инсульта и хронической ишемии головного мозга.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ сна, полисомнография, транскраниальная доплерография, цереброваскулярная реактивность, хроническая ишемия головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения.

### Информация об авторах:

Рубина С.С. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>

Макарова И.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

Юсуфов А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9404-6768>

**Автор, ответственный за переписку:** Рубина С.С. — e-mail: rubinamed@mail.ru

### Как цитировать:

Рубина С.С., Макарова И.И., Юсуфов А.А. Связь сосудистых осложнений с цереброваскулярной реактивностью и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с обструктивным апноэ сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):82–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305282>

## The relationship of vascular complications with cerebrovascular reactivity and endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea

© S.S. RUBINA, I.I. MAKAROVA, A.A. YUSUFOV

Tver State Medical University, Tver, Russia

### Abstract

**Objective.** To assess the relationship of vascular complications with cerebrovascular reactivity (CVR) and endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA).

**Material and methods.** One hundred and twelve patients were examined. The patients were stratified into the main group with moderate and severe OSA and the control group without apnea. All patients underwent anthropometry, polysomnography, transcranial dopplerography and duplex scanning of the brachial artery.

**Results.** Patients with OSA showed a more frequent decrease in post-occlusive vascular dilatation. The CVR indices in the hypercapnic test in the main group were in the range of 0.91—0.97 and significantly lower after 1 minute on the left, after 5 minutes on both sides and after 10 minutes on the left. A positive correlation during a hypercapnic test between the CVR on the left after 10 minutes and the desaturation index ( $r=0.287$ ,  $p=0.021$ ), between the CVR on the left after 5 and 10 minutes and acute cerebrovascular accident ( $r=0.248$ ,  $p=0.048$  and  $r=0.285$ ,  $p=0.022$ , respectively), as well as a negative correlation between the indicators of the middle cerebral artery and chronic cerebral ischemia were established in patients with apnea.

**Conclusion.** Timely assessment of pathological changes in central and peripheral hemodynamics in patients with OSA will allow diagnosing early signs of vascular complications, which will further improve the personalized strategy for the prevention of stroke and chronic cerebral ischemia.

**Keywords:** obstructive sleep apnea, polysomnography, transcranial dopplerography, cerebrovascular reactivity, chronic cerebral ischemia, acute cerebrovascular accident.

#### Information about the authors:

Rubina S.S. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>

Makarova I.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0297-3389>

Yusufov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9404-6768>

**Corresponding author:** Rubina S.S. — e-mail: rubinamed@mail.ru

#### To cite this article:

Rubina SS, Makarova II, Yusufov AA. The relationship of vascular complications with cerebrovascular reactivity and endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 вып 2):82–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20231230528>

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является распространенным хроническим заболеванием и рассматривается как фактор риска острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), энцефалопатии, когнитивных расстройств [1–8]. Отмечено, что в основе ОНМК часто лежит нарушение кровоснабжения головного мозга, связанное с неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [9]. В патогенезе когнитивных расстройств предложено несколько механизмов, таких как периодическая гипоксия, воспаление и прерывистый сон [8, 10].

В последнее время возрос клинический интерес к ранней диагностике нарушений механизмов регуляции гемодинамики на уровне макро- и микрососудов [11]. Показано, что интермиттирующая гипоксемия (ИГ) вызывает нарушение тонуса сосудов, что приводит к эндотелий-зависимому нарушению вазодилатации и увеличению концентрации эндотелина-1 [12, 13]. А. Carreras и соавт. [13] установили, что прерывистый сон также может приводить к проявлению эндотелиальной дисфункции.

Отмечено, что основные патофизиологические проявления ОАС — ИГ, реакция электроэнцефалографической (ЭЭГ) активации — способствуют развитию нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы [14] и при дисфункции эндотелия приводят к развитию атеросклероза и клинической манифестации сосудистого заболевания [15, 16]. По мнению М.А. Домашенко и соавт. [17], дисфункция эндотелия является риском развития ишемического инсульта. Однако в работе Т. Kawada [18] при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с апноэ было показано отсутствие взаимосвязи индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) с функцией эндотелия. На основании этого был сделан вывод, что ОАС не вызывает дисфункции в микроциркуляторном кровообращении. Противоречивость результатов, полученных разными авторами, диктует необходимость дальнейшего изучения нарушения функций эндотелия у пациентов с ОАС с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Для понимания патогенеза церебральных расстройств может применяться оценка цереброваскулярной реактивности (ЦВР) с помощью транскраниальной доплерографии с использованием нагрузочных тестов [19]. Установлено, что у пациентов с ОАС наблюдается чрезмерное усиление реакции мозгового кровообращения, что, по данным Т.М. Рипп и Н.В. Ребровой [20], связано с часто повторяю-

щимися эпизодами гипоксии во время сна. Снижение способности артерии к компенсаторному расширению по типу гиперреактивных изменений ЦВР может лежать в основе патофизиологических механизмов более частого развития ОНМК для данной группы пациентов [21, 22].

Несмотря на большое количество исследований по проблеме ОАС, данных по влиянию апноэ на показатели эндотелиальной дисфункции [13–15, 17, 18] и ЦВР [20–22] в литературе представлено недостаточно. С целью первичной профилактики сосудистых катастроф и разработки персонализированной тактики ведения пациентов с апноэ следует продолжить изучение маркеров сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Цель исследования — оценить взаимосвязь сосудистых осложнений с ЦВР и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с ОАС.

## Материал и методы

Обследованы 112 пациентов (64 мужчины и 48 женщин, средний возраст  $54,6 \pm 10,7$  года). Выполнено обсервационное исследование серии случаев. У пациентов оценивали наличие в анамнезе гипертонической болезни (ГБ) и ОНМК. Диагноз хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) I–II стадии устанавливали на основании рекомендаций экспертов [23].

**Критерии включения:** лица с жалобами на нарушения сна.

**Критерии исключения:** ОАС легкой степени тяжести, острые инфекционные и респираторные, онкологические и психические заболевания.

Все больные были разделены на две группы: основная с ОАС ( $n=64$ ) и контрольная без ОАС ( $n=48$ ). Всем обследуемым проводили измерения массы тела (кг), роста (см), объема шеи (см), расчет индекса массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ).

Для выявления ОАС проведена полисомнография (ПСГ) с использованием программы Нейрон-Спектр NET (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). В течение 7–8-часового сна одновременно регистрировали биоэлектрическую активность мозга (ЭЭГ), мышечную активность глаз и подбородка (электромиография), биоэлектрическую активность сердца (электрокардиограмма) и периферических мышц, уровень газов крови ( $\text{O}_2$ ), звуковые феномены (храп) и положения тела во сне, а также дыхание и дыхательные

усилия. Визуальной обработке подвергался каждый 30-секундный интервал (эпоха) полиграфической записи. В ручном режиме осуществляли расстановку стадий сна, поиск и классификацию эпизодов апноэ и гипопноэ, а в автоматическом режиме формировался детальный отчет (протокол ПСГ-обследования, встроенный в программу), включая определение ИАГ.

Степень тяжести ОАС определяли согласно классификации, предложенной Российским обществом сомнологов [1].

Для исследования дисфункции эндотелия использовали окклюзионную пробу [19], оценивая эндотелий-зависимую (ЭЗД) и эндотелий-независимую дилатацию плечевой артерии (ЭНЗД ПА) с сублингвальным приемом 0,4 мг нитроглицерина. Анализировали значения диаметра (мм) и прироста (дилатацию) диаметра ПА (%). Для исследования ПА использовали ультразвуковую систему EPIQ 7/Philips (США) с линейным датчиком 7,5–12 МГц в В-режиме. Перед пробой проводили измерение систолического артериального давления. Для создания артериовенозной окклюзии использовали давление манжеты на верхнюю конечность, на 30–50 мм рт.ст. превышающее систолическое. Длительность пережатия составляла 3–5 мин. ЭЗД оценивали на 30, 60, 90-й секундах и через 5 мин после компрессии ПА. ЭНЗД ПА проводили через 10 мин отдыха после ЭЗД ПА. Критериями дисфункции эндотелия являлись для ЭЗД ПА <10%, а для ЭНЗД ПА <17–20% [19].

Для оценки ЦВР применяли транскраниальную доплерографию (ультразвуковая система EPIQ 7/Philips) с секторным датчиком 2 МГц. Определяли среднюю скорость кровотока (ТАМХ, см/с), индекс реактивности (IR) в первом сегменте среднемозговой артерии (СМА) с обеих сторон до пробы и после 1, 5 и 10 мин произвольной задержки дыхания на 30–40 с (гиперкапническая проба) и после гипервентиляции на 40 с (гипервентиляционная проба). ЦВР в пределах 1,1–1,4 считали положительной реакцией, указывающей на минимальный уровень активности ауторегуляторных механизмов и низкий риск сосудистых осложнений [19].

Исследование проводили в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной меди-

цинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» (с поправками 2013 г). Все обследуемые подписали информированное добровольное согласие.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 23. Нормальность распределения переменных оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. При ненормальном характере распределения для описания полученных данных использовали медиану и квартили (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>]) а при нормальном — среднее ± стандартное отклонение ( $M \pm m$ ). Качественные переменные представлены в виде абсолютного значения (*n*) и процентного показателя (%). Для сравнения двух выборок использованы методы непараметрической статистики — критерий Манна–Уитни, параметрической статистики — *t*-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициентов Спирмена при ненормальном распределении исследуемых показателей и Пирсона — при нормальном распределении.

## Результаты

В табл. 1 представлена характеристика обследованных пациентов. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту. Средние значения ИМТ и окружности шеи оказались выше в основной группе. Средний уровень сатурации был выше в контрольной группе, а индекс десатурации — у пациентов с ОАС. Нами была установлена отрицательная связь между уровнем сатурации и окружностью шеи ( $r = -0,517, p < 0,001$ ), ИАГ ( $r = -0,510, p < 0,001$ ), а также положительная связь между индексом десатурации и ИМТ ( $r = 0,467, p < 0,001$ ). ГБ чаще встречалась у пациентов с ОАС. Нами обнаружена положительная связь в основной группе между окружностью шеи и ИМТ ( $r = 0,535, p < 0,001$ ) и ИАГ ( $r = 0,538, p < 0,001$ ). По данным анамнеза, ОНМК у пациентов с ОАС выявлено в 12,5% случаев ( $p = 0,045$ ) и коррелировало с окружностью шеи ( $r = 0,254, p = 0,043$ ) и наличием ХИГМ ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1. Общая характеристика групп обследованных

Table 1. General characteristics of the surveyed groups

Показатель	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=48)	<i>p</i>
Возраст, годы	56,09±11,47	52,71±9,44	0,099
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,64±7,87	31,60±4,02	<0,001*
Окружность шеи, см	46,93 [41,02; 47,00]	40,00 [37,00; 42,62]	<0,001*
ИАГ, в час	46,93 [23,12; 62,86]	2,60 [1,77; 4,30]	<0,001*
Сатурация, %	93,00 [90,00; 95,00]	96,00 [95,00; 96,00]	<0,001*
Индекс десатурации, в час	32,35 [16,96; 52,38]	1,50 [0,32; 2,87]	<0,001*
ГБ, <i>n</i> (%)	57 (89,10)	24 (50,00)	<0,001*
ОНМК, <i>n</i> (%)	8 (12,50)	1 (2,10)	0,045*
ХИГМ, <i>n</i> (%)	53 (82,80)	20 (41,70)	<0,001*
ЭЗД ПА, <i>n</i> (%)	37 (57,80)	16 (33,30)	0,010*
ЭНЗД ПА, <i>n</i> (%)	22 (34,40)	7 (14,60)	0,018*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: \* — различия значений между показателями при  $p < 0,05$ .

Note. Here and in table 2–4: \* — differences in values between indicators at  $p < 0,05$ .

В нашем исследовании у пациентов с ОАС выявлено более частое снижение постокклюзионной дилатации сосудов <10% при проведении пробы ЭЗД и <17–20% при ЭНЗД ПА в сравнении с контрольной группой (см. табл. 1). При ЭЗД ПА нами установлены большие значения диаметров (мм) в покое, на 30-й, 90-й секундах и через 5 мин, а при ЭНЗД ПА — только через 5 мин в сравнении с контрольной группой (табл. 2). Однако значимых различий прироста диаметра ПА (%) между группами обследуемых не выявлено.

С помощью метода транскраниального дуплексного сканирования проведена оценка состояния ЦВР в группах обследованных. У пациентов с ОАС показатели ТАМХ до проб были значимо ниже справа (0,57 [0,45; 0,65],  $p=0,015$ ) и слева (0,56 [0,46; 0,66],  $p=0,011$ ) в сравнении с контрольной группой (0,60 [0,53; 0,72]; 0,67 [0,49; 0,78] соответственно). Подобная тенденция сохранялась у пациентов с апноэ и после проведения гиперкапнической и гипервентиляционной проб (табл. 3, 4). IR был значимо выше у пациентов с ОАС только после 1-й минуты после пробы в сравнении с группой без апноэ ( $p=0,007$ ) (см. табл. 3).

Показатели ЦВР при гиперкапнической пробе у пациентов основной группы были в пределах 0,91–0,97 и значимо ниже после 1-й мин слева, через 5 мин слева и справа и через 10 мин слева в сравнении с контрольной группой (см. табл. 3).

Показатели ЦВР при гипервентиляционной пробе у пациентов с ОАС были выше слева только через 1 и 5 мин

в сравнении с пациентами без апноэ (табл. 4) и находились в пределах 1,08–1,20.

У пациентов с апноэ нами установлена положительная связь при гиперкапнической пробе между ЦВР слева через 10 мин и индексом десатурации ( $r=0,287$ ,  $p=0,021$ ), между ЦВР слева через 5 и 10 мин и ОНМК ( $r=0,248$ ,  $p=0,048$  и  $r=0,285$ ,  $p=0,022$  соответственно). Выявлена отрицательная связь между показателями СМА и ХИГМ (табл. 5). Нами также выявлены отрицательные связи у пациентов с ОАС при гипервентиляционной пробе между ЦВР слева через 5 мин и ОНМК ( $r=-0,271$ ,  $p=0,030$ ), а также между показателями СМА и ХИГМ (см. табл. 5).

Таким образом, у пациентов с ОАС выявлена взаимосвязь индекса десатурации и ЦВР и ОНМК, ТАМХ и ХИГМ.

## Обсуждение

Выявленные нами более высокие средние значения ИМТ, объема шеи и положительная связь с ИАГ в основной группе отражают особенности антропометрических изменений у пациентов с ОАС, что следует учитывать при оценке вероятности апноэ и тяжести этого заболевания.

В нашем исследовании у пациентов с умеренной и тяжелой степенью ОАС обнаружено более частое снижение постокклюзионной дилатации сосудов при проведении

Таблица 2. Показатели значений ЭЗД ПА в группах обследованных

Table 2. Indicators of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery in the examined groups

Показатель диаметра ПА, мм	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=48)	p
В покое	4,40 [4,20; 4,67]	4,20 [3,72; 4,57]	0,029*
Через 30 с	4,60 [4,30; 4,90]	4,35 [3,92; 4,77]	0,031*
Через 60 с	4,60 [4,40; 4,90]	4,55 [4,15; 4,97]	0,227
Через 90 с	4,70 [4,50; 5,10]	4,40 [4,20; 4,85]	0,008*
Через 5 мин	4,60 [4,40; 5,00]	4,40 [3,72; 4,92]	0,024*

Таблица 3. Показатели значений кровотока СМА (гиперкапническая проба) в группах обследованных

Table 3. Indicators of blood flow values of the middle cerebral artery (hypercapnic test) in the examined groups

Показатель СМА после пробы	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=48)	p
D ТАМХ см/с через 1 мин	0,49 [0,43; 0,57]	0,61 [0,49; 0,79]	0,002*
ИЦВР через 1 мин	0,90 [0,71; 1,05]	0,98 [0,89; 1,05]	0,104
S ТАМХ см/с через 1 мин	0,51 [0,42; 0,61]	0,71 [0,57; 0,88]	<0,001*
ИЦВР через 1 мин	0,91 [0,75; 1,11]	1,12 [0,91; 1,28]	0,001*
D ТАМХ см/с через 5 мин	0,51 [0,44; 0,60]	0,62 [0,49; 0,77]	0,001*
ИЦВР через 5 мин	0,93 [0,80; 1,08]	1,00 [0,87; 1,14]	0,042*
S ТАМХ см/с через 5 мин	0,53 [0,43; 0,62]	0,69 [0,56; 0,81]	<0,001*
ИЦВР через 5 мин	0,97 [0,80; 1,12]	1,01 [0,91; 1,14]	0,046*
D ТАМХ см/с через 10 мин	0,48 [0,42; 0,61]	0,61 [0,50; 0,76]	0,001*
ИЦВР через 10 мин	0,95 [0,76; 1,05]	1,02 [0,87; 1,12]	0,125
S ТАМХ см/с через 10 мин	0,51 [0,44; 0,61]	0,72 [0,60; 0,85]	<0,001*
ИЦВР через 10 мин	0,94 [0,77; 1,10]	1,12 [1,01; 1,26]	<0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: S — слева; D — справа. ИЦВР — индекс ЦВР.

Note. Here and in tables 4, 5: S — left; D — right. ИЦВР — CVR index.

Таблица 4. Показатели значений кровотока СМА (гипервентиляционная проба) в группах обследованных

Table 4. Indicators of blood flow values of the middle cerebral artery (hyperventilation test) in the examined groups

Показатель СМА после пробы	Основная группа (n=64)	Контрольная группа (n=48)	p
D ТАМХ см/с через 1 мин	0,46 [0,41; 0,56]	0,61 [0,41; 0,67]	0,001*
ИЦВР через 1 мин	1,16 [0,96; 1,37]	1,07 [0,92; 1,14]	0,103
S ТАМХ см/с через 1 мин	0,46 [0,42; 0,58]	0,61 [0,49; 0,74]	<0,001*
ИЦВР через 1 мин	1,20 [0,95; 1,38]	1,05 [0,91; 1,23]	0,026*
D ТАМХ см/с через 5 мин	0,49 [0,40; 0,61]	0,62 [0,46; 0,71]	0,005*
ИЦВР через 5 мин	1,05 [0,93; 1,22]	0,97 [0,86; 1,14]	0,046
S ТАМХ см/с через 5 мин	0,50 [0,44; 0,60]	0,64 [0,50; 0,71]	0,002*
ИЦВР через 5 мин	1,08 [0,91; 1,26]	1,01 [0,82; 1,12]	0,034*
D ТАМХ см/с через 10 мин	0,51 [0,43; 0,60]	0,61 [0,51; 0,68]	0,004*
ИЦВР через 10 мин	1,04 [0,90; 1,20]	0,96 [0,83; 1,12]	0,100
S ТАМХ см/с через 10 мин	0,52 [0,44; 0,63]	0,64 [0,49; 0,76]	0,005*
ИЦВР через 10 мин	1,04 [0,91; 1,19]	1,00 [0,84; 1,21]	0,572

Таблица 5. Значения корреляции между показателями СМА и ХИГМ при гиперкапнической и гипервентиляционной пробах у пациентов с ОАС

Table 5. Correlation values between SMA and CCI indices in hypercapnic and hyperventilation tests in patients with OSA

Показатель СМА	ХИГМ
Гиперкапническая проба	
S ТАМХ см/с до пробы	$r = -0,328; p = 0,008$
IR через 1 мин после пробы	$r = 0,363; p = 0,003$
ТАМХ см/с через 10 мин после пробы	$r = -0,363; p = 0,003$
D ТАМХ см/с через 1 мин после пробы	$r = -0,294; p = 0,018$
ТАМХ см/с через 5 мин после пробы	$r = -0,255; p = 0,042$
ТАМХ см/с через 10 мин после пробы	$r = -0,365; p = 0,003$
Гипервентиляционная проба	
S S ТАМХ см/с до пробы	$r = -0,328; p = 0,008$
ТАМХ см/с через 1 мин после пробы	$r = -0,325; p = 0,009$
ТАМХ см/с через 5 мин после пробы	$r = -0,411; p = 0,001$
ТАМХ см/с через 10 мин после пробы	$r = -0,423; p = 0,000$
D ТАМХ см/с через 1 мин после пробы	$r = -0,403; p = 0,001$
ТАМХ см/с через 5 мин после пробы	$r = -0,408; p = 0,001$
ТАМХ см/с через 10 мин после пробы	$r = -0,368; p = 0,003$

проб ЭЗД и ЭНЗД ПА в сравнении с контрольной группой, что согласуется с рядом работ [24, 25].

Большие значения диаметров (мм) ПА у пациентов с апноэ в покое, на 30-й, 90-й секундах и через 5 мин при ЭЗД в сравнении с контрольной группой могут указывать на нарушение сосудодвигательной функции эндотелия и, вероятно, на избыточную выработку эндотелийрелаксирующего фактора (который сегодня ассоциируется с оксидом азота — NO) эндотелиальными клетками. Нарушение функции секреции NO объясняют оксидантным стрессом [26], выраженность которого у пациентов с ОАС зависит от степени ночной гипоксемии [27]. По мнению G. Kuraq и соавт. [28], именно окси-

дантный стресс у пациентов с апноэ приводит к осложнениям со стороны сердца и сосудов. Однако С. Heiser и D. Eckert [29] описывают противоположный результат — периферическую вазоконстрикцию у пациентов с ОАС и объясняют гиперактивацией симпатической нервной системы.

Получение нами при транскраниальном дуплексном сканировании низких показателей ТАМХ у пациентов с ОАС до и после проведения гиперкапнической и гипервентиляционной проб, вероятно, обусловлено снижением кровотока в головном мозге. В свою очередь выявленная отрицательная связь показателей СМА и ХИГМ может отражать вероятность развития и прогрессирования ишемии при низких значениях ТАМХ.

Установленная ЦВР при гиперкапнической пробе у пациентов в основной группе слева была в пределах 0,91—0,97 и указывает на отрицательную реакцию, что, по данным некоторых авторов [30], говорит о напряжении ауторегуляторных механизмов. Полученная нами положительная связь между ЦВР и индексом десатурации может указывать на усиление напряжения ауторегуляторных механизмов на фоне утяжеления апноэ и гипоксемии и вероятности возникновения ОНМК.

Показатели ЦВР при гипервентиляционной пробе у пациентов с ОАС слева были в пределах 1,08—1,20, что указывает на адекватный уровень мозгового кровотока [30]. Установленная нами отрицательная связь у пациентов с апноэ при гипервентиляционной пробе между ЦВР слева через 5 мин и ОНМК, а также ХИГМ может указывать на вероятность развития сосудистых событий при более низких полученных нами значениях ЦВР.

Таким образом, у пациентов с ОАС наблюдаются дисфункция эндотелия в виде вазодилатации, низкие значения ТАМХ и нарушения ЦВР при гиперкапнической и гипервентиляционной пробах. Данные нарушения могут влиять на вероятность возникновения ОНМК и развитие ХИГМ.

## Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что у пациентов с ОАС средней и тяжелой степени тяжести наблю-

даются нарушения механизмов регуляции гемодинамики на центральном и периферическом уровнях.

Дуплексное сканирование и дополнительные ультразвуковые пробы у пациентов с ОАС дают возможность определить состояние функций эндотелия и церебрального резерва. Низкие значения ТАМХ и нарушения ЦВР при гиперкапнической и гипервентиляционной пробах у пациентов с апноэ могут оказывать влияние на вероятность возникновения ОНМК, развитие и прогрессирование ХИГМ. Своев-

ременное использование ультразвуковых методов исследования позволит определить риски развития сердечно-сосудистых осложнений и сформировать дальнейшую тактику лечения. Однако следует продолжить изучение роли дисфункции эндотелия и церебрального гомеостаза в патогенезе осложнений ОАС с учетом коморбидной патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2018;35:34-45. Ссылка активна на 09.02.23. Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AYU, et al. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. Spetsvyпуск «Son i ego rasstroistva»*. 2018;35:34-45. Accessed February 9, 2023. (In Russ.). [https://umedp.ru/articles/diagnostika\\_i\\_lechenie\\_sindroma\\_obstruktivnogo\\_apnoe\\_sna\\_u\\_vzroslykh\\_rekomendatsii\\_rossiyskogo\\_obsch.html](https://umedp.ru/articles/diagnostika_i_lechenie_sindroma_obstruktivnogo_apnoe_sna_u_vzroslykh_rekomendatsii_rossiyskogo_obsch.html)
- Рубина С.С., Макарова И.И. Обструктивное апноэ сна: современный взгляд на проблему. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(4):85-92. Rubina SS, Makarova II. Obstructive sleep apnea: a modern view of the problem. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2021;20(4):85-92. (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-4-85-92>
- Тишкевич Е.С., Колядич Ж.В. Факторы риска синдрома обструктивного апноэ сна. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2020;10(2):96-102. Tishkevich ES, Kolyadich ZhV. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2020;10(2):96-102. (In Russ.).
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
- Brown DL, Shafie-Khorassani F, Kim S, et al. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Recurrent Ischemic Stroke. *Stroke*. 2019;50:571-576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023807>
- Javaheri S, Peker Y, Yaggi HK, Bassetti CLA. Obstructive sleep apnea and stroke: The mechanisms, the randomized trials, and the road ahead. *Sleep Med Rev*. 2022;61:101568. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101568>
- Ященко А.В., Камаев Ю.О. Риск развития когнитивных нарушений у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Вестник психоневрологии*. 2018;(3):113-128. Yashchenko AV, Kamaev YuO. The risk of developing cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Vestnik psikhofiziologii*. 2018;(3):113-128. (In Russ.).
- Кемстач В.В., Коростовцева Л.С., Головкова-Кучерявая М.С. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и когнитивные нарушения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):90-95. Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheryavaya MS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012001190>
- Xiong L, Liu X, Shang T, et al. Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(6):520-531. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314385>
- Patel A, Chong DJ. Obstructive Sleep Apnea: Cognitive Outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(3):457-467. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.007>
- Сагайдачный А.А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;17(3):5-22. Sagaidachny AA. Occlusion test: methods of analysis, reaction mechanisms, prospects for application. *Regionarnoe Kровоobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya*. 2018;17(3):5-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22>
- Dematteis M, Julien C, Guillermet C, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:227-235. <https://doi.org/10.1164/rccm.200702-2380C>
- Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep*. 2014;37:1817-1824. <https://doi.org/10.5665/sleep.4178>
- Агальцов М.В., Драпкина О.М. Обструктивное апноэ сна и сердечно-сосудистая коморбидность: общность патофизиологических механизмов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(4):594-605. Agaltsov MV, Drapkina OM. Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidity: common pathophysiological mechanisms. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2021;17(4):594-605. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-08-05>
- Галицын П.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ во время сна и дисфункция эндотелия. *Кардиологический вестник*. 2007;2:71-75. Galitsyn PV, Litvin AYU, Chazova IE. Obstructive apnea syndrome during sleep and endothelial dysfunction. *Kardiologicheskii Vestnik*. 2007;2:71-75. (In Russ.).
- Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, et al. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015;20:15-26. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.06.003>
- Домашенко М.А., Четчин А.О., Суслина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2007;2:73-81. Domashenko MA, Chechetkin AO, Suslina ZA. Ultrasound evaluation of endothelial dysfunction in patients in acute period of ischemic stroke. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2007;2:73-81. (In Russ.).
- Kawada T. The association between apnoea-hypopnoea index and flow-mediated dilation of brachial artery. *Heart*. 2014;100(1):81. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304643>
- Куликов В.П. [ред.] *Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей. 2-е изд.* М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2011. Kulikov V.P. [ed.] *Ul'trazvukovaya diagnostika sosudistykh zabolevanii. Rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd.* 2nd ed. M.: LLC «Firma STROM»; 2011. (In Russ.).
- Рипп Т.М., Реброва Н.В. Значение оценки цереброваскулярной реактивности при артериальной гипертензии и коморбидной патологии. *Артериальная гипертензия*. 2021;27(1):51-63. Ripp TM, Rebrova NV. The value of assessing cerebrovascular reactivity in arterial hypertension and comorbid pathology. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2021;27(1):51-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-1-51-63>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Marincowitz C, Genis A, Goswami N, et al. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *FEBS J*. 2019;286(7):1256-1270. <https://doi.org/10.1111/febs.14657>
- Кулеш А.А., Емелин А.Ю., Боголепова А.Н. и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярно-го заболевания [хронической ишемией головного мозга] на ранней [додементной] стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):4-12.

- Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease [chronic cerebral ischemia] at an early [predemental] stage. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2021;13(1):4-12. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1-4-12>
24. Del Ben M, Fabiani M, Loffredo L, et al. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med*. 2012;12:36.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-36>
25. Wang J, Yu W, Gao M, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11):e002454.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002454>
26. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17): 2270-2278.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741512>
27. Lloret A, Buj J, Badia MC, et al. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(6):893-894.  
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.10.051>
28. Kumar GK, Rai V, Sharma SD, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress. *J Physiol*. 2006;575(Pt1):229-239.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112524>
29. Heiser C, Eckert D. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *HNO*. 2019;67(9):654-662.  
<https://doi.org/10.1007/s00106-019-0720-9>
30. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. *Ультразвуковая ангиология. Издание второе, дополненное и переработанное*. М.: Реальное время; 2003.  
Lelyuk VG, Lelyuk SE. *Ul'trazvukovaya angiologiya. Izdanie vtoroe, dopolnennoe i pererabotannoe*. М.: Real time; 2003. (In Russ.).

Поступила 13.02.2023

Received 13.02.2023

Принята к печати 04.03.2023

Accepted 04.03.2023

## Анализ жалоб на нарушения сна как индикатор низкого качества сна у больных с первичными головными болями

© Е.А. ТВЕРИТИН<sup>1</sup>, Я.А. КНЯЗЕВА<sup>1</sup>, Е.А. СИЗИКОВА<sup>1</sup>, Д.А. КОНОВАЛОВА<sup>1</sup>, Д.В. ХАМЗИН<sup>1</sup>,  
Е.А. ДЕРИГЛАЗОВА<sup>1</sup>, М.Л. ЧИГАРЕВА<sup>1</sup>, Е.В. САЛТАНОВА<sup>1</sup>, А.Е. РЯЗАНОВА<sup>1</sup>, А.А. СМІРНОВА<sup>1</sup>,  
Д.В. ГИЛЕВ<sup>2</sup>, Е.Р. ЛЕБЕДЕВА<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>Международный центр лечения головных болей «Европа-Азия», Екатеринбург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить распространенность различных жалоб, указывающих на плохое качество сна и его нарушения у мужчин и женщин с первичными головными болями.

**Материал и методы.** В исследование были включены 305 пациентов с первичными головными болями (средний возраст 45 лет, возрастной диапазон 18—89 лет), имеющих жалобы на нарушения сна. Женщины преобладали (79%). Средний возраст мужчин (41,6 года) и женщин (45,8 года) не имел статистически значимых отличий ( $p=0,8$ ). Первичный осмотр и профессиональное интервью по типу лицом к лицу первоначально проведены опытным врачом-неврологом, специализирующимся на лечении головных болей. В течение 1 нед после этого, до начала лечения, пациенты, включенные в исследование, были проинтервьюированы по телефону с использованием стандартизированных опросников специально обученными студентами и врачами.

**Результаты.** Выявлена частая встречаемость различных жалоб на нарушения сна при первичных головных болях как у мужчин, так и у женщин, включающих дневную сонливость (75,7%), невыспанность по утрам (69,2%), трудности засыпания (57,4%), частые пробуждения во время сна (51,5%), раннее пробуждение (47,5%), храп во время сна (18,7%). Отмечено преобладание этих жалоб у лиц старше 50 лет. Определены половые особенности в распространенности жалоб на нарушения сна и отмечено превалирование многих жалоб у женщин.

**Заключение.** Жалобы на плохое качество сна достаточно распространены у больных с первичными головными болями и имеют возрастные и половые особенности. Выявление описанных жалоб на плохое качество сна является простым инструментом первоначальной диагностики нарушений сна в практике любого специалиста. Рекомендуется обращать пристальное внимание на эти жалобы, проводить дальнейшую диагностику нарушений сна и их своевременное лечение.

**Ключевые слова:** головные боли, мигрень, головные боли напряжения, нарушения сна, качество сна, сон, дневная сонливость, частые пробуждения, невыспанность, храп.

### Информация об авторах:

Тверитин Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5938-8391>

Князева Я.А. — <https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Сизикова Е.А. — <https://orcid.org/0009-0000-6506-1064>

Коновалова Д.А. — <https://orcid.org/0009-0007-7265-5793>

Хамзин Д.В. — <https://orcid.org/0009-0006-4618-6121>

Дериглазова Е.А. — <https://orcid.org/0009-0003-0700-0134>

Чигарева М.Л. — <https://orcid.org/0009-0001-0970-2493>

Салтанова Е.В. — <https://orcid.org/0009-0008-6811-7770>

Рязанова А.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-2298-6697>

Смирнова А.А. — <https://orcid.org/0009-0002-4084-8586>

Гилев Д.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1040-5696>

Лебедева Е.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

**Автор, ответственный за переписку:** Лебедева Е.Р. — e-mail: cosmos@k66.ru

### Как цитировать:

Тверитин Е.А., Князева Я.А., Сизикова Е.А., Коновалова Д.А., Хамзин Д.В., Дериглазова Е.А., Чигарева М.Л., Салтанова Е.В., Рязанова А.Е., Смирнова А.А., Гилев Д.В., Лебедева Е.Р. Анализ жалоб на нарушения сна как индикатор низкого качества сна у больных с первичными головными болями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):89–94. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305289>

## An analysis of complaints about sleep disorders as an indicator of poor sleep quality in patients with primary headache disorders

© Е.А. TVERITIN<sup>1</sup>, Я.А. KNYAZEVA<sup>1</sup>, Е.А. SIZIKOVA<sup>1</sup>, Д.А. KONOVALOVA<sup>1</sup>, Д.В. KHAMZIN<sup>1</sup>, Е.А. DERIGLAZOVA<sup>1</sup>,  
М.Л. CHIGAREVA<sup>1</sup>, Е.В. SALTANOVA<sup>1</sup>, А.Е. RYAZANOVA<sup>1</sup>, А.А. SMIRNOVA<sup>1</sup>, Д.В. GILEV<sup>2</sup>, Е.Р. LEBEDEVA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russia;

<sup>3</sup>International Headache Centre «Europe-Asia», Yekaterinburg, Russia

**Abstract**

**Objective.** To assess the prevalence of various complaints indicating poor sleep quality and its disturbances in men and women with primary headaches.

**Material and methods.** In total 305 patients (mean age 45 years, age range 18–89 years) with primary headache disorders and complaints of poor quality of sleep were included in the study. Women prevailed among these patients (79%). The average age of men (41.6) and women (45.8) had no statistically significant differences ( $p=0.8$ ). The initial examination and professional face-to-face interview were initially conducted by an experienced neurologist specializing in the treatment of headaches. Within a week after that, before the start of treatment, patients were interviewed by telephone using standardized questionnaires by specially trained students and physicians.

**Results.** A frequent occurrence of many complaints of sleep disturbances were found in primary headache disorders, both in men and women, they included daytime sleepiness (75.7%), lack of sleep (69.2%), difficulty in falling asleep (57.4%), sleep disruption (51.5%), early morning awakening (47.5%), snoring (18.7%). We found the predominance of these complaints in people over 50 years old. Women had these complaints more frequently than men, besides we determined sex differences in the prevalence of these complaints.

**Conclusion.** Complaints about poor sleep quality are quite common in patients with primary headache disorders and have sex and age differences. Identification of the described complaints of poor sleep quality is a simple tool for the initial analysis of sleep disorders in the practice of any specialist. We recommend paying great attention to these complaints for further diagnostics of sleep disorders and their timely treatment.

**Keywords:** headache, migraine, tension-type headache, sleep disturbances, sleep quality, sleep, daytime sleepiness, lack of sleep, snoring.

**Information about the authors:**

Tveritin E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5938-8391>

Knyazeva Y.A. — <https://orcid.org/0009-0009-6211-0428>

Sizikova E.A. — <https://orcid.org/0009-0000-6506-1064>

Konovalova D.A. — <https://orcid.org/0009-0007-7265-5793>

Khamzin D.V. — <https://orcid.org/0009-0006-4618-6121>

Deriglazova E.A. — <https://orcid.org/0009-0003-0700-0134>

**Corresponding author:** Lebedeva E.R. — e-mail: cosmos@k66.ru

Chigareva M.L. — <https://orcid.org/0009-0001-0970-2493>

Saltanova E.V. — <https://orcid.org/0009-0008-6811-7770>

Ryazanova A.E. — <https://orcid.org/0000-0002-2298-6697>

Smirnova A.A. — <https://orcid.org/0009-0002-4084-8586>

Gilev D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1040-5696>

Lebedeva E.R. — <https://orcid.org/0000-0003-2463-7113>

**To cite this article:**

Tveritin EA, Knyazeva YA, Sizikova EA, Konovalova DA, Khamzin DV, Deriglazova EA, Chigareva ML, Saltanova EV, Ryazanova AE, Smirnova AA, Gilev DV, Lebedeva ER. An analysis of complaints about sleep disorders as an indicator of poor sleep quality in patients with primary headache disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305289>

По данным недавно проведенного исследования, распространенность головных болей в мире составляет 52% (44,4% среди мужчин, 57,8% среди женщин). Первичные головные боли преобладают, среди них наиболее часто встречаются головные боли напряжения (ГБН) — 26% (23,4% у мужчин, 27,1% у женщин), на мигрень приходится 14% (8,6% у мужчин, 17% у женщин) [1]. Эти заболевания являются одними из самых распространенных неврологических патологий в целом, оказывают существенное влияние на качество жизни больных и имеют значимые социально-экономические последствия. Нарушения сна доминируют у таких пациентов и имеют двунаправленную связь: часто развиваются на фоне головных болей и одновременно способствуют их развитию и хронификации. На недостаточный и неполноценный сон как фактор, вызывающий приступ головной боли, указывают 48–74% пациентов с мигренью и 26–72% — с ГБН [2]. Жалобы на бессонницу встречаются как минимум в 3 раза чаще при мигрени, чем в общей популяции [3]. Плохое качество сна часто выявляется на предромальной и постдромальной стадиях мигрени [4, 5]. Ухудшение качества сна связано с переходом эпизодической мигрени в хроническую [6].

Плохое качество сна имеет несколько компонентов, таких как нарушение поддержания сна (частые пробуждения), раннее утреннее пробуждение, трудности с засыпанием, невыспанность после пробуждения утром. Дневная сонливость, избыточный сон и храп также относятся к симптомам, указывающим на нарушения сна. Комплексный анализ таких жалоб может помочь клиницистам оце-

нить качество сна и его нарушения. Изучение этого имеет важное значение для лучшего понимания патофизиологических взаимоотношений между головными болями и расстройствами сна, а также для разработки стратегий лечения этих заболеваний с учетом коморбидной патологии.

Нарушения сна могут различаться у мужчин и женщин при различных видах головных болей, а также от возраста, а с учетом выраженных половых и возрастных различий в распространенности мигрени и ГБН это может оказывать существенный эффект на встречаемость жалоб на нарушения сна в зависимости от этих факторов.

Цель исследования — оценить распространенность различных жалоб, указывающих на плохое качество сна и его нарушения, у мужчин и женщин с первичными головными болями.

Данная работа является первым исследованием по изучению половых и возрастных аспектов нарушений качества сна у больных с первичными головными болями и представляет первый этап изучения нарушений сна у больных с первичными головными болями. Последующие публикации будут включать их детальный анализ.

## Материал и методы

Проспективное исследование по изучению жалоб на плохое качество сна у мужчин и женщин, страдающих первичными головными болями, проведено в Международном

центре лечения головных болей «Европа-Азия» (Екатеринбург) с марта 2021 г. по декабрь 2022 г.

Всего в исследование были включены 305 пациентов с первичными головными болями (средний возраст 45 лет, возрастной диапазон 18–89 лет), имеющих жалобы на нарушения сна. Женщины преобладали (79%). Средний возраст мужчин (41,6 года) и женщин (45,8 года) не имел статистически значимых отличий ( $p=0,8$ ). Наибольшее число (72%) пациентов были моложе 50 лет. Большинство пациентов были жителями Екатеринбурга (62%), остальные пациенты (38%) проживали в других городах Уральского региона. Большинство пациентов состояли в браке (69%), имели высшее образование (66%) и работали в настоящее время (75%).

**Критерии включения:** пациент в возрасте 18 лет и старше с любой первичной головной болью, диагностированной врачом-неврологом — специалистом в области головных болей при первом осмотре; пациент при первом обращении за консультацией в центр лечения головных болей имеет любые жалобы на нарушения сна (бессонница ночью, невозможность долго уснуть, частые пробуждения во время сна, раннее пробуждение, избыточный сон, недостаточный сон, храп, сонливость днем, невыспанность по утрам и др.); пациент не имеет нарушений речи и памяти, препятствующих проведению интервью; пациент согласен на интервью после первичной консультации; пациент не имел в анамнезе инсультов, опухоли головного мозга, любого оперативного вмешательства на головном мозге и других серьезных неврологических заболеваний (черепно-мозговые травмы, рассеянный склероз, эпилепсия, энцефалит, менингит, деменция, ВИЧ и др.); пациент согласен на дальнейшее наблюдение и последующие интервью; у пациента нет наркотической или алкогольной зависимости.

**Критерии исключения:** при дополнительном обследовании выявлена причина головной боли (т.е. диагностирована вторичная головная боль, за исключением лекарственно-индуцированной); пациент не имеет времени на интервью; при интервью пациента выявлено, что жалоб на нарушения сна нет, а имеются другие жалобы (общая слабость, утомляемость, апатия и др.).

Первичный осмотр пациентов и их интервью о головных болях и нарушениях сна были проведены проф. д-м мед. наук. Е.Р. Лебедевой. В последующем детализированное интервью с использованием стандартизированных опросников было проведено в течение недели с момента первого осмотра специально обученными студентами ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России и врачами. При этом опрос пациентов осуществлялся до начала лечения нарушений сна и головных болей. В случае возникновения сложностей в постановке диагноза по нарушениям сна пациенты обсуждались с экспертом Российского общества сомнологов канд. мед. наук М.Г. Полуэктовым.

Диагностика головных болей осуществлялась на основе критериев Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (2018). Для диагностики жалоб на нарушения сна использовались следующие определения.

Трудности засыпания — продолжительность засыпания, превышающая 30 мин, не менее 3 раз в неделю.

Частые пробуждения — наличие периодов бодрствования во время ночного сна продолжительностью от момента засыпания до окончательного утреннего пробуждения >30 мин, возникающих не менее 3 ночей в неделю.

Храп — хриплый звук, возникающий в носоглотке во время сна, который слышит сам пациент или человек, который спит рядом с ним, не менее 3 ночей в неделю.

Раннее пробуждение — пробуждение раньше обычного времени с невозможностью последующего засыпания, возникающее не менее 3 раз в неделю.

Избыточный сон — ночной сон >9 ч, наблюдающийся не менее 3 раз в неделю.

Дневная сонливость — появление сонливости днем, не менее 3 дней в неделю.

Невыспанность по утрам — отсутствие освежающего эффекта после сна и сохранение сонливости, не менее 3 раз в неделю.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Все пациенты проинформированы о цели исследования и подписали письменное информированное согласие.

**Статистический анализ** проводился с помощью программ Stata (версия 14.0) и Microsoft Excel (2014). Основные сравнения проводились между мужчинами и женщинами с первичными головными болями и нарушениями сна. Для количественных переменных рассчитаны средние значения, а для качественных — проценты (долевое отношение). Также рассчитаны отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически достоверные различия между частотой потенциальных факторов риска между пациентами с головной болью и без нее оценивались с помощью непарного  $t$ - критерия и критерия  $\chi^2$ . При этом различия считались статистически значимыми при наблюдаемом значении двустороннего критерия меньшего уровня значимости, равного 0,05. Статистическая обработка результатов проведена статистиком, кандидатом технических наук, доцентом Д.В. Гилевым.

## Результаты

Основные виды первичных головных болей у исследованных пациентов с жалобами на нарушения сна представлены в **табл. 1**. Большинство пациентов имели мигрень (62%) и ГБН (51,5%), при этом некоторые больные имели оба вида головных болей. Хроническая мигрень составила 22%, хронические ГБН — 26,6%. Лекарственно-индуцированные головные боли имели 34,8% пациентов. Статистически значимые различия обнаружены в превалировании у женщин мигрени ( $p=0,005$ ; ОШ 2,2; 95% ДИ 1,3–3,8), у мужчин чаще отмечались ГБН ( $p=0,01$ ; ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9). Хронические ГБН составили 37,5% у мужчин, что имело статистически значимые отличия по сравнению с женщинами — 23,7% ( $p=0,03$ ; ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3–0,9).

Самой частой жалобой на нарушения сна у пациентов с первичными головными болями была дневная сонливость, которая в основном связана с неполноценным ночным сном и плохим его качеством (**табл. 2**). Это включало следующие распространенные жалобы у пациентов: невыспанность по утрам, трудности засыпания, частые пробуждения во время сна, раннее пробуждение. На наличие храпа во время сна пожаловались сами пациенты или их родственники в 18,7% случаев, у некоторых пациентов (2,6%) был подтвержденный диагноз синдрома апноэ сна.

**Таблица 1. Виды первичных головных болей у мужчин и женщин, имеющих жалобы на нарушения сна при обращении в центр лечения головных болей****Table 1. Types of primary headache disorders in men and women who complain of sleep disorders when contacting a headache treatment center**

Вид первичной головной боли	Женщины (n=241)	Мужчины (n=64)	Всего (n=305)	p
Эпизодическая мигрень	102 (42,3)	20 (31,3)	122 (40,0)	0,1
Мигрень без ауры	69 (28,6)	15 (23,4)	84 (27,5)	0,4
Мигрень с аурой	15 (6,2)	5 (7,8)	20 (6,6)	0,6
Сочетание мигрени без ауры с мигренью с аурой	13 (5,4)	1 (1,6)	14 (4,6)	0,2
Аура без головной боли	7 (2,9)	1 (1,6)	8 (2,6)	0,6
Хроническая мигрень	57 (23,7)	10 (15,6)	67 (22,0)	0,2
Мигрень (всего)	159 (66,0)	30 (46,9)	189 (62,0)	0,005*
Эпизодическая ГБН	58 (24,1)	18 (28,1)	76 (24,9)	0,5
Хроническая ГБН	57 (23,7)	24 (37,5)	81 (26,6)	0,03*
ГБН (всего)	115 (47,7)	42 (65,6)	157 (51,5)	0,01*
Кластерная головная боль	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,3)	0,052
Монетовидная головная боль	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)	0,6
Лекарственно-индуцированная головная боль	82 (34,0)	24 (37,5)	106 (34,8)	0,6
SUNCT-синдром	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)	0,6
Новая ежедневная головная боль	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,3)	0,6

*Примечание.* Здесь и в табл. 2, 3: данные представлены в виде абсолютных чисел (проценты) — *n* (%); *p* — уровень статистической значимости; \* — различия статистически значимы  $p < 0,05$ ; SUNCT — кратковременная односторонняя невралгического типа головная боль с конъюнктивитом и слезотечением.

*Note.* Here and below in tables 2, 3: data are presented as absolute numbers (percentage) — *n* (%); *p* is the level of statistical significance; \* — differences are statistically significant  $p < 0.05$ ; SUNCT — Short-lasting, Unilateral, Neuralgiform headache with Conjunctival injection and Tearing.

**Таблица 2. Характеристика жалоб на нарушения сна у мужчин и женщин при наличии первичных головных болей****Table 2. Characteristics of complaints about sleep disorders in men and women with primary headache disorders**

Жалоба на нарушения сна	Женщины (n=241)	Мужчины (n=64)	Всего (n=305)	p
Трудности засыпания	143 (59,3)	32 (50)	175 (57,4)	0,2
Частые пробуждения во время сна	133 (55,2)	24 (37,5)	157 (51,5)	0,01*
Раннее пробуждение	116 (48,1)	29 (45,3)	145 (47,5)	0,7
Храп	45 (18,7)	12 (18,8)	57 (18,7)	0,9
Невыспанность по утрам	174 (72,2)	37 (57,8)	211 (69,2)	0,02*
Избыточный сон	25 (10,4)	8 (12,5)	33 (10,8)	0,6
Дневная сонливость	192 (79,7)	39 (60,9)	231 (75,7)	0,001*
Средняя продолжительность ночного сна, ч	7,1	7,0	7,1	0,9

При сравнительном анализе жалоб на нарушения сна у мужчин и женщин в целом отмечено их преобладание у женщин (см. табл. 2). Статистически значимые различия обнаружены в превалировании у женщин таких жалоб, как дневная сонливость ( $p=0,001$ ; ОШ 2,5; 95% ДИ 1,4–4,5), невыспанность по утрам ( $p=0,02$ ; ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,4) и частые пробуждения во время сна ( $p=0,01$ ; ОШ 2,1; 95% ДИ 1,2–3,6). Интересно отметить, что храп практически одинаково часто встречался как у мужчин, так и у женщин при первичных головных болях. Не было выявлено статистически значимых различий у мужчин и женщин в распространенности таких жалоб, как избыточный сон, раннее пробуждение, средняя продолжительность ночного сна.

При сравнительном анализе жалоб на нарушения сна у пациентов с первичными головными болями в возрасте до и после 50 лет в целом отмечено преобладание этих жалоб у лиц

старше 50 лет (табл. 3). При этом у них значительно чаще, чем у лиц до 50 лет, встречались частые пробуждения ( $p=0,008$ ; ОШ 2,0; 95% ДИ 1,2–3,3) и храп ( $p < 0,001$ ; ОШ 3,5; 95% ДИ 1,9–6,3), а дневная сонливость значительно чаще встречалась у лиц моложе 50 лет ( $p < 0,001$ ; ОШ 3,8; 95% ДИ 2,2–6,7).

При анализе жалоб на нарушения сна у больных с мигренью и ГБН обнаружено, что жалобы имеют высокую распространенность как при мигрени, так и при ГБН, при этом не выявлено статистически значимых различий между этими заболеваниями. Отмечено, что самой частой жалобой у этих больных была невыспанность по утрам: встречалась у 69% больных с мигренью и 70% — с ГБН.

При анализе жалоб на нарушения сна при хронической мигрени и хронических ГБН выявлено, что жалобы на дневную сонливость (70%,  $p=0,005$ ; ОШ 3,0; 95% ДИ 1,4–6,5), частые пробуждения (72%,  $p=0,002$ ; ОШ 3,3;

**Таблица 3. Сравнительный анализ жалоб на нарушения сна у пациентов с первичными головными болями до и после 50 лет**  
**Table 3. Comparative analysis of complaints about sleep disorders in patients with primary headaches before and after 50 years old**

Жалоба на нарушения сна	Лица до 50 лет (n=219)	Лица после 50 лет (n=86)	p
Трудности засыпания	121 (55,3)	55 (64,0)	0,2
Частые пробуждения во время сна	103 (47,0)	55 (64,0)	0,008*
Раннее пробуждение	97 (44,3)	48 (55,8)	0,07
Храп	28 (12,8)	29 (33,7)	<0,001*
Невыспанность по утрам	155 (70,8)	57 (66,3)	0,4
Избыточный сон	22 (10,0)	11 (12,8)	0,5
Дневная сонливость	183 (83,6)	49 (57,0)	<0,001*
Средняя продолжительность ночного сна, ч	7,2	6,8	0,8

95% ДИ 1,5–7,2) и раннее пробуждение (56%,  $p=0,01$ ; ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2–5,5) значительно чаще встречались у женщин при наличии хронических ГБН, а не при хронической мигрени. В жалобах мужчин на нарушения сна при этих заболеваниях не обнаружено значимых различий.

При сравнительном анализе жалоб на нарушения сна у мужчин и женщин при хронической и эпизодической мигрени выявлено преобладание жалоб на трудности засыпания (68%) при хронической мигрени у женщин ( $p=0,03$ ; ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,3), а раннее пробуждение (52%) чаще встречалось у женщин при эпизодической мигрени ( $p=0,02$ ; ОШ 2,2; 95% ДИ 1,1–4,2). У мужчин статистически значимых отличий не выявлено. При анализе жалоб на нарушения сна при хронических и эпизодических ГБН у мужчин и женщин статистически значимых отличий не выявлено.

## Обсуждение

Основными результатами данного исследования были следующие: выявлена частая встречаемость жалоб на нарушения сна при первичных головных болях как у мужчин, так и у женщин; обнаружены возрастные особенности в распространенности жалоб на нарушения сна при первичных головных болях у лиц моложе и старше 50 лет; определены половые особенности в распространенности некоторых жалоб на нарушения сна при первичных головных болях.

Полученные результаты нуждаются в анализе и сопоставлении с другими исследованиями. Необходимо отметить, что возрастные и половые особенности в распространенности жалоб на нарушения сна при первичных головных болях ранее не изучались. В проведенном нами исследовании впервые показано превалирование основных жалоб на нарушения сна у лиц старше 50 лет, несмотря на преобладание первичных головных болей у лиц до 50 лет. Этот факт нуждается в дальнейшем изучении и выяснении факторов, повышающих риск развития нарушений сна у пациентов старше 50 лет. Кроме того, в нашем исследовании впервые показано, что женщины с первичными головными болями имеют жалобы на нарушения сна значительно чаще, чем мужчины. Женщины преобладают среди пациентов с головными болями, в первую очередь среди больных с мигренью, которая оказывает наибольший ущерб и занимает второе место среди причин временной нетрудоспособности в мире и первое место у молодых женщин [7]. Необходимо отметить, что жалобы на нарушения сна у женщин

практически одинаково часто встречаются как при хронической мигрени, так и при эпизодической. Этот факт указывает на то, что нарушения сна могут влиять на прогрессирование мигрени, возникают еще на стадии эпизодической мигрени и способствуют ее трансформации в хроническую. Это нуждается в дальнейшем изучении и разработке стратегий лечения нарушений сна, наряду с лечением мигрени.

ГБН являются самой распространенной формой первичных головных болей в общей популяции. Наше исследование впервые показало, что нарушения сна при них встречаются также часто, как и при мигрени. Кроме того, при этом обнаружено, что именно у женщин при хронических ГБН, а не при хронической мигрени, значительно чаще встречаются жалобы на дневную сонливость, частые пробуждения во время сна и раннее пробуждение. Это отягощает состояние больных с частыми головными болями и демонстрирует необходимость выяснения факторов, влияющих на их развитие и высокую встречаемость, а также указывает на необходимость своевременного лечения.

При сопоставлении результатов исследования с данными предыдущих исследований, необходимо отметить незначительное количество проведенных ранее исследований, в которых изучались показатели качества сна у больных с первичными головными болями. В исследовании T. Lateef и соавт. [8] было показано, что у пациентов с головными болями значительно выше риск развития проблем со сном (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,0–3,1), чем у лиц без головной боли, независимо от конкретного типа головной боли [8]. Пациенты с головной болью в возрасте 18 лет и старше имели трудности засыпания (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,6–2,5) и поддержания сна (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1–3,0), отмечали раннее утреннее пробуждение (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,7–2,5) и частую дневную сонливость (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,2–3,2) [8]. Это подтверждает полученные данные в проведенном нами исследовании.

В исследовании N. Caspersen и соавт. [9] выявлено плохое качество сна у пациентов с ГБН, при этом показано, что количество часов сна в сутки существенно не различалось между пациентами с ГБН и контрольной группой. Нами не выявлено различий в среднем количестве ночного сна у мужчин и женщин, а также у лиц до и после 50 лет с мигренью и головными болями напряжения. R. Verma и соавт. [10] обнаружили, что показатели медленноволнового сна у пациентов с хроническими ГБН были значительно лучше, чем у людей с хронической мигренью, но дневная сонливость преобладала в группе больных с хроническими ГБН. В нашем исследовании также продемонстрировано, что дневной сонливостью страдали 70% женщин с хронической мигренью.

ческими ГБН, а в целом дневная сонливость является самой распространенной жалобой у больных с первичными головными болями.

D. Andrijauskis и соавт. [11] показали, что плохое качество сна (общая оценка по Питтсбургскому индексу качества сна  $\geq 6$ ) встречалось значительно чаще в группе больных с ГБН (87,5%), в то время как в группе с мигренью и в контрольной группе качество сна было лучше (47,7% и 43,3% соответственно) ( $p=0,0001$ ). Пациенты с ГБН чаще имели недосыпание (эффективность сна  $< 85\%$ ) (53,1%), чем пациенты с мигренью (25%) и лица контрольной группы (29,9%) ( $p=0,025$ ) [11]. E. Sancisi и соавт. [12] показали, что при хронических ГБН часто встречаются дневная сонливость и храп. Исследование J. Kim и соавт. [13] показало, что плохое качество сна (ОШ 12,8; 95% ДИ: 7,1–23,0) было связано с высоким риском бессонницы у лиц с ГБН. Эти результаты находятся в соответствии с данными нашего исследования.

Исследование CaMEO, в котором был проведен обширный веб-анализ нарушений сна при мигрени, показало, что частота как храпа, так и бессонницы была выше при хронической мигрени по сравнению с эпизодической [14]. С. Lucchesi и соавт. [15] выявили, что дневная сонливость встречается одинаково часто в группах больных с эпизо-

дической и хронической мигренью [15]. Результаты нашего исследования также показали, что жалобы на нарушения сна имеют высокую распространенность при этих видах мигрени, при этом только у женщин трудности засыпания чаще встречаются при хронической мигрени, а раннее пробуждение — при эпизодической ( $p=0,02$ ; ОШ 0,5; 95% ДИ 0,2–0,9).

## Заключение

Таким образом, учитывая высокую распространенность жалоб на плохое качество сна при ГБН и мигрени, коррекция нарушений сна, наряду с лечением головных болей, является критически важным.

Выявление описанных жалоб на плохое качество сна является простым инструментом первоначального анализа нарушений сна в практике любого специалиста. Мы рекомендуем обращать пристальное внимание на эти жалобы, проводить дальнейшую диагностику нарушений сна и их своевременное лечение.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflict of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
2. Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Croft PR. Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache*. 2005;45(6):657-669. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05133.x>
3. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-910. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2005.05159.x>
4. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology*. 2003;60(6):935-940. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9>
5. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, et al. The migraine prodrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016;87(3):309-313. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002789>
6. Adams AM, Serrano D, Buse DC, et al. The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia*. 2015;35(7):563-578. <https://doi.org/10.1177/0333102414552532>
7. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>
8. Lateef T, Swanson S, Cui L, et al. Headaches and sleep problems among adults in the United States: findings from the National Comorbidity Survey-Replication study. *Cephalalgia*. 2011;31(6):648-653. <https://doi.org/10.1177/0333102410390395>
9. Caspersen N, Hirsvang JR, Kroell L, et al. Is There a Relation between Tension-Type Headache, Temporomandibular Disorders and Sleep? *Pain Res Treat*. 2013;2013:845684. <https://doi.org/10.1155/2013/845684>
10. Verma R, Nagar KK, Garg RK, et al. Study of Sleep Disorders and Polysomnographic Evaluation among Primary Chronic Daily Headache Patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2016;7(suppl 1):72-75. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.196469>
11. Andrijauskis D, Ciauskaite J, Vaitkus A, Pajediene E. Primary Headaches and Sleep Disturbances: A Cause or a Consequence? *J Oral Facial Pain Headache*. 2020 Winter;34(1):61-66. <https://doi.org/10.11607/ofph.2405>
12. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache*. 2010;50(9):1464-1472. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x>
13. Kim J, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Insomnia in tension-type headache: a population-based study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):95. <https://doi.org/10.1186/s10194-017-0805-3>
14. Buse DC, Rains JC, Pavlovic JM, et al. Sleep disorders among people with migraine: results from the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache*. 2019;59:32-45. <https://doi.org/10.1111/head.13435>
15. Lucchesi C, Baldacci F, Cafalli M, et al. Fatigue, sleep-wake pattern, depressive and anxiety symptoms and body-mass index: analysis in a sample of episodic and chronic migraine patients. *Neurol Sci*. 2016;37:987-989. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2505-1>

Поступила 15.03.2023

Received 15.03.2023

Принята к печати 17.03.2023

Accepted 17.03.2023

## Качество сна, эмоционально-поведенческие нарушения и пищевое поведение у подростков с ожирением: модель, основанная на анализе сети

© И.А. КЕЛЬМАНСОН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; СПбГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный институт психологии и социальной работы», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Выявление стойких ассоциаций между качеством сна, симптомами эмоциональных и поведенческих нарушений, а также характеристиками пищевого поведения у подростков с ожирением на основе анализа сети.

**Материал и методы.** Обследованы 194 подростка в возрасте 12–17 лет (76 девочек, 118 мальчиков) с подтвержденным диагнозом «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов» (МКБ-10: код E66.0). Качество сна исследовалось на основе опросника Adolescent Sleep Wake Scale (ASWS), эмоциональные и поведенческие нарушения — опросника Achenbach Youth Self-Report for Ages 11–18 (YSR), пищевое поведение — опросника Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Использовался анализ сети (network analysis), направленный на выявление наиболее существенных и устойчивых ассоциаций между изученными показателями.

**Результаты.** Выявлено наличие стойких ассоциаций плохого качества сна с проявлениями неконтролируемого поведения в форме нарушений правил поведения, агрессивности, нарушения внимания. Отмечено наличие положительных ассоциативных связей между проявлениями неконтролируемого поведения (прежде всего несоблюдением норм поведения) и эмоциональным пищевым поведением, которое в свою очередь имело положительную связь с экстернальным и отрицательную — с рестриктивным пищевым поведением. Неконтролируемое поведение подростков сочетается с неконтролируемым приемом пищи, что может способствовать формированию ожирения.

**Заключение.** Нарушение качества сна, симптомы эмоциональных и поведенческих расстройств и нарушенное пищевое поведение у подростков с ожирением представляют устойчивый и специфический клинический паттерн, что требует учета при обосновании терапии.

**Ключевые слова:** анализ сети, ожирение, пищевое поведение, сон, эмоции.

### Информация об авторе:

Кельмансон И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

Автор, ответственный за переписку: Кельмансон И.А. — e-mail: [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com)

### Как цитировать:

Кельмансон И.А. Качество сна, эмоционально-поведенческие нарушения и пищевое поведение у подростков с ожирением: модель, основанная на анализе сети. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5 вып. 2):95–104. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305295>

## Sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents with obesity: a network analysis-based model

© I.A. KELMANSON

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia;  
Saint Petersburg State Institute for Psychology and Social Work, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**Objective.** To attempt to identify persistent associations between sleep quality, symptoms of emotional and behavioral disturbances, and characteristics of eating behavior in obese adolescents based on a network analysis.

**Material and methods.** The study included 194 adolescents, aged 12–17 years (76 girls, 118 boys), with a confirmed diagnosis of obesity due to excess calories (ICD-10 code E66.0). Sleep quality was studied on the basis of the Adolescent Sleep Wake Scale (ASWS), emotional and behavioral disturbances were assessed with the Achenbach Youth Self-Report for Ages 11–18 (YSR), eating behavior — with the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ). Network analysis was used to identify the most significant and stable associations between the studied indicators.

**Results.** The association of poor sleep quality with manifestations of disinhibited behavior in the form of violations of the rules of behavior, aggressiveness, and impaired attention was revealed. Positive correlations between the manifestations of disinhibited behavior (primarily, rule-breaking behavior) and emotional eating behavior, which, in turn, had a positive relationship with exter-

nal and a negative relationship with restrictive eating behavior, were noted. The disinhibited adolescent behavior is linked with uncontrolled food intake, which can contribute to the development of obesity.

**Conclusion.** Impaired sleep quality, symptoms of emotional and behavioral disorders, and eating disorders in obese adolescents present a stable and specific clinical pattern that should be taken into account when justifying therapy.

**Keywords:** network analysis, obesity, eating behavior, sleep, emotions.

#### Information about the author:

Kelmanson I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>

**Corresponding author:** Kelmanson I.A. — e-mail: [iakelmanson@hotmail.com](mailto:iakelmanson@hotmail.com)

#### To cite this article:

Kelmanson IA. Sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents with obesity: a network analysis-based model. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(5 vyp 2):95–104. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305295>

Ожирение у детей и подростков приобрело характер эпидемии во многих странах мира. Несмотря на существующие расхождения в определениях, большинство экспертов сходятся во мнении, что индекс массы тела (ИМТ) позволяет косвенно оценить массу жировой ткани. Значение ИМТ, превышающее 2 стандартных отклонения сверх медианы для соответствующего возраста и пола, позволяет говорить о наличии ожирения у детей старше 5 лет [1]. Исходя из приведенных критериев, распространенность ожирения в детской популяции может достигать 18,5% [1, 2].

Ожирению способствует комплекс взаимосвязанных факторов, в числе которых биологические, поведенческие, генетические, средовые и возрастные [3]. При этом важнейшей предпосылкой избытка массы тела и ожирения является дисбаланс между калоражем потребляемой пищи и расходуемой энергией. Специфические особенности пищевого поведения, в числе которых потребление высококалорийной пищи, содержащей избыток жиров, легкоусвояемых углеводов, низкое содержание грубой клетчатки, независимо от иных факторов предрасполагает к стойкой прибавке массы тела.

В свою очередь нормализация диеты играет важнейшую роль в уменьшении избыточного жираотложения [4]. Неспособность подростка модифицировать свои пищевые привычки и ограничить калорийность диеты часто выступает в качестве главного препятствия для снижения массы тела и борьбы с ожирением. Такая неспособность может быть связана с рядом обстоятельств. Так, существенное внимание уделяется эмоциональному поведению, т.е. приему пищи в ответ на состояние эмоционального возбуждения, связанное с гневом, страхом или тревогой, что рассматривается как атипичная реакция на дистресс [5]. Кроме того, пищевое поведение лиц с избыточной массой тела относительно нечувствительно к внутренним физиологическим сигналам. Так называемые экстернальные едоки часто едят исключительно в ответ на внешние пищевые раздражители, в числе которых вид или запах пищи, что делает этих лиц зависимыми от таких внешних стимулов. Они переедают не из-за того, что не способны распознать внутренние ощущения голода или насыщения, а из-за пренебрежения этими ощущениями в пользу желания насладиться вкусной пищей [6]. Экстернальное и эмоциональное пищевое поведение часто сочетаются, хотя и рассматриваются как независимые феномены [7].

Еще одним объяснением связи пищевого поведения с избытком массы тела является теория пищевого ограни-

чения, при которой попытки снизить массу тела происходят путем сознательного ограничения приема пищи. Однако когда такой самоконтроль нарушается под влиянием определенных дезингибирующих воздействий, тормозные механизмы легко устраняются, что приводит к избыточному приему пищи. При этом возможно переедание в форме эмоционального и экстернального приема пищи, поскольку пищевое возбуждение и внешние стимулы нарушают когнитивные ограничения [8].

Важным, хотя и недостаточно изученным аспектом является возможная связь между нарушениями сна и ожирением у подростков. Нарушения сна в подростковом возрасте — нередкая ситуация, имеющая ряд физиологических предпосылок [9]. При этом параллельно с ростом распространенности нарушений сна в подростковом возрасте наблюдается и рост распространенности ожирения. Избыточная масса тела и ожирение часто сочетаются с различными вариантами нарушений дыхания во время сна, включая обструктивное апноэ/гипопноэ, ночной храп, и для лиц с избыточной массой тела и ожирением характерен прерывистый сон, затруднения засыпания и поддержания сна, ранние утренние пробуждения, беспокойный сон, в целом неудовлетворительное качество сна [10, 11], повышенная сонливость в дневное время суток [12, 13], нередко потребность в дневном сне [11]. Подобные расстройства сна могут быть интерпретированы как следствие ожирения. В то же время имеются многочисленные данные, свидетельствующие о том, что ограничение сна и недостаточная его продолжительность сами по себе являются факторами риска избыточных весовых прибавок и ожирения у детей и взрослых [14–18].

Механизмы, лежащие в основе возможной связи короткой продолжительности сна и риска развития ожирения, окончательно не установлены, хотя предложен ряд объяснений. Короткая продолжительность сна может непосредственно влиять на прибавку массы тела. Показано, что дефицит сна сочетается с более высокими значениями маркеров ожирения, подобная связь может быть следствием повышенного потребления пищи и меньшей двигательной активности [19, 20]. Депривация сна может индуцировать нерегулярные эпизоды приема пищи, частые перекусы, в целом увеличивать время, доступное для приема пищи. Кроме того, депривация сна может уменьшать расход энергии за счет повышенной утомляемости, а также за счет изменений терморегуляции [19, 21, 22]. Короткая продолжительность сна может способствовать избыточным

прибавкам массы тела за счет более позднего времени, приходящегося на поступление калорийной пищи, в частности приема пищи в вечерние и ночные часы [23]. Ограничение сна способствует метаболическим нарушениям и изменению уровня гормонов, регулирующих аппетит, в частности повышению уровня грелина (гормона, стимулирующего аппетит, выделяемого в желудке) и снижению уровня лептина (анорексигенного гормона, выделяемого адипоцитами) [20, 24]. Такие метаболические сдвиги могут формировать чувство голода, влиять на вкусовые предпочтения и пищевое поведение. Депривация сна сопровождается повышенным чувством голода, аппетитом [24], потреблением калорий [25], а также повышенным потреблением и предпочтением высококалорийной и вкусной пищи, особенно богатой углеводами и жирами [25, 26].

Нарушения сна могут с высокой вероятностью влиять на пищевое поведение опосредованно. В частности, психологический дистресс, сочетающийся с короткой продолжительностью сна, может оказывать влияние на риск избыточной прибавки массы тела и развитие ожирения [27]. Приводятся данные, согласно которым текущие расстройства сна могут сопровождаться последующими нарушениями пищевого поведения на протяжении всей жизни [11, 28]. Обсуждается роль, которую играют эмоциональные и поведенческие нарушения в потенциальной связи расстройств сна и нарушений пищевого поведения. В частности, нарушенный сон сопровождается высоким уровнем тревоги и страха [29]. Указывается на связь между расстройствами сна и повышенной озабоченностью пациентов своей диетой, расстройства сна выступают в качестве предиктора нарушений пищевого поведения, при этом в качестве вероятных посредников такой связи выступают эмоциональные и поведенческие нарушения [30]. Связь стресса и нарушений сна опосредуется повышенной психофизиологической активацией [31]. Кроме того, стресс и негативные психологические состояния (тревога, депрессия) препятствуют усилиям пациента поддерживать пищевые ограничения [32], приводят к переяданию, формированию избирательных предпочтений в отношении сладкой и жирной пищи [33], эмоциональному приему пищи, снижению контроля за приемом пищи, даже к эпизодам булимии [34].

В свою очередь эмоциональные и поведенческие нарушения могут способствовать нарушениям сна. Так, дети с высоким уровнем личностной тревожности часто имеют признаки стойких расстройств сна, которые могут сохраняться в течение многих лет при отсутствии клинического внимания к указанным проблемам [35, 36]. Частое сочетание расстройств сна и симптомов тревоги рассматривается как проявление присущей организму несовместимости повышенной возбужденности и избыточной активации, с одной стороны, и способностью к инициации и поддержанию сна, с другой [37]. Наиболее распространенными нарушениями сна, выявляемыми у подростков с тревожными расстройствами, являются трудности инициации и поддержания сна, ночные кошмары, отказ спать в одиночестве [36].

Из вышеописанного следует, что расстройства сна, эмоциональные и поведенческие нарушения, фиксируемые в дневное время суток, а также нарушения пищевого поведения у подростков могут иметь реципрокные связи и представлять стойкий клинико-психологический паттерн, манифестирующий в случаях ожирения. Данное представление складывается в концепцию «сетевой подхода» к анализу психопатологических феноменов.

Согласно указанной концепции, симптомы, наблюдаемые при многих патологических состояниях, могут быть стойко связаны между собой за счет многочисленных биологических, психологических и социальных механизмов; они могут взаимно поддерживать друг друга многочисленными обратными связями, в результате чего специфическая комбинация характерных симптомов выступает в качестве своеобразной «визитной карточки» того или иного патологического состояния. Понимание этой комбинации, возможность определить важнейшие звенья такой цепи имеет принципиальное значение для правильного подхода к диагностике и лечению [38].

Цель исследования — выявление стойких ассоциаций между качеством сна, симптомами эмоциональных и поведенческих нарушений, а также характеристиками пищевого поведения у подростков с ожирением на основе анализа сети network analysis.

## Материал и методы

В исследование вошли 194 подростка в возрасте 12—17 лет (76 девочек, 118 мальчиков) с подтвержденным диагнозом «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов» (МКБ-10: код E66.0), находившиеся на обследовании в отделении детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России в 2021—2022 гг. и отобранные как простая случайная выборка. У пациентов отсутствовали иные хронические соматические заболевания, сопутствующие врожденные пороки развития, психические и неврологические расстройства, острые заболевания на момент госпитализации и обследования.

Наряду с исследованием важнейших клинических и социально-демографических показателей, пациентам было предложено заполнить ряд опросников.

Исследование было одобрено Этическим комитетом, было получено информированное согласие на участие в исследовании при гарантии соблюдения конфиденциальности.

С целью изучения качества сна использовалась Шкала сна и бодрствования подростков (Adolescent Sleep Wake Scale—ASWS). ASWS состоит из 28 вопросов, позволяющих оценить качество сна у подростков 12—18 лет [39]. Каждый вопрос имеет 6 вариантов ответов, что позволяет оценить такие показатели, как готовность укладываться спать, засыпание, поддержание сна, реинициация сна при пробуждениях и легкость пробуждения от сна. По каждой шкале возможные показатели варьировали в диапазоне от 1 до 6, и более высоким значениям соответствовало лучшее качество. По данным разработчиков, внутренняя согласованность отдельных шкал опросника была высокой: показатели  $\alpha$  Кронбаха в диапазоне от 0,60 до 0,86 [39]. По собственным данным, эти показатели были в диапазоне от 0,78 до 0,84. Опросник был переведен на русский язык в соответствии с рекомендациями International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [40].

В целях оценки эмоциональных и поведенческих нарушений использовался опросник Ахенбаха для подростков (Achenbach Youth Self-Report for Ages 11—18 — YSR) [41], который был ранее переведен на русский язык. YSR содержит 112 вопросов, которым присваиваются баллы от 0 до 2, позволяющих оценить выраженность симптомов эмоциональных и поведенческих нарушений по следующим

эмпирическим шкалам: тревога/депрессия (13 вопросов), тревога/отчуждение (8), соматические жалобы (10), нарушения мышления (12), нарушения внимания (9), нарушения правил поведения (15), агрессивное поведение (17), социальные проблемы (11). Более высоким значениям соответствует большая выраженность проблем по оценочным шкалам. Собственные данные свидетельствовали о хорошей внутренней согласованности шкал этого опросника (показатели  $\alpha$  Кронбаха находились в диапазоне от 0,76 до 0,89).

Для оценки пищевого поведения подростков использовался опросник Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) [42]. Он состоит из 33 вопросов, позволяющих количественно оценить 3 типа пищевого поведения: ограничительного (10 вопросов), экстерналичного (10) и эмоционального (13). По каждой шкале возможные показатели варьируются в диапазоне от 0 до 5, и более высоким значениям соответствовала большая выраженность того или иного типа пищевого поведения. Опросник был ранее переведен на русский язык и валидизирован, при этом выявлены его хорошие психометрические характеристики (значение  $\alpha$  Кронбаха для различных шкал находилось в диапазоне от 0,52 до 0,92) [43]. По собственным данным, значение  $\alpha$  Кронбаха для отдельных шкал находилось в диапазоне от 0,78 до 0,90.

В исследовании использовался анализ сети как метод моделирования взаимодействий большого количества признаков. Формируемая сеть представляет структурированную совокупность этих признаков, которые при этом именуются узлами (nodes), и связями между узлами, именуемыми ребрами (edges). При проведении сетевого анализа в качестве узлов выступали 5 шкал опросника ASWS, 8 — YSR и 3 — DEBQ, т.е. анализировалось взаимодействие 16 узлов (показателей). Для оптимизации анализа и с учетом относительно небольшой выборки использовался алгоритм EBICglasso, который позволяет выявить самые существенные связи в сети для объяснения структуры ковариативных связей, свести к минимуму риск выявления ложных ассоциаций, связанных с повторными сопоставлениями, а также улучшить интерпретируемость полученной модели и ее визуальное восприятие. Осуществлялась предварительная трансформация данных для удовлетворения требования их соответствия нормальному распределению [44]. Улучшение визуального восприятия модели достигалось соответствующим расположением узлов сети на основе алгоритма Фрухтермана—Рейнголда, благодаря которому наименее связанные между собой узлы располагаются далеко друг от друга, а узлы, тесно связанные между собой, располагаются вблизи.

В ходе анализа сети используются некоторые принятые статистические метрики. Прежде всего, это характеристики центральности. Так, посредничество (betweenness) — это мера центральности узла в сети, равная количеству кратчайших путей от данного узла до всех остальных, проходящих через данный узел. Центральность по посредничеству отображает нагрузку и значимость узла в сети. Близость (closeness) — это мера центральности, обратная сумме всех кратчайших путей, исходящих из данного узла к другим узлам. Наконец, сила (strength, degree) — это показатель центральности, который говорит о том, насколько сильно данный узел напрямую связан с другими узлами. В целом показатели центральности отражают ту «позицию», которую занимает узел в сети, и высокие значения этих показателей свидетельствуют о том, что данный узел играет ведущую роль.

Наряду с показателями центральности, используется и такая метрика, как ожидаемое влияние. Данный показатель позволяет оценить выраженность кумулятивного влияния, которое оказывает данный узел в пределах сети, и, соответственно, оценить ту предполагаемую роль, которую узел может сыграть в активации сети, обеспечении ее стойкости или, наоборот, ослабления.

Изучались нормализованные характеристики центральности, ожидаемого влияния узлов, веса ребер сети (среднее = 0, вариация = 1), что позволило осуществлять их непосредственное сопоставление.

Сетевой анализ осуществлялся при помощи программы JASP 0.14.1 [45].

## Результаты

В таблице представлена характеристика обследованных пациентов. У подростков имелись клинические проявления ожирения разных степеней тяжести, у 13 (6,7%) подростков выявлялось морбидное ожирение, а значения z-индекса ИМТ достигали 5,6. Подростки не испытывали затруднений в понимании вопросов, содержащихся в опросниках, и в выборе соответствующих ответов. Средние значения оценок качества сна в целом соответствовали приводимым значениям у здоровых подростков [39, 46], хотя индивидуальные значения существенно варьировали, и у некоторых обследованных показатели были низкими, что свидетельствовало о плохом качестве сна. Аналогично средние показатели выраженности симптомов эмоциональных и поведенческих нарушений, полученные на основе опросника YSR, в целом соответствовали ранее приводившимся значениям у подростков различных популяций [47, 48]. Средние значения показателей рестриктивного и эмоционального пищевого поведения, полученные на основе опросника DEBQ, превышали ранее приводившиеся значения у практически здоровых подростков различных популяций [42, 49, 50].

На рис. 1 представлен график сети, полученный в ходе анализа. Сеть состоит из 16 узлов, соединенных между собой 67 отобранными в ходе анализа наиболее значимыми связями (ребрами) из 112 возможных (разреженность 44,2%). Сеть отражает силу связей отдельных симптомов у обследованных подростков. Можно отметить, что характеристики качества сна имели положительные взаимные связи, причем максимальные связи имели показатели шкалы «поддержание сна» и «реинициация сна» (0,359), «укладывание спать» и «засыпание» (0,254), «засыпание» и «реинициация сна» (0,252), «реинициация сна» и «пробуждение» (0,190). В целом можно отметить, что характеристики качества сна представляли самостоятельный кластер показателей в рассматриваемой сети. При этом показатель «реинициация сна» обладал высокими значениями центральности, прежде всего, посредничества, что свидетельствовало о значимости данной характеристики качества сна в поддержании совокупности рассматриваемых симптомов у подростков с ожирением (рис. 2). Отдельный кластер представляла группа показателей, характеризующих пищевое поведение, причем отмечалась выраженная положительная связь эмоционального и экстерналичного пищевого поведения (0,446). Рестриктивное пищевое поведение имело обратную связь с эмоциональным (-0,161) и экстерналичным (-0,314) пищевым поведением. Однако указанные симптомы имели низкие показатели центральности и ожидаемого влияния.

## Характеристика обследованных пациентов

## Characteristic of the studied patients

Параметр	Пациенты (n=194)	Параметр	Пациенты (n=194)
Возраст, годы		Отчужденность/депрессия	
среднее (С.О.)	14,4 (2,0)	среднее (С.О.)	5,9 (3,0)
диапазон	12,0—17,0	диапазон	0,0—13,0
Пол, n (%)		Соматические жалобы	
женский	76 (39)	среднее (С.О.)	3,6 (2,4)
мужской	118 (61)	диапазон	0,0—14,0
Масса на момент обследования, кг		Нарушение внимания	
среднее (С.О.)	99,3 (26,2)	среднее (С.О.)	6,8 (2,7)
диапазон	52,0—198,3	диапазон	1,0—16,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		Нарушение правил поведения	
среднее (С.О.)	34,5 (6,3)	среднее (С.О.)	7,4 (4,8)
диапазон	23,3—64,3	диапазон	0,0—13,0
ИМТ z-скор*		Агрессивное поведение	
среднее (С.О.)	3,1 (0,7)	среднее (С.О.)	8,8 (4,6)
диапазон	2,0—5,6	диапазон	0,0—25,0
Шкалы ASWS		Социальные проблемы	
Готовность укладываться спать		среднее (С.О.)	5,9 (3,4)
среднее (С.О.)	3,1 (0,7)	диапазон	0,0—15,0
диапазон	1,2—6,0	Нарушение мышления	
Засыпание		среднее (С.О.)	4,6 (3,0)
среднее (С.О.)	3,6 (0,7)	диапазон	0,0—15,0
диапазон	2,0—5,7	Шкалы DEBQ	
Поддержание сна		Рестриктивное пищевое поведение	
среднее (С.О.)	4,2 (1,0)	среднее (С.О.)	2,9 (0,8)
диапазон	1,3—6,0	диапазон	1,0—5,0
Реинициация сна		Эмоциональное пищевое поведение	
среднее (С.О.)	4,0 (0,8)	среднее (С.О.)	2,7 (0,9)
диапазон	1,0—6,0	диапазон	1,0—5,0
Пробуждение от сна		Экстернальное пищевое поведение	
среднее (С.О.)	3,1 (0,7)	среднее (С.О.)	3,2 (0,8)
диапазон	1,2—4,8	диапазон	1,1—5,0
Шкалы YSR			
Тревога/депрессия			
среднее (С.О.)	7,3 (4,8)		
диапазон	0,0—19,0		

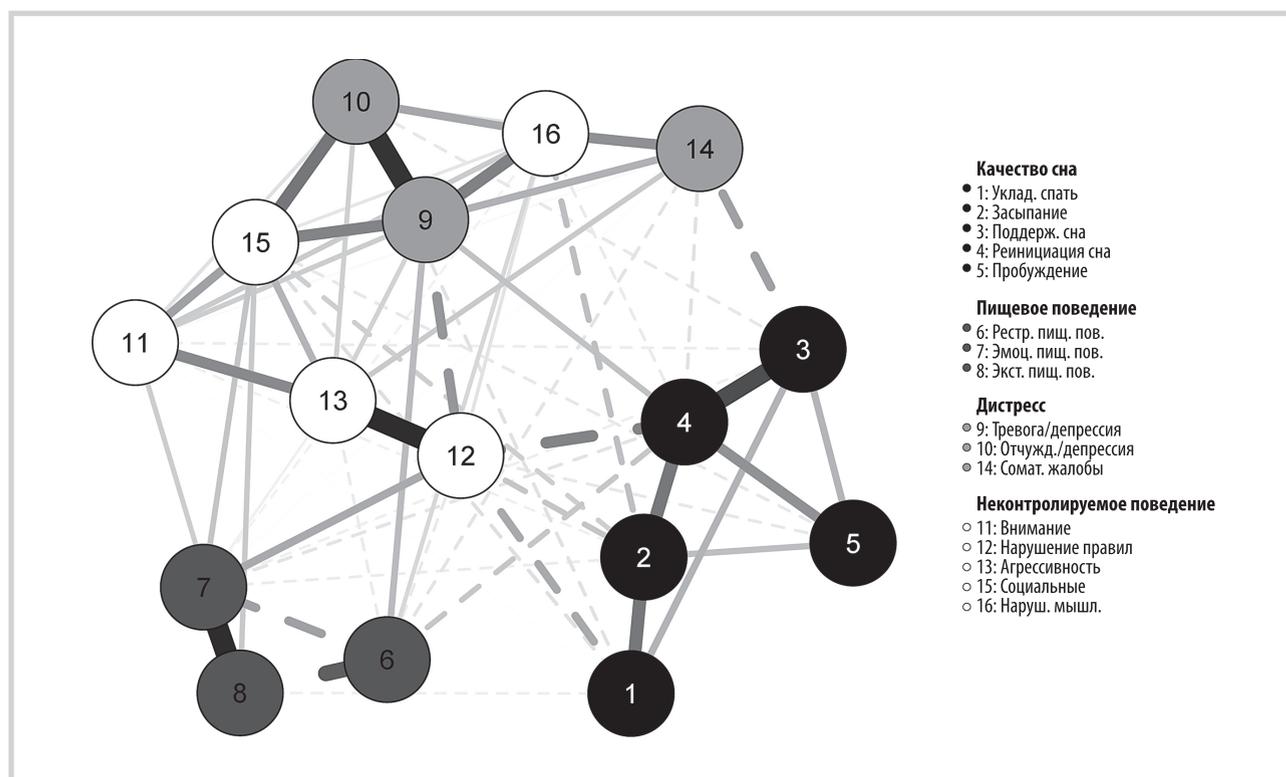
Примечание. \* — рассчитан на основе нормативов ВОЗ 2007 г.; С.О. — среднеквадратическое отклонение

Note. \* — calculated based on WHO 2007 references; C.O. — standard deviation.

Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что нарушения пищевого поведения имеют вторичный характер в общей совокупности симптомов, и во многом зависят от характеристик качества сна и эмоционально-поведенческих нарушений у подростков.

Центральное место в сети занимают симптомы агрессивного поведения и нарушений правил поведения подростками. Эти показатели тесно взаимосвязаны (0,446) и связаны с пищевым поведением подростков таким образом, что более выраженная склонность к нарушению правил поведения ассоциирована с более выраженным эмоциональным пищевым поведением (0,141). При этом более выраженные проявления нарушений правил поведения подростками ассоциированы с ухудшениями показателей качества сна: лег-

костью при укладывании спать (−0,142) и реинициацией сна после пробуждений (−0,224). Проявления агрессивности характеризовались высокими показателями центральности (близости) (1,233) и высоким значением ожидаемого влияния (1,302), что свидетельствовало о значимости данного признака в поддержании совокупности анализируемых признаков сети и их активации. То же можно сказать и о проявлении подростками нарушений правил поведения: данный признак характеризовался самым высоким значением посредничества в сети (2,557), самым высоким значением близости к иным узлам в сети (2,386), высоким значением силы (1,327). Можно говорить, что указанный признак играет роль «моста», связывающего различные группы признаков в сети, включая качество сна и пищевое поведение.



**Рис. 1.** Анализ сети показателей качества сна, эмоционально-поведенческих нарушений и пищевого поведения у подростков с ожирением.

Сплошные линии соответствуют положительным связям, пунктирные — отрицательным. Толщина ребер (линий между узлами) отражает силу связей. Здесь и на рис. 2: Уклад. спать — готовность укладываться спать; Поддерж. сна — поддержание сна; Пробуждение — пробуждение от сна; Рестр. пищ. пов. — рестриктивное пищевое поведение; Эмоц. пищ. пов. — эмоциональное пищевое поведение; Экст. пищ. пов. — экстернальное пищевое поведение; Отчужд./депрессия — отчужденность/депрессия; Сомат. жалобы — соматические жалобы; Внимание — нарушение внимания; Нарушение правил — нарушение правил поведения; Агрессивность — агрессивное поведение; Социальные — социальные проблемы; Наруш. мышл. — нарушение мышления.

**Fig. 1.** Network analysis of the sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents with obesity.

Solid lines represent positive associations, dashed lines — negative ones. The size and density of the edges (lines between the nodes) represent the strength of connectedness.

Here and on fig. 2: Уклад. спать — going to bed; Засыпание — falling asleep; Поддерж. сна — maintaining sleep; Реинициация сна — reinitiating sleep; Пробуждение — returning to wakefulness; Рестр. пищ. пов. — restraint eating; Эмоц. пищ. пов. — emotional eating; Экст. пищ. пов. — external eating; Тревога/депрессия — anxiety/depression; Отчужд./депрессия — withdrawal/depression; Сомат. жалобы — somatic complaints; Внимание — attention problems; Нарушение правил — rule-breaking behavior; Агрессивность — aggressive behavior; Социальные — social problems; Наруш. мышл. — thought problems.

Еще один кластер был сформирован такими признаками, как выраженность тревоги/депрессии, отчужденности/депрессии, соматические проблемы, нарушения мышления, социальные проблемы. При этом выраженность симптомов тревоги/депрессии характеризовалась высокими показателями посредничества (1,386), близости (1,120), силы (2,089) и ожидаемого влияния (1,743), что позволяет рассматривать данный признак как один из важнейших в общей совокупности клинических симптомов у подростков с ожирением. Этот признак имел положительные связи с другими признаками, входящими в указанный кластер, прежде всего, с показателем отчужденности/депрессии (0,424). Выраженность соматических жалоб имела обратную связь с возможностью поддержания сна (−0,160). Интересно отметить, что проявления тревоги/депрессии имели обратную связь с проявлениями нарушений правил поведения (−0,181). По-видимому, повышенная тревожность подростков способна частично «сдерживать» их, однако в целом положительные ассоциации тревожной симптоматики с социальными проблемами, агрессивностью, нарушениями мышления превалировали и усиливали негативные тенденции.

Учитывая возможное влияние пола на изучаемые признаки, был проведен отдельный анализ сетей признаков среди мальчиков и девочек, однако структура сетей не различалась в двух группах и принципиально совпадала с той, которая была выявлена суммарно у всех подростков.

## Обсуждение

Цель исследования заключалась в попытке выявить наиболее существенные связи между качеством сна, эмоционально-поведенческими нарушениями и нарушениями пищевого поведения у подростков с ожирением. Полученные результаты свидетельствуют о наличии стойких ассоциаций плохого качества сна с проявлениями неконтролируемого поведения в форме нарушений правил поведения, агрессивности, нарушения внимания. Данный факт согласуется с результатами, полученными другими исследователями. Имеется непосредственная связь между регуляцией сна, эмоциями, вниманием и поведением, что особо актуально применительно к детям и подросткам с симптомами депрессии и дефицита внимания/гиперактивности [51].

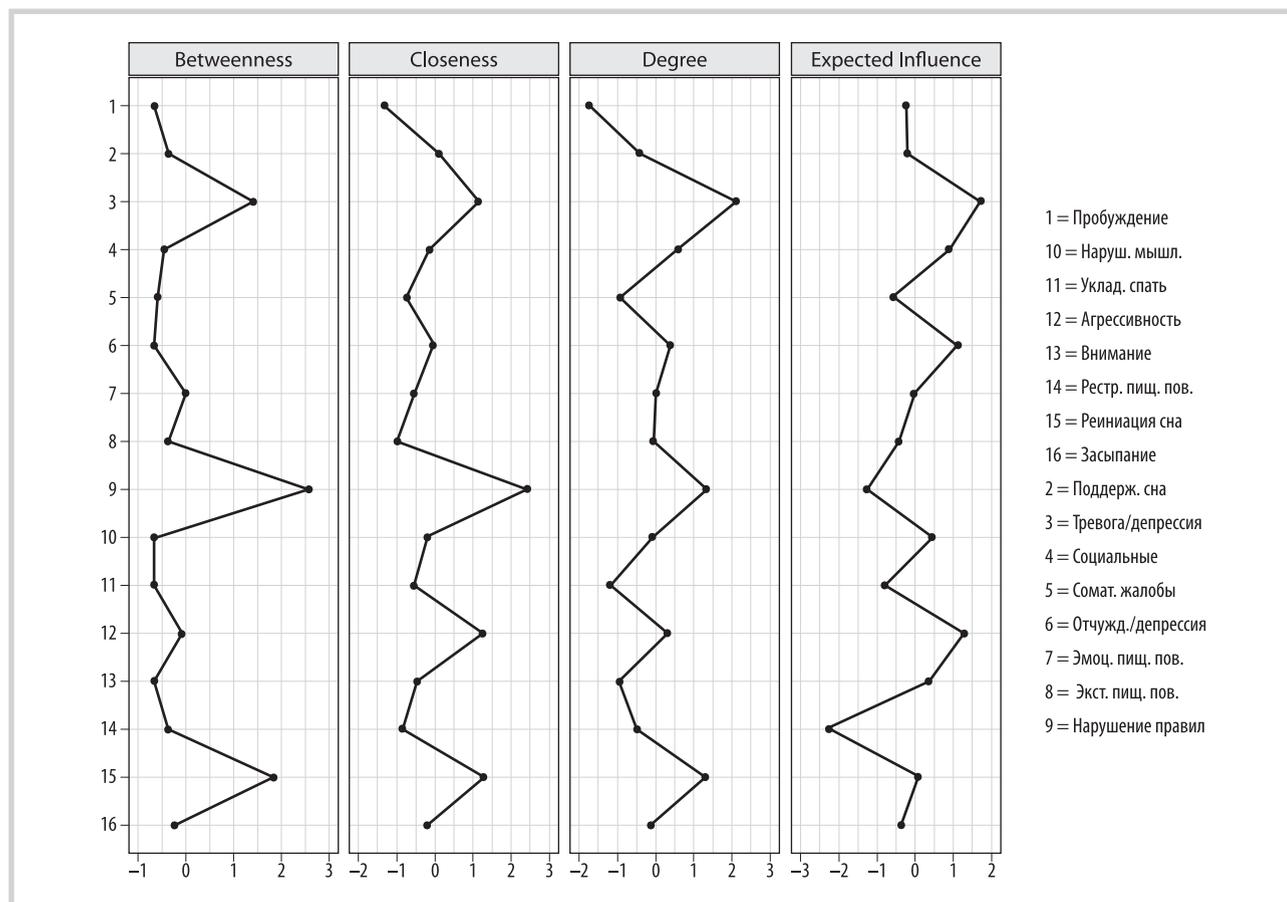


Рис. 2. Индексы центральности узлов, вошедших в сеть (стандартизованные показатели).

Fig. 2. Centrality indices of the nodes that were included into the network (standardized values).

Стойкие и ранние симптомы расстройств сна являются прогностически значимыми для развития тревожных расстройств в последующие возрастные периоды [35, 52]. Кроме того, установлено, что тревожные расстройства являются специфическим фактором риска последующего развития инсомнии [53]. Таким образом, вероятно наличие реципрокных связей между поведенческими и аффективными нарушениями и расстройствами сна, что дает основания предполагать наличие общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе этих нарушений [35, 54].

Кроме того, в настоящем исследовании было выявлено наличие положительных ассоциативных связей между проявлениями неконтролируемого поведения (прежде всего, несоблюдением норм поведения) и эмоциональным пищевым поведением, которое в свою очередь имело положительную связь с экстернальным пищевым поведением и отрицательную — с рестриктивным. Таким образом, неконтролируемое поведение подростков сочеталось с неконтролируемым приемом пищи, что должно способствовать формированию ожирения. При этом неконтролируемое поведение выступало в роли своеобразного «моста» между расстройствами сна и нарушением пищевого поведения. Ранее проведенные исследования свидетельствовали о том, что нарушенное пищевое поведение достоверно связано с трудностями в поддержании сна и отсутствием восстановления работоспособности после сна [55]. Лица с короткой продолжительностью сна характеризуются бо-

лее выраженной неконтролируемостью пищевого поведения и склонностью к избыточным весовым прибавкам [56]. Примечательно, что нарушения сна могут существенно модифицировать пищевое поведение с течением времени [57]. Эти данные указывают на то, что расстройства сна и пищевого поведения могут быть тесно связаны [58].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций между расстройствами сна, эмоциональными и поведенческими нарушениями и нарушениями пищевого поведения, до конца не изучены. Нужно отметить, что сочетание повышенной агрессивности, эмоциональной неустойчивости, нарушений регуляции чувства голода и насыщения, а также расстройств сна может определяться в структуре нарушений функции гипоталамуса [18]. Известно также, что депривация сна приводит к нарушениям внимания и импульсивности, что повышает вероятность так называемого гедонистического приема пищи. Короткая продолжительность сна и субъективное ощущение недостаточности сна у подростков сопровождались снижением реактивности стриатума по данным функциональной магнитно-резонансной томографии [59]. Это обстоятельство предполагает необходимость повышенной стимуляции для достижения желаемой активации стриатума, что проявляется, в частности, в повышении гедонистической ценности пищи.

Короткая продолжительность сна приводит к изменениям нейрональной активности в ответ на пищевые стимулы,

при этом выявляются изменения активности тех структур мозга, которые связаны с регуляцией мотивации и желаний [25]. Даже 1 ночь полной депривации сна сопровождалась повышенной активацией участков правой поясной извилины в ответ на демонстрацию испытуемым пищи, и данный феномен коррелировал с субъективным повышением аппетита у испытуемых [60]. Повторные эпизоды ограниченный сна приводили к тому, что демонстрация пищи испытуемым сопровождалась повышенной активацией нейронов префронтальных отделов коры, скорлупы, таламуса [61].

Обследование при помощи позитронно-эмиссионной томографии свидетельствует о снижении связывающей активности дофаминовых рецепторов стриатума и таламуса после депривации сна. Причем выраженность этого снижения коррелировала с повышением чувства усталости и нарушением выполнения когнитивных заданий [62, 63]. Такая сниженная активность дофаминовых рецепторов рассматривается в качестве предпосылки нарушения концентрации внимания, рискованного и компульсивного поведения [64–66]. Таким образом, дефицит сна может сопровождаться нарушениями функционирования системы вознаграждения, нарушениями пищевого поведения, регуляции аппетита и чувства голода. Кроме того, показано, что циркулирующие на периферии гормоны, регулирующие пищевое поведение (лептин и грелин), оказывают модулирующее влияние на участки головного мозга, связанные с так называемым вознаграждающим поведением [67, 68]. Приведенные данные говорят о том, что изменения со стороны систем, вовлеченных в вознаграждающее поведение и мотивацию, возникающие в связи с нарушением качества сна, могут оказывать влияние на пищевое поведение вследствие нарушения активации тех структур лимбической системы и других участков коры, которые отвечают за восприятие пищи в качестве вознаграждения.

Кроме того, несоблюдение подростками правил поведения в сочетании с повышенной агрессивностью и нарушениями мышления может быть предпосылкой нарушений гигиены сна и несоблюдения диетических рекомендаций, что усугубляет ситуацию.

Выводы, вытекающие из данного исследования, нужно воспринимать с учетом ряда обстоятельств. Во-первых, информация относительно качества сна, пищевого поведения, а также симптомов эмоциональных и поведенческих расстройств основывалась на анкетировании подростков. Хотя опросники, использовавшиеся в исследовании, являются надежными и валидными, нужно принимать во внимание неизбежный элемент субъективизма полученных результатов основаны на статистическом моделировании, которое не может во всей полноте и со всеми нюансами учесть и отразить патофизиологические механизмы и клинические ассоциации.

## Заключение

Нарушение качества сна, симптомы эмоциональных и поведенческих нарушений и нарушенное пищевое поведение у подростков с ожирением представляют устойчивый и специфический клинический паттерн. Связь расстройств сна с нарушенным пищевым поведением, predisposing к ожирению, вероятнее всего, реализуется за счет посреднической роли неконтролируемого поведения, коррекция которого должна быть составным компонентом терапии.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;8(7):23-29.
- Thomas-Eapen N. Childhood Obesity. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2021;48(3):505-515. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2021.04.002>
- Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity Reviews*. 2018;19(2):121-149. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>
- Han JC, Weiss R. Obesity, metabolic syndrome and disorders of energy balance. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA, eds. *Sperling Pediatric Endocrinology*. 5th ed. Elsevier; 2021:939-1003.
- van Strien T, Cebolla A, Etchemendy E, et al. Emotional eating and food intake after sadness and joy. *Appetite*. 2013;66:20-25. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.02.016>
- Stroebe W. The goal conflict model: a theory of the hedonic regulation of eating behavior. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2022;48:101203. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2022.101203>
- Ouwens MA, van Strien T, van Leeuwe JFJ. Possible pathways between depression, emotional and external eating. A structural equation model. *Appetite*. 2009;53(2):245-248. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.06.001>
- Herman CP, Polivy J, Pliner P, Vartanian LR. *Social influences on eating*. Springer; 2019:234.
- Кельмансон И.А. Нейробиологические предпосылки к формированию повышенного риска расстройств сна у подростков. *Врач*. 2019;30(9):11-17. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-09-02>
- Kelmanson IA. Neurobiological prerequisites to increased risk of sleep disturbances in adolescents. *Vrach*. 2019;30(9):11-17. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-09-02>
- Tzischinsky O, Latzer Y. Sleep-wake cycles in obese children with and without binge-eating episodes. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2006;42(11):688-693. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00952.x>
- Trace SE, Thornton LM, Runfola CD, et al. Sleep problems are associated with binge eating in women. *International Journal of Eating Disorders*. 2012;45(5):695-703. <https://doi.org/10.1002/eat.22003>
- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4510-4515. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0035>
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *International Journal of Obesity*. 2001;25(5):669-675. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801603>
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala N-B, et al. Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults. *Sleep*. 2008;31(5):619-626. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>

15. Anic GM, Titus-Ernstoff L, Newcomb PA, et al. Sleep duration and obesity in a population-based study. *Sleep Medicine*. 2010;11(5):447-451. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.013>
16. Lauderdale DS, Knutson KL, Rathouz PJ, et al. Cross-sectional and Longitudinal Associations Between Objectively Measured Sleep Duration and Body Mass Index: The CARDIA Sleep Study. *American Journal of Epidemiology*. 2009;170(7):805-813. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp230>
17. Stranges S, Cappuccio FP, Kandala N-B, et al. Cross-sectional versus Prospective Associations of Sleep Duration with Changes in Relative Weight and Body Fat Distribution: The Whitehall II Study. *American Journal of Epidemiology*. 2008;167(3):321-329. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm302>
18. Кельмансон И.А. Ожирение и расстройства сна у детей. *Педиатрия Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2019;(2):39-45. Kelmanson IA. Obesity and sleep disturbances in children. *Pediatrics Suppl. to Consilium Medicum Journal*. 2019;(2):39-45. (In Russ.).
19. Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *International Journal of Obesity*. 2011;35(10):1308-1317. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.149>
20. Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(suppl 1):59-66. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0298>
21. Gluck ME, Venti CA, Salbe AD, et al. Higher 24-h Respiratory Quotient and Higher Spontaneous Physical Activity in Nighttime Eaters. *Obesity*. 2011;19(2):319-323. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.206>
22. Nishiura C, Noguchi J, Hashimoto H. Dietary Patterns Only Partially Explain the Effect of Short Sleep Duration on the Incidence of Obesity. *Sleep*. 2010;33(6):753-757. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.6.753>
23. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep*. 2013;36(7):981-990. <https://doi.org/10.5665/sleep.2792>
24. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Annals of Internal Medicine*. 2004;141(11):846-850. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>
25. St-Onge M-P, Roberts AL, Chen J, et al. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(2):410-416. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013904>
26. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, et al. Insufficient Sleep Undermines Dietary Efforts to Reduce Adiposity. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(7):435-441. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00006>
27. Theorell-Haglöw J, Berglund L, Janson C, Lindberg E. Sleep duration and central obesity in women — Differences between short sleepers and long sleepers. *Sleep Medicine*. 2012;13(8):1079-1085. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.013>
28. Soares MJ, Macedo A. Chapter 6 — Sleep Disturbances, Body Mass Index, and Eating Behavior. In: Watson RR, ed. *Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet*. Academic Press; 2015;43-60.
29. Reddy R, Palmer CA, Jackson C, et al. Impact of sleep restriction versus idealized sleep on emotional experience, reactivity and regulation in healthy adolescents. *Journal of Sleep Research*. 2017;26(4):516-525. <https://doi.org/10.1111/jsr.12484>
30. Soares MJ, Macedo A, Bos SC, et al. Sleep disturbances, body mass index and eating behaviour in undergraduate students. *Journal of Sleep Research*. 2011;20(3):479-486. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00887.x>
31. Morin CM, Rodrigue S, Ivers H. Role of Stress, Arousal, and Coping Skills in Primary Insomnia. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(2):259-267. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000030391.09558.A3>
32. Stice E. A prospective test of the dual-pathway model of bulimic pathology: Mediating effects of dieting and negative affect. *Journal of Abnormal Psychology*. 2001;110(1):124-135. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.110.1.124>
33. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiology & Behavior*. 2007;91(4):449-458. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>
34. Stice E, Shaw HE. Role of body dissatisfaction in the onset and maintenance of eating pathology: A synthesis of research findings. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53(5):985-993. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00488-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00488-9)
35. Gregory AM, Eley TC, O'Connor TG, Plomin R. Etiologies of Associations Between Childhood Sleep and Behavioral Problems in a Large Twin Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;43(6):744-751. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000122798.47863.a5>
36. Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN. Sleep-Related Problems Among Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(2):224-232. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000242233.06011.8e>
37. Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. *Journal of Adolescent Health*. 2002;31(6, suppl):175-184. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(02\)00506-2](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(02)00506-2)
38. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017;16(1):5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
39. LeBourgeois MK, Giannotti F, Cortesi F, et al. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(1 suppl):257-265. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0815H>
40. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x>
41. Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA School-age Forms & Profiles: An Integrated System of Multi-informant Assessment*. Publicaciones de Psicología Aplicada: Serie Menor. ASEBA; 2001.
42. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986;5(2):295-315. [https://doi.org/10.1002/1098-108X\(198602\)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T)
43. Borisenkov MF, Popov SV, Pecherkina AA, et al. Food addiction in young adult residents of Russia: Associations with emotional and anthropometric characteristics. *European Eating Disorders Review*. 2020;28(4):465-472. <https://doi.org/10.1002/erv.2731>
44. Epskamp S, Fried EI. A tutorial on regularized partial correlation networks. *Psychological Methods*. 2018;23(4):617-634.
45. *JASP (Version 0.9) [Computer software]*. 2018.
46. Palermo TM, Toliver-Sokol M, Fonareva I, Koh JL. Objective and subjective assessment of sleep in adolescents with chronic pain compared to healthy adolescents. *The Clinical Journal of Pain*. 2007;23(9):812-820. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318156ca63>
47. Roussos A, Francis K, Zoubou V, et al. The standardization of Achenbach's Youth Self-Report in Greece in a national sample of high school students. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2001;10(1):47-53. <https://doi.org/10.1007/s007870170046>
48. Abad J, Forns M, Gómez J. Emotional and behavioral problems as measured by the YSR: Gender and age differences in Spanish adolescents. *European Journal of Psychological Assessment*. 2002;18:149-157.
49. Nagl M, Hilbert A, de Zwaan M, et al. The German Version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire: Psychometric Properties, Measurement Invariance, and Population-Based Norms. *PLOS ONE*. 2016;11(9):e0162510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162510>
50. Braet C, Claus L, Goossens L, et al. Differences in Eating Style between Overweight and Normal-Weight Youngsters. *Journal of Health Psychology*. 2008;13(6):733-743. <https://doi.org/10.1177/1359105308093850>
51. Owens JA. The ADHD and Sleep Conundrum: A Review. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2005;26(4):312-322.
52. Say How O, Wickramaratne P, Min T, Weissman MM. Early childhood sleep and eating problems as predictors of adolescent and adult mood and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2006;96(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.05.025>
53. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 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)

54. Van den Oord E, Boomsma DI, Verhulst FC. A study of genetic and environmental effects on the co-occurrence of problem behaviors in three-year-old twins. *J Abnorm Psychol.* 2000;109(3):360-372. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.3.360>
55. Seigel K, Broman J-E, Hetta J. Sleep problems and eating disorder symptoms among young females. *The European Journal of Psychiatry.* 2004;18(1):5-13. <https://doi.org/10.4321/s1579-699x2004000100001>
56. Chaput J-P, Després J-P, Bouchard C, Tremblay A. The Association between Short Sleep Duration and Weight Gain Is Dependent on Disinhibited Eating Behavior in Adults. *Sleep.* 2011;34(10):1291-1297. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1264>
57. Soares MJ, Macedo A, Azevedo MH. Sleep disturbances and eating behaviours in undergraduate students. In: Preedy VR, Patel VB, Le L-A, eds. *Handbook of nutrition, diet and sleep.* Wageningen Academic Publishers; 2013;136-154.
58. Tzischinsky O, Latzer Y. Nocturnal eating: prevalence, features and night sleep among binge eating disorder and bulimia nervosa patients in Israel. *European Eating Disorders Review.* 2004;12(2):101-109. <https://doi.org/10.1002/erv.538>
59. Holm SM, Forbes EE, Ryan ND, et al. Reward-Related Brain Function and Sleep in Pre/Early Pubertal and Mid/Late Pubertal Adolescents. *Journal of Adolescent Health.* 2009;45(4):326-334. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.04.001>
60. Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, et al. Acute Sleep Deprivation Enhances the Brain's Response to Hedonic Food Stimuli: An fMRI Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(3):443-447. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2759>
61. St-Onge M-P, McReynolds A, Trivedi ZB, et al. Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2012;95(4):818-824. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027383>
62. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, et al. Sleep Deprivation Decreases Binding of Raclopride to Dopamine D Receptors in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience.* 2008;28(34):8454. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1443-08.2008>
63. Volkow ND, Tomasi D, Wang G-J, et al. Evidence That Sleep Deprivation Downregulates Dopamine D2R in Ventral Striatum in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience.* 2012;32(19):6711-6717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-12.2012>
64. Dalley JW, Fryer TD, Brichard L, et al. Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement. *Science.* 2007;315(5816):1267-1270. <https://doi.org/10.1126/science.1137073>
65. Linnet J, Møller A, Peterson E, et al. Inverse association between dopaminergic neurotransmission and Iowa Gambling Task performance in pathological gamblers and healthy controls. *Scandinavian Journal of Psychology.* 2011;52(1):28-34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2010.00837.x>
66. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, et al. Methylphenidate-Elicited Dopamine Increases in Ventral Striatum Are Associated with Long-Term Symptom Improvement in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *The Journal of Neuroscience.* 2012;32(3):841-849. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4461-11.2012>
67. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, et al. Leptin Regulates Striatal Regions and Human Eating Behavior. *Science.* 2007;317(5843):1355-1355. <https://doi.org/10.1126/science.1144599>
68. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. *Cell Metabolism.* 2008;7(5):400-409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>

Поступила 11.03.2023

Received 11.03.2023

Принята к печати 16.03.2023

Accepted 16.03.2023

## Влияние противоэпилептической терапии на нарушения сна у женщин с эпилепсией

© И.В. ПОНОМАРЕВА<sup>1,2</sup>, М.И. КАРПОВА<sup>3</sup>, Е.И. ЛУЗАНОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Центр неврологии и медицины сна», Челябинск, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать частоту различных расстройств сна у пациенток с эпилепсией на фоне противоэпилептической терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 64 амбулаторных пациентки, включенные в регистр пациентов с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями. Наблюдаемая группа состояла из женщин молодого и среднего возраста (36,9±13,5 года), все пациентки получали противоэпилептическую терапию. Для диагностики нарушений сна использовали последовательный алгоритм клинического обследования, дополненный инструментальными методами по показаниям (полисомнография, респираторный мониторинг).

**Результаты.** Стаж эпилепсии в обследованной группе составил 15,7±7,6 года, заболевание было представлено 3 формами: структурной, генетической и неуточненной — 15 (23,4%), 32 (50%) и 17 (26,6%) женщин соответственно. Нарушения сна распространены (43,7%) у пациенток с эпилепсией, наиболее часто сочетаются с генетической эпилепсией (18,7%) и представлены: инсомнией (43%), легкими и среднетяжелыми нарушениями дыхания (32%) и движениями во сне (25%). Расстройства сна сочетались с симптомами депрессии у большинства (71%) пациенток. Повторная оценка параметров ночного сна через 6 мес после коррекции терапии выявила снижение частоты расстройств сна до 25%, выраженность дневной сонливости по Эпвортской шкале достоверно уменьшилась до 6,7±3,6 балла. Изменение противоэпилептической терапии у пациенток с нарушениями дыхания во сне привело к выраженному регрессу показателя индекса апноэ/гипопноэ (9,2±2,5 балла,  $p=0,003$ ). Однако значимых изменений выраженности нарушений движения во сне не наблюдалось.

**Заключение.** Нарушения сна часто встречаются у пациентов с эпилепсией, в большинстве случаев сочетаются с расстройством настроения, могут регрессировать после оптимизации противоэпилептической терапии.

**Ключевые слова:** эпилепсия, инсомния, апноэ сна, синдром беспокойных ног.

### Информация об авторах:

Пономарева И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Карпова М.И. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Лузанова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

Автор, ответственный за переписку: Пономарева И.В. — e-mail: [irina\\_victorovna@mail.ru](mailto:irina_victorovna@mail.ru)

### Как цитировать:

Пономарева И.В., Карпова М.И., Лузанова Е.И. Влияние противоэпилептической терапии на нарушения сна у женщин с эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):105–109. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052105>

## The impact of antiepileptic therapy on sleep disorders in women with epilepsy

© I.V. PONOMAREVA<sup>1,2</sup>, M.I. KARPOVA<sup>3</sup>, E.I. LUZANOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>Center for Sleep Medicine, Chelyabinsk, Russia;

<sup>3</sup>South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the frequency of various sleep disorders in patients with epilepsy receiving antiepileptic therapy.

**Material and methods.** Sixty-four women were selected from the register of patients with epilepsy and other paroxysmal conditions. The group consisted of young and middle-aged women (36.9±13.5 years), all patients received antiepileptic therapy. To diagnose sleep disorders, we used a sequential algorithm for clinical examination supplemented by instrumental methods according to indications (polysomnography, respiratory monitoring).

**Results.** The duration of epilepsy was 15.7±7.6 years, the disease was represented by three forms: structural ( $n=15$ , 23.4%), genetic ( $n=32$ , 50%) and unspecified ( $n=17$ , 26.6%). Sleep disorders were common among female patients with epilepsy (43.7%), they are most frequently combined with genetic epilepsy (18.7%), and represented by: insomnia (43%) mild to moderately severe breathing disorders (32%) and sleep movement disorders (25%). Sleep disorders were combined with symptoms of depression

in the majority of patients (71%). A 6-month follow-up evaluation of nighttime sleep parameters after treatment showed a decrease in the frequency of sleep disorders to 25%; scores on the Epworth Sleepiness Scale significantly decreased to  $6.7 \pm 3.6$ . A change in antiepileptic therapy in patients with sleep breathing disorders resulted in a marked regression of the Apnea-Hypopnea Index ( $9.2 \pm 2.5$  points;  $p=0.003$ ). However, there were no significant changes in the severity of sleep movement disorders.

**Conclusion.** Sleep disorders are common in patients with epilepsy, in most cases they are associated with mood disorders, and may regress after optimization of antiepileptic therapy.

**Keywords:** epilepsy, insomnia, sleep apnea, restless leg syndrome.

#### Information about the authors:

Ponomareva I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0273-4388>

Karpova M.I. — <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Luzanova E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

**Corresponding author:** Ponomareva I.V. — e-mail: [irina\\_victorovna@mail.ru](mailto:irina_victorovna@mail.ru)

#### To cite this article:

Ponomareva IV, Karpova MI, Luzanova EI. The impact of antiepileptic therapy on sleep disorders in women with epilepsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):105–109. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052105>

О важности нарушений сна для пациентов с эпилепсией впервые в истории современной медицины сообщил французский врач Генри Гасто [1–3]. Механизмы, лежащие в основе сна и эпилепсии, до сих пор полностью не раскрыты, но предполагается их общность. Из возможных патофизиологических причин указывают на повреждение сети таламус-кора, дисфункцию гипоталамуса, которые, вероятно, влияют на формирование и распространение эпилептиформной активности, изменение уровня сознания и нарушение архитектуры сна [4].

В некоторых случаях нарушения сна при эпилепсии могут быть вызваны применяемым лечением: политерапия противозепилептических препараты, стимуляция блуждающего нерва. Кроме того, сопутствующие психические расстройства, такие как депрессия, в значительной степени коррелируют с ухудшением качества сна [5]. Неудовлетворительный ночной сон может оказывать отрицательное влияние на течение эпилепсии [6].

В настоящее время проблема сомнологической коморбидности сохраняет свою актуальность в связи с тем, что методы улучшения качества сна при эпилепсии ограничены, а значимость расстройства сна, как правило, не учитывается в процессе наблюдения за пациентами.

Цель исследования — проанализировать частоту различных расстройств сна у пациенток с эпилепсией на фоне противозепилептической терапии.

## Материал и методы

Исследование проведено на основе анализа данных работы кабинета по оказанию помощи больным с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями ГАУЗ «Областная клиническая больница №3» (ГАУЗ ОКБ) Челябинска. Были включены 64 женщины в возрасте от 18 до 75 лет (средний —  $36,9 \pm 13,5$  года), страдающие эпилепсией, период наблюдения составил 12 мес (с 01.07.2021 по 01.07.2022).

**Критерии включения:** возраст старше 18 лет, женский пол, установленный диагноз эпилепсии, наличие в анамнезе противозепилептической терапии.

**Критерии не включения:** детский возраст, мужской пол, беременность, лактация. Выборка проводилась по обра-

щаемости тех, кто был включен в областной регистр пациентов с эпилепсией и другими пароксизмальными состояниями, инструментальные методы исследования проводились в ООО «Центр неврологии и медицины сна» Челябинска.

Тип эпилептического синдрома был установлен согласно классификации эпилепсии и эпилептических приступов Всемирной противозепилептической лиги от 2017 г. [7]. При наличии жалоб на нарушение сна применялся однотипный алгоритм клинической оценки пациента, включающий общепризнанные и рекомендованные опросники, шкалы и методы исследования. Для диагностики и описания расстройств сна (частота и тип нарушения) использовались диагностические критерии Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра [8], классификация нарушений сна, утвержденная Российским обществом сомнологов в 2017 г. (КИС-РОС, 2017 г.).

Все пациентки были опрошены с использованием Эпвортской шкалы сонливости (ЭШС). При выявлении у пациентки дневной сонливости по данным ЭШС оценивалась выраженность синдрома беспокойных ног (СБН) по Международной шкале оценки тяжести СБН (IRLSSS). Подтверждение наличия СБН проводилось с использованием полисомнографии (ПСГ), Нейрон-Спектр-65/ПСГ, ООО «Нейрософт», Россия. Дополнительно у всех женщин с диагностированной дневной сонливостью оценивался риск синдрома обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) по шкале STOP-BANG, при сумме баллов от 3 и более выполнялся респираторный мониторинг с использованием системы SOMNOcheck micro/Loewenstein Medical («Weinmann», Германия). Степень тяжести апноэ-гипопноэ оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ). Оценка динамики клинических и инструментальных параметров (течение эпилепсии, наличие и выраженность расстройств сна) проводилась через 6 мес от начала наблюдения и коррекции противозепилептической терапии в сравнении с исходными данными пациенток. Кроме того, все пациентки заполняли самоопросник Бека для выявления симптомов депрессии, консультация психиатра осуществлялась с согласия женщины.

Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных использовалось программное обеспечение Windows 10, Excel 2016, IBM SPSS Statistics. Достоверность различий между группами устанавливалась на основании непараметрических критериев Фридмана, критерия  $\chi^2$ . Большинство итоговых значений приведено в формате  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее значение,  $m$  — стандартное отклонение. Значения считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Стаж заболевания у пациенток составил  $15,7 \pm 7,6$  года. Под наблюдением находились пациентки с 3 формами эпилепсии: 15 (23,4%) — со структурной, 32 (50%) — с генетической, 17 (26,6%) — с неуточненной (табл. 1). Все пациентки получали противоэпилептическую терапию (ламотриджин, вальпроаты, карбамазепин и окскарбазепин, перампанел, топирамат, леветирацетам), на момент начала наблюдения среднее количество препаратов составляло  $1,5 \pm 0,6$ ; 33 (48%) пациентки получали монотерапию ламотриджином (LTG). Наибольшее количество ( $2,2 \pm 0,6$ ) противоэпилептических препаратов (ПЭП) принимали пациентки со структурной

эпилепсией. На момент начала наблюдения ремиссия эпилепсии была достигнута только у 35 (54,7%) женщин.

Нарушения сна были выявлены у 28 (43,7%) женщин: по итогам тестирования ЭШС у 15 (53%) женщин диагностирована значительная дневная сонливость, у 5 (18%) — умеренная дневная сонливость, у 8 (29%) — резко выраженная дневная сонливость. Средний балл по ЭШС составил  $11,5 \pm 6,1$  (от 1,0 до 20,0). Наиболее часто нарушения сна встречались при генетической эпилепсии (табл. 2). Основными сомнологическими нарушениями были: инсомния — у 12 (43%) больных, нарушения дыхания (СОАГС) — у 9 (32%) и СБН — у 7 (25%).

У пациенток с генетической эпилепсией и сопутствующей инсомнией наблюдался недостаточный контроль над эпилептическими приступами,  $p = 0,096$ . У пациенток с СБН только у 2 со структурным и неуточненным типом эпилепсии была достигнута ремиссия. У пациенток с СОАГС согласно ИАГ ( $14,0 \pm 2,4$  в час) преобладали легкие и средней степени тяжести апноэ. Более выраженные нарушения наблюдались у пациенток с генетической эпилепсией (от 10 до 18 респираторных событий в час), принимавших в качестве ПЭП производные вальпроевой кислоты.

Самооценка с использованием шкалы депрессии Бека (среднее значение суммы баллов  $17,0 \pm 6,0$ ) выявила

Таблица 1. Общая характеристика пациенток

Table 1. General characteristics of patients

Параметр	Общие данные ( $n=64$ )	Структурная эпилепсия ( $n=15$ )	Генетическая эпилепсия ( $n=32$ )	Неуточненная эпилепсия ( $n=17$ )
Возраст, годы	$36,9 \pm 13,5$	$42,9 \pm 22,5$	$36,1 \pm 10,8$	$37,4 \pm 13,5$
Стаж заболевания, годы	$15,7 \pm 7,6$	$10,8 \pm 4,6$	$14,7 \pm 7,5$	$15,7 \pm 7,1$
Пациентки в ремиссии в начале наблюдения, $n$ (%)	35 (54,7)	5 (7,8)	18 (28,1)	12 (18,7)
Пациентки в ремиссии через 6 мес после коррекции терапии, $n$ (%)	47 (73)*	10 (15,6)	23 (35,9)	14 (21,8)
Пациентки с нарушениями сна в начале наблюдения, $n$ (%)	28 (43,7)	7 (10,9)	12 (18,7)	9 (14,1)
Пациентки с нарушениями сна через 6 мес после коррекции терапии, $n$ (%)	16 (25)	5 (7,8)	9 (14)	4 (6,3)
Случаи замены ПЭП на LTG, $n$ (%)	12 (18,8)	4 (6,3)	4 (6,3)	4 (6,3)

Примечание. \* —  $p < 0,001$  в сравнении с данными старта исследования, критерий  $\chi^2$ .

Note. \* —  $p < 0,001$  in compared with data from the start of the study,  $\chi^2$  test.

Таблица 2. Данные оценочных шкал у пациенток с нарушениями сна в динамике за весь период наблюдения

Table 2. Data of evaluation scales in patients with sleep disorders in dynamics over the entire observation period

Параметр	Общие данные ( $n=28$ )	Структурная эпилепсия ( $n=5$ )	Генетическая эпилепсия ( $n=14$ )	Неуточненная эпилепсия ( $n=9$ )
ЭШС в начале наблюдения, баллы	$11,5 \pm 6,1$	$11,3 \pm 2,8$	$10,6 \pm 4,7$	$13,8 \pm 6,1$
ЭШС через 6 мес, баллы	$6,7 \pm 3,6^*$	$9,5 \pm 2,3$	$8,9 \pm 6,0$	$11,5 \pm 6,1$
STOP-BANG в начале наблюдения, баллы	$3,8 \pm 2,8$	$2,9 \pm 1,7$	$3,6 \pm 1,5$	$4,4 \pm 2,8$
ИАГ в начале наблюдения, в час	$14,0 \pm 2,4$	$14,0 \pm 0,2$	$16,0 \pm 2,8$	$13,2 \pm 2,2$
ИАГ через 6 мес, в час	$9,2 \pm 2,5^*$	$10,0 \pm 0,5$	$11,5 \pm 4,9$	$8,3 \pm 1,5$
IRLSS в начале наблюдения, баллы	$13,1 \pm 3,6$	$16,0 \pm 1,7$	$16,5 \pm 2,1$	$13,5 \pm 2,1$
IRLSS через 6 мес, баллы	$8,3 \pm 3,7$	$11,3 \pm 2,3$	$12,0 \pm 2,8$	$8,0 \pm 2,8$

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с данными от начала наблюдения, критерий Фридмана.

Note. \* —  $p < 0,05$  compared with data from the start of observation, The Friedman test.

депрессивные симптомы у 46 (71%) женщин из 64. Чаше признаки расстройства настроения встречались у пациенток с нарушениями сна — 19 (41%,  $p=0,001$ ): 10 (53%), имеющих инсомнию, 7 (37%) с СОАГС и 2 (10%) с СБН ( $p=0,096$ ). Суицидальные мысли отсутствовали, иные нарушения настроения выявлены не были. Пациенткам, имеющим большую вероятность наличия депрессии, была рекомендована консультация специалиста психиатрического профиля.

В 12 (18,8%) случаях отсутствие ремиссии, сопутствующие нарушения сна и фертильный возраст послужили поводом для замены предшествующего ПЭП (вальпроаты, карбамазепин) на LTG. Предпочтение отдавалось LTG в связи с его низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, отсутствием миорелаксирующего эффекта, положительными нормотимическими свойствами. Средняя доза LTG равнялась  $204,3 \pm 82,3$  мг/сут. В результате через 6 мес наблюдения ремиссии эпилепсии достигли 47 (73%) из 64 пациенток ( $p=0,001$ ).

Через 6 мес на фоне коррекции противоэпилептической терапии (замена на LTG) доля пациенток с нарушениями сна снизилась до 25%, а выраженность дневной сонливости ЭШС уменьшилась до  $6,7 \pm 3,6$  балла (1,0—15,0 балла), ( $p=0,001$ ). На фоне изменения терапии среди пациенток с нарушениями дыхания во сне отмечался значительный регресс показателя ИАГ ( $9,2 \pm 2,5$  балла;  $p=0,003$ ), см. табл. 2. Смена терапии в течение 6 мес сопровождалась тенденцией к снижению выраженности СБН ( $p=0,059$ ), см. табл. 2.

## Обсуждение

Нарушения сна у пациентов с эпилепсией часто игнорируются неврологами и вовремя не диагностируются, при этом они существенно влияют на течение эпилепсии и в целом на качество жизни. При нарушении структуры сна люди, как правило, испытывают патологическую дневную сонливость и в то же время могут жаловаться на инсомнию (бессонницу). Бессонница является наиболее частым нарушением сна, сопутствующим эпилепсии. Распространенность бессонницы у взрослых с эпилепсией составляет от 36 до 74%, тогда как симптомов бессонницы от умеренной до тяжелой — около 15—51% [9]. Как и ожидалось, у наших пациенток нарушения сна встречались почти в  $1/2$  (43,7%) случаев, бессонница была ведущим (43%) расстройством. Замечено, что низкое качество сна у пациентов с эпилепсией связано с частотой приступов, синдромом усталости, депрессией и дневной сонливостью [6].

A. Planas-Ballvé и соавт. [10] оценили контроль над приступами у 123 пациентов с эпилепсией и нарушениями сна и выявили, что бессонница непосредственно связана с контролем над эпилептическими приступами: низкое качество сна ассоциировано с недостаточным контролем приступов. Лекарственные средства, применяемые при эпилепсии, способны усиливать расстройства сна, при этом зачастую изменение качества сна обнаруживается еще до начала лечения основного заболевания [2]. Высокая частота инсомнии, выявленная нами, потребовала оптимизировать противоэпилептическую терапию почти у каждой 5-й пациентки. Учитывая, что нарушения сна могут быть одним из симптомов расстройств настроения, которые также часто сочетаются с эпилепсией, при смене терапии был выбран именно LTG как препарат, сочетающийся, кроме противосудорожного эффекта, нормотимические свойства [11]. В полугодовом на-

блюдении мы получили значимое увеличение доли ремиссий эпилепсии с 54,7 до 73% ( $p=0,001$ ) при выборе LTG в качестве базисной терапии. Вероятно, такой результат достигнут благодаря своевременной диагностике нарушений сна и оптимизации противоэпилептической терапии.

Другим частым вариантом расстройств сна у пациентов с эпилепсией являются нарушения дыхания во сне. Эта группа включает ряд состояний: СОАГС, связанные со сном гипервентиляционные и гипоксические расстройства и центральное апноэ сна (ЦАС), последнее относительно редко встречается у людей с эпилепсией, частота не превышает 4% [9]. V. Latreille и соавт. [9] в процессе наблюдения за 416 пациентами с эпилепсией у 75% диагностировали СОАГС. Распространенность СОАГС у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией составляет около 30% [5], а у детей с эпилепсией — около 30—60% [12]. Нарушения дыхания во сне зарегистрированы нами у каждой 3-й пациентки с избыточной дневной сонливостью. Факторы риска обструктивного апноэ включают пожилой возраст, ожирение, фокальные припадки и большую продолжительность эпилепсии [13]. В нашем исследовании пациентки с СОАГС были молодого и среднего возраста, со стажем заболевания более 10 лет. Более тяжелое апноэ зарегистрировано у пациенток с генетической эпилепсией (от 10 до 18 респираторных событий в час). Вероятно, распространенность этой формы нарушения сна была связана с тем, что при данной форме эпилепсии препаратом первого выбора чаще всего является вальпроат натрия, который имеет мощный миорелаксирующий потенциал и способен усиливать апноэ сна [14]. Изменение противоэпилептической терапии привело к значительному регрессу общего балла по ИАГ через 6 мес лечения. Кроме снижения качества жизни, важным является тот факт, что наличие нарушений сна ухудшает прогноз течения эпилепсии [8]. Внезапная смерть при эпилепсии чаще всего случается ночью во время сна, СОАГС рассматривается как возможная причина такого неблагоприятного исхода [5].

Нарушение движений во сне, в частности СБН, не является редким проявлением дисфункции сна при эпилепсии и встречается в 18—35% случаев у пациентов с эпилепсией [5]. В нашем исследовании каждая 4-я женщина с жалобами на нарушение ночного сна имела подтвержденный ПСГ синдром нарушений движения во сне.

Для коррекции нарушений сна в сочетании с эпилепсией рекомендуется кратковременное применение препаратов, не увеличивающих риск возникновения приступа. Однако первым шагом может быть ревизия противоэпилептической терапии, особенно у пациентов, которые получают более одного препарата. Такой подход представляется более безопасным, так как позволяет избежать полипрагмазии, возникновения нежелательных лекарственных взаимодействий. В курации пациенток мы не прибегали к назначению дополнительных средств, влияющих на сон. Положительный эффект в виде улучшения качества сна был получен исключительно при пересмотре терапии.

## Заключение

Эпилепсия относится к социально значимым заболеваниям, поэтому требует пристального внимания специалистов. Активное изучение сопутствующих эпилепсии состояний позволяет значительно расширить представление

о возможностях более эффективной помощи пациентам с приступами. Благодаря использованию определенного алгоритма клинической оценки у пациента удалось заподозрить и в последующем при более детальном обследовании выявить различные нарушения сна. Своевременная

коррекция лечения способствовала улучшению течения основного заболевания и качества ночного сна.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Карлов В.А., Иноземцева О.С., Новоселова Г.Б. К проблеме расстройства сна при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):37-39.  
Karlov VA, Inozemtseva OS, Novoselova GB. Sleep disorders in epileptic patients. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2017;9(1): 37-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.036-039>
- Каймовский И.Л., Журавлев Д.В., Лебедева А.В. Клиническая значимость нарушений сна у пациентов с эпилепсией (обзор литературы). *Доктор.Ру*. 2017;(8)(137):14-17.  
Kaimovsky IL, Zhuravlev DV, Lebedeva AV. The clinical significance of sleep disturbances in epilepsy patients: review of the literature. *Doktor.Ru*. 2017;(8)(137):14-17. (In Russ.).
- Beran RG, Plunkett MJ, Holland GJ. Interface of epilepsy and sleep disorders. *Seizure*. 1999;8(2):97-102.  
<https://doi.org/10.1053/seiz.1998.0257>
- Feng L, Motelow JE, Ma C, et al. Seizures and sleep in the thalamus: focal limbic seizures show divergent activity patterns in different thalamic nuclei. *The Journal of neuroscience*. 2017;37(47):11441-11454.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1011-17.2017>
- Peng W, Ding J, Wang X. The Management and Alternative Therapies for Comorbid Sleep Disorders in Epilepsy. *Current neuropharmacology*. 2021;19(8):1264-1272.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X19666201230142716>
- Çilliler AE, Güven B. Sleep quality and related clinical features in patients with epilepsy: A preliminary report. *Epilepsy & behavior*. 2020;102:106661.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106661>
- Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В. и др. Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017;9(1):6-25.  
Avakyan GN, Blinov DV, Lebedeva AV, et al. Ilae classification of the epilepsies: the 2017 revision and update. *Epilepsiya i Paroksizmal'nye Sostoyaniya*. 2017;9(1):6-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025>
- Nobili L, de Weerd A, Rubboli G, et al. Standard procedures for the diagnostic pathway of sleep-related epilepsies and comorbid sleep disorders: A European Academy of Neurology, European Sleep Research Society and International League against Epilepsy-Europe consensus review. *Journal of Sleep Research*. 2020;29(6):e13184.  
<https://doi.org/10.1111/jsr.13184>
- Latreille V, St Louis EK, Pavlova M. Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples. *Epilepsy Research*. 2018;145:185-197.  
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.005>
- Planas-Ballvé A, Grau-López L, Jiménez M, et al. Insomnia and poor sleep quality are associated with poor seizure control in patients with epilepsy. *Neurología (English Edition)*. 2022;37(8):639-646.  
<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.07.008>
- Ламотриджин*. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 09.03.23.  
*Lamotrigine*. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Accessed March 9, 2023. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%9b%d0%b0%d0%bc%d0%be%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%b4%d0%b6%d0%b8%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1>
- Gibbon FM, Maccormac E, Gringras P. Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Archives of Disease in Childhood*. 2019;104(2):189-192.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313421>
- McCarter AR, Timm PC, Shepard PW, et al. Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: A pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(10):1973-1981.  
<https://doi.org/10.1111/epi.14548>
- Вальпроовая кислота*. Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка активна на 09.03.23.  
*Valproic acid*. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Accessed March 9, 2023. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%92%d0%b0%d0%bb%d1%8c%d0%bf%d1%80%d0%bc%d0%b5%d0%b2%d0%b0%d1%8f+%d0%ba%d0%b8%d1%81%d0%bb%d0%be%d1%82%d0%b0&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&regtype=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

Поступила 13.03.2023

Received 13.03.2023

Принята к печати 06.04.2023

Accepted 06.04.2023

## Активность теломеразного комплекса на фоне СИПАП-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

© И.М. МАДАЕВА, Н.А. КУРАШОВА, О.Н. БЕРДИНА, Е.В. ТИТОВА, Н.В. СЕМЕНОВА, В.В. МАДАЕВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

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

### Резюме

**Цель исследования.** Оценка активности теломеразного комплекса у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) на фоне СИПАП-терапии (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP).

**Материал и методы.** В соответствии с целями этапов исследования теломеро-теломеразных взаимоотношений сохранялся единый дизайн исследования, описанный ранее. Основную группу (ОГ<sub>1</sub>) составили 35 мужчин, средний возраст 53,4 (45,5—60,1) года, с характерными жалобами, указывающими на вероятность СОАС согласно данным анкетирования и последующего полисомнографического мониторинга (ПСГ). ОГ<sub>2</sub> составили эти же пациенты после 6 мес респираторной поддержки в режиме СИПАП-терапии. Забор крови проводился после первого диагностического ПСГ и после 6 мес СИПАП утром после второй ПСГ. Контрольную группу (КГ) составили 26 мужчин, сопоставимых по возрасту и наличию хронических заболеваний, которым также были проведены анкетирование, ПСГ и произведен забор биоматериала. Все участники подписали информированное согласие.

**Результаты.** В результате анкетирования по шкале STOP-BANG, проведенного до ПСГ, все пациенты ОГ<sub>1</sub> имели баллы от 5 до 8 по Эпвортской шкале — >5 баллов. Проведенная в течение 6 мес СИПАП-терапия устранила эпизоды апноэ и сопровождающую их десатурацию. ИАГ снизился с 20,1 до 6,4 события в час, индекс десатурации — с 15,6 до 7,1 события в час (ОГ<sub>2</sub>). Выявлены статистически достоверные различия в изменении активности теломеразного комплекса, которые после лечения значительно превышают значения этих показателей до лечения. Так, обратная транскриптаза (TERT) составила 0,04 (0,009; 0,06) в ОГ<sub>1</sub>, после лечения — 0,07 (0,06; 0,09) в ОГ<sub>2</sub> и 0,134 (0,009; 0,18) в КГ; белок 1, ассоциированный с теломеразой (TERP1), — 0,06 (0,03; 0,09), 0,07 (0,05; 0,09) и 0,136 (0,04; 0,17) соответственно. Однако, несмотря на активность теломеразного комплекса на фоне СИПАП-терапии у пациентов с СОАС, в КГ его активность является значительно выше в сравнении с ОГ.

**Заключение.** При СОАС, сопровождаемом интермиттирующей гипоксией, выявлено снижение активности теломеразного комплекса. Устранение ночной гипоксии и улучшение дыхания во время сна сопровождается повышением активности компонентов теломеразного комплекса.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ, теломераза, интермиттирующая гипоксия, СИПАП-терапия.

### Информация об авторах:

Мадаева И.М. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Курашова Н.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Бердина О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Титова Е.В. — <https://orcid.org/0009-0003-8542-9083>

**Автор, ответственный за переписку:** Мадаева И.М. — e-mail: [nightchild@mail.ru](mailto:nightchild@mail.ru)

Семенова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Мадаев В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9847-2529>

Колесников С.И. — <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Колесникова Л.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

### Как цитировать:

Мадаева И.М., Курашова Н.А., Бердина О.Н., Титова Е.В., Семенова Н.В., Мадаев В.В., Колесников С.И., Колесникова Л.И. Активность теломеразного комплекса на фоне СИПАП-терапии у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):110–114. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052110>

## Activity of the telomerase complex before and after CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome

© I.M. MADAEVA, N.A. KURASHOVA, O.N. BERDINA, E.V. TITOVA, N.V. SEMENOVA, V.V. MADAEV, S.I. KOLESNIKOV, L.I. KOLESNIKOVA

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

### Abstract

**Objective.** To evaluate changes in the activity of the telomerase complex in patients with obstructive sleep apnea (OSA) before and after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy.

**Material and methods.** In accordance with the objectives of the stages of the study of telomeres-telomerase relationships, we maintained the unified design of the study described earlier. The main group 1 (MG<sub>1</sub>),  $n=35$ , consisted of men, aged 53.4 [45.5–60.1] years with characteristic complaints indicating of OSA. The main group 2 (MG<sub>2</sub>) included the same patients before and after 6 months of CPAP therapy. Blood sampling was performed after the first diagnostic polysomnography (PSG) and after 6 months of CPAP in the morning after the second PSG. The control group (CG) consisted of 26 men, comparable in age and the presence of chronic diseases. Questionnaire, PSG and blood sampling were conducted in CG as well. All participants signed an informed consent.

**Results.** As a result of the STOP-BANG questionnaire conducted before PSG, all patients in the MG<sub>1</sub> had scores from 5 to 8. The scores on the Epworth scale were more than 5 points. In the MG<sub>2</sub> apnea-hypopnea index decreased from 20.1 to 6.4 ev/hour, the desaturation index decreased from 15.6 to 7.1 ev/hour after 6 months of CPAP. Statistically significant differences in changes in the activity of the telomerase complex were revealed, which after treatment significantly exceed the values of these indicators before treatment. So, telomerase reverse transcriptase value was 0.04 (0.009; 0.06) in the MG<sub>1</sub>, after treatment it was 0.07 (0.06; 0.09) in the MG<sub>2</sub> and 0.134 (0.009; 0.18) in the CG. Telomerase RNA subunit TER1 values were 0.06 (0.03; 0.09), 0.07 (0.05; 0.09) and 0.136 (0.04; 0.17), respectively. However, despite the activation of the telomerase complex during CPAP therapy in patients with OSA, in the CG its activity is significantly higher in comparison with the MG<sub>1</sub> and MG<sub>2</sub>.

**Conclusion.** In OSA accompanied by intermittent hypoxia, a decrease in the activity of the telomerase complex was shown. Elimination of nocturnal hypoxia and improvement of breathing during sleep is accompanied by an increase in the activity of the components of the telomerase complex.

**Keywords:** obstructive apnea, telomerase, intermittent hypoxia, CPAP therapy.

#### Information about the authors:

Madaeva I.M. — <https://orcid.org/0000-0003-3423-7260>

Kurashova N.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8591-8619>

Berdina O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0930-6543>

Titova E.V. — <https://orcid.org/0009-0003-8542-9083>

**Corresponding author:** Madaeva I.M. — e-mail: nightchild@mail.ru

Semenova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Madaev V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9847-2529>

Kolesnikov S.I. — <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Kolesnikova L.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

#### To cite this article:

Madaeva IM, Kurashova NA, Berdina ON, Titova EV, Semenova NV, Madaev VV, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Activity of the telomerase complex before and after CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):110–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052110>

Взаимосвязь нарушений сна и процессов старения является одной из основных проблем в современной сомнологии и геронтологии. Интерес к проблеме нарушений дыхания во время сна, в частности синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), связан с широкой распространенностью, выраженным снижением качества жизни, высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Исследования последних лет раскрывают основную патофизиологическую роль хронической периодической гипоксии и фрагментации сна, которая заключается в опосредованных клеточных и молекулярных нарушениях, приводящих к истощению стволовых клеток, способствуя раннему старению [3–7]. Таким образом, с одной стороны, можно предполагать, что СОАС предвосхищает и/или усугубляет старение. С другой стороны, с возрастом увеличивается вероятность СОАС, связанная с уменьшением сократительной активности мышц, поддерживающих просвет дыхательных путей, увеличением парафарингеальных жировых клеточных пространств, изменением гормонального статуса с последующим снижением порога чувствительности хеморецепторов на гипоксию и гиперкапнию [8].

В связи с этим исследование и поиск маркеров старения у пациентов работоспособного возраста, страдающих СОАС, является одной из задач современной сомнологии. Ранее нами было проведено исследование, которое показало снижение уровня теломерных последовательностей у пациентов с СОАС по сравнению с контролем. В то же время нами показано, что существующие методы устранения интермиттирующей гипоксии у пациентов с СОАС привели к «наращиванию» и удлинению относительной длины теломеров, что дает оптимистический прогноз на воз-

можность управления некоторыми клеточными механизмами старения [9]. Известно, что существующий механизм, позволяющий «наращивать» и восполнять недостающий пул нуклеотидных последовательностей на концах хромосом, связан с активностью теломеразного комплекса. При этом еще в 2001 г. Т. Minamino и соавт. [10] высказано предположение, что гипоксия регулирует рост и выживаемость клеток путем модуляции активности теломеразы. В состав теломеразы входят два компонента, которые являются основными, — обратная транскриптаза (TERT) и теломеразная РНК, содержащая матричный участок для синтеза теломерных повторов, поэтому можно говорить о теломеразном комплексе [11], синтез и процессинг компонентов которого весьма различен, но в сочетании друг с другом стабилизируют РНК и способствуют репликации теломеров на концевых участках хромосом [12]. Поэтому в продолжение наших исследований по оценке молекулярно-клеточных механизмов старения при нарушениях сна представляет определенный фундаментально-прикладной интерес определение теломерно-теломеразных взаимоотношений при СОАС.

Цель исследования — оценка активности теломеразного комплекса у пациентов с СОАС на фоне СИПАП-терапии (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP).

## Материал и методы

В соответствии с целями этапов исследования теломерно-теломеразных взаимоотношений сохранялся единый дизайн исследования, описанный ранее [9]. На первом этапе

происходил отбор пациентов, которые обратились в Сомнологический центр ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Иркутска с характерными жалобами, указывающими на вероятность СОАС, согласно данным анкетирования. Затем было проведено инструментальное исследование в лаборатории сна, которое объективизировало СОАС.

**Критерии включения в ОГ<sub>1</sub>:** мужчины 44–55 лет, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) 15–24 события в час, среднее насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови (SaO<sub>2</sub>) 80–89%, наличие подписанного добровольного информированного согласия.

**Критерии не включения:** тяжелая степень апноэ (ИАГ >25, среднее SaO<sub>2</sub> <80%), предшествующее лечение СОАС с помощью неинвазивной вентиляции или хирургического вмешательства, ухудшение и обострение хронических заболеваний, сменная работа, отказ от участия в исследовании и в подписании информированного согласия, отсутствие возможности использования постоянной СИПАП-терапии в течение 6 мес.

В дальнейшее исследование были включены только 35 пациентов мужского пола (средний возраст 53,4 (45,5–60,1) года), у которых была определена средняя степень тяжести СОАС. Они составили основную группу (ОГ<sub>1</sub>). Однородность основной группы (ОГ<sub>1</sub>) была определена с поправкой на наличие хронических заболеваний, а также длительности клинических проявлений (табл. 1). Именно эта группа находилась в течение 6 мес на постоянной респираторной поддержке во время ночного сна в режиме СИПАП-терапии не менее 5–6 ночей в неделю по 6–7 ч и составила ОГ<sub>2</sub>. СИПАП-терапия проводилась с помощью автоматических аппаратов PRIZMA 20A («Weinmann-Lowenstein», Германия) с высокой степенью комплаентности с индивидуальными настройками лечебного давления, подобранными в результате титрации под контролем интегрированного кислородного модуля PRISMA CHECK («Weinmann-Lowenstein», Германия). Забор крови проводился после первого диагностического полисомнографическо-

го мониторинга (ПСГ) и после 6 мес СИПАП, утром после второго ПСГ.

Использовались анкетирование по шкале STOP-BANG (для оценки риска развития СОАС), данные Эпвортской шкалы (для оценки дневной сонливости), ПСГ в лаборатории сна, проводимый по стандартной методике, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения длины теломеров, иммуоферментный анализ (ИФА) для оценки активности теломеразного комплекса. Материалом для исследования служила кровь, взятая по стандартной методике в утренние часы натощак в пробирку с клот-активатором. Теломеразный комплекс состоял из TERT и белка 1, ассоциированного с теломеразой (TEP1). Нами использовался коммерческий набор ELISA («CloudClone», Китай).

Контрольную группу (КГ) составили 26 мужчин без диагноза СОАС, сопоставимые по возрасту и наличию хронических заболеваний. Различия в антропометрических показателях являются вполне объяснимыми с позиции ожирения, характерного для СОАС (см. табл. 1). В КГ также было проведено анкетирование с последующим ПСГ-исследованием в лаборатории сна и произведен забор биоматериала.

Все участники подписали информированное согласие. Протокол исследования был утвержден Комитетом по биоэтике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (20.09.19, протокол №5). В работе с пациентами соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (последний пересмотр Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 г.).

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 10 («Stat-SoftInc», США). Для оценки межгрупповых различий для независимых выборок использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего (*M*); медианы (*Me*); 25-го и 75-го квартилей (*Q*<sub>1</sub>; *Q*<sub>3</sub>). Качественные данные сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$  и указывались в абсолютных значениях

**Таблица 1. Клиническая характеристика участников исследования**  
**Table 1. Clinical characteristics of study participants**

Показатель	ОГ <sub>1</sub> (n=35)	КГ (n=26)	<i>p</i>
Возраст, годы	53,4 (45,5; 60,1)	51,1 (44,6; 59,8)	0,065
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,0 (28,4; 38,7)	26,7 (27,0; 31,0)	0,011*
Окружность шеи, см	42,1 (43,0; 47,4)	38,1 (37,9; 42,2)	0,025*
Окружность талии, см	98,9 (88,9; 120,4)	84,2 (73,4; 90,1)	0,032*
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%)	10 (28)	6 (23)	0,06
ХОБЛ, <i>n</i> (%)	5 (14,2)	4 (15,3)	0,07
Длительность клинических проявлений СОАС, годы	3,2 (6,7; 13,4)	0	0,00*
ИАГ, событий в час	20,1 (17,2; 24,8)	2,5 (1,8; 4,6)	0,001*
Индекс десатурации, событий в час	15,6 (13,8; 18,2)	3,6 (2,1; 4,4)	0,000*
STOP-BANG, баллы	7 (6,1; 9,7)	2,4 (1,9; 4,2)	0,02*
Эпвортская шкала, баллы	10,1 (8,6; 11,2)	4,42 (3,2; 5,1)	0,001*

*Примечание.* Данные представлены в виде медианы (*Me*) и 25-го и 75-го квартилей (*Q*<sub>1</sub>; *Q*<sub>3</sub>), в абсолютных значениях и процентных долях — *n* (%); *p* — уровень статистической значимости; \* — *p* < 0,05 — статистически достоверно (*U*-тест,  $\chi^2$ ); ИМТ — индекс массы тела; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

*Note.* Data are presented as median (*Me*) and 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> quartiles (*Q*<sub>1</sub>; *Q*<sub>3</sub>), in absolute values and percentages — *n* (%); *p* — the level of statistical significance; \* — *p* < 0.05 — statistically significant (*U*-test,  $\chi^2$ ); ИМТ — body mass index; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease.

Таблица 2. Результаты теломеразного паттерна в исследуемых группах

Table 2. The result of the evaluative telomerase pattern

Показатель	ОГ <sub>1</sub> (n=35)	ОГ <sub>2</sub> (n=35)	КГ (n=26)	p
	(1)	(2)	(3)	
TERT	0,04 (0,009; 0,06)	0,07 (0,06; 0,09)	0,134 (0,009; 0,18)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,001$
TERP1	0,06 (0,03; 0,09)	0,07 (0,05; 0,09)	0,136 (0,04; 0,17)	$p_{1-2}=0,000$ $p_{1-3}=0,021$ $p_{2-3}=0,000$

Примечание. p — уровень статистической значимости;  $p < 0,05$  — статистически достоверно (U-тест —  $p_{1-3}, p_{2-3}, \omega - p_{1-2}$ ).  
 Note. p — the level of statistical significance;  $p < 0,05$  — statistically significant (U-test —  $p_{1-3}, p_{2-3}, \omega - p_{1-2}$ ).

и процентных долях — n (%). Для сравнения в группе до и после лечения использовался  $\omega$ -критерий Вилкоксона для связанных выборок. Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Анкетирование по шкале STOP-BANG, проведенное до ПСГ, показало, что все пациенты ОГ<sub>1</sub> имели баллы от 5 до 8 и могли быть классифицированы как пациенты с высокой вероятностью СОАС. Эпвортская шкала демонстрирует повышенную дневную сонливость, которая является характерным симптомом СОАС (см. табл. 1). Как мы видим, результаты анкетирования показали высокую степень достоверности при сравнении ОГ<sub>1</sub> и КГ. Статистически достоверными при сравнении явились показатели ИАГ и индекса десатурации (см. табл. 1).

Изменение структуры сна было описано нами ранее [13]. Проведенная в течение 6 мес респираторная поддержка в режиме СИПАП-терапии устранила эпизоды апноэ и сопровождающую их десатурацию. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) уменьшился с 20,1 до 6,4 события в час, индекс десатурации снизился с 15,6 до 7,1 события в час (ОГ<sub>2</sub>).

Выявлены статистически достоверные различия в изменении активности теломеразного комплекса TERT и TERP1 после лечения (ОГ<sub>2</sub>), которые превышают значения этих показателей до лечения в группе ОГ<sub>1</sub>. Однако активность теломеразного комплекса, несмотря на полное устранение интермиттирующей гипоксии и улучшение структуры сна, не достигала уровня данных показателей в КГ (табл. 2).

Таким образом, СОАС с высоким индексом апноэ и значительной десатурацией в течение ночи характеризуется сниженной активностью теломеразного комплекса, а устранение эпизодов апноэ и ночной гипоксии способствовало его активации.

## Обсуждение

Нами ранее был доказан факт укорочения длины теломеров при СОАС средней степени тяжести и их удлинения при устранении интермиттирующей гипоксии и фрагментации сна [13]. Данные результаты также подтверждает исследование К. Kim и соавт. [14], которые показали, что у пациентов с СОАС длина теломеров была короче, чем у здоровых людей, независимо от индекса массы тела (ИМТ) и возраста.

Известно, что именно теломеразному комплексу принадлежит роль в предотвращении недорепликации хромосом. Причем рядом исследователей высказывается предположение, что активация теломеразы происходит при определенных провоцирующих факторах [15]. В нашем исследовании определена активность теломеразного комплекса у пациентов с СОАС до и после курса терапии с экспрессией активности компонентов теломеразного комплекса после проведенного курса СИПАП-терапии.

Таким образом, можно предполагать, что именно потенциальная возможность ферментной системы комплекса способствовала не только замедлению неполной репликации концевых участков хромосом, но и значимому удлинению теломеров при нормализации паттерна дыхания и восстановления уровня сатурации. Данный факт можно объяснить и с позиции ряда исследователей, которые показали, что теломераза в каждом клеточном цикле работает преимущественно на коротких теломерах [16]. Следовательно, возможность удлинения теломеров и сохранения хромосом путем активации теломеразы является весьма заманчивой перспективой. Еще в конце XX столетия, в 1990 г., была создана корпорация «Герон», которая показала факт иммортализации клеток путем экспрессии и активации теломеразы. Однако принудительная экспрессия теломеразы потенциально тесно связана с побочными эффектами, в первую очередь с онкогенезом [17].

Исследований, посвященных проблеме теломерного гомеостаза и роли теломеразы в медицине сна, крайне недостаточно, а результаты имеющихся весьма противоречивы и спорны. Основным моментом, связанным с теломеро-теломеразным паттерном в сомнологии, является периодическая гипоксия при СОАС. В метаанализе, проведенном В. Tessema и соавт. [18], была предпринята попытка оценить роль различных режимов интермиттирующей гипоксии при СОАС и их влияние на теломерный гомеостаз. Было показано, что умеренная прерывистая гипоксия индуцирует активность TERT и стабилизацию теломеров, задерживает индукцию экспрессии маркеров, связанных со старением, активирует метаболический сдвиг и повышает устойчивость к проапоптотическим стимулам. Напротив, периодическая гипоксия при СОАС вызывает гипертонию, метаболический синдром, нарушение функции сосудов, снижение качества жизни и когнитивных показателей, прогрессирующее старение мозга, повышение резистентности к инсулину и укорочение теломер лейкоцитов. Таким образом, можно предположить, что основным

фактором, определяющим направление действия периодической гипоксии, является интенсивность и продолжительность воздействия.

С полученными нами результатами согласуются данные Р. Темпраки и соавт. [19] о взаимосвязи индекса апноэ и сниженной активности теломеразы. Однако существует острая потребность в продолжении исследований с использованием междисциплинарного подхода с позиции сомнологии и молекулярной биологии, что является целью наших дальнейших научных изысканий.

## Заключение

При СОАС, сопровождаемом интермиттирующей гипоксией, выявлено снижение активности теломеразного комплекса. Устранение ночной гипоксии и улучшение дыхания во время сна сопровождаются повышением активности компонентов теломеразного комплекса.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mokros Ł, Kuczynski W, Gabryelska A, et al. High Negative Predictive Value of Normal Body Mass Index for Obstructive Sleep Apnea in the Lateral Sleeping Position. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:985-990. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7166>
- Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 suppl 1):2-9. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.02>
- Addison-Brown KJ, Letter AJ, Yaggi K, et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life. *J Sleep Res*. 2014;23:69-76. <https://doi.org/10.1111/jsr.12086>
- Ray CJ, Dow B, Kumar P, Coney AM. Mild Chronic Intermittent Hypoxia in Wistar Rats Evokes Significant Cardiovascular Pathophysiology but No Overt Changes in Carotid Body-Mediated Respiratory Responses. *Adv Exp Med Biol*. 2015;860:245-254. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18440-1\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18440-1_28)
- Quintero M, Olea E, Conde SV, et al. Age protects from harmful effects produced by chronic intermittent hypoxia. *J Physiol*. 2016;594(6):1773-1790. <https://doi.org/10.1113/JP270878>
- Мадаева И.М., Курашова Н.А., Семенова Н.В. и др. Синдром обструктивного апноэ сна: ассоциация уровня сывороточного мелатонина, повышенной дневной сонливости и интермиттирующей ночной гипоксемии. *Пульмонология*. 2021;31(6):768-775. Madaeva IM, Kurashova NA, Semenova NV, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: association of serum melatonin levels, increased daytime sleepiness and intermittent nocturnal hypoxemia. *Pul'monologiya*. 2021;31(6):768-775. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-768-775>
- Gabryelska A, Chrzanowski J, Sochal M, et al. Nocturnal Oxygen Saturation Parameters as Independent Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus among Obstructive Sleep Apnea Patients. *J Clin Med*. 2021;10:3770. <https://doi.org/10.3390/jcm10173770>
- Сомнология и медицина сна: нац. рук. памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. *Somnology and sleep medicine: nacional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veyna i YA.I. Levina*. Pod red. Poluektova M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.).
- Мадаева И.М., Курашова Н.А., Ухинов Э.Б. и др. Изменение длины теломер у пациентов с синдромом апноэ до и после ПАП-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5-2):52-57. Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, et al. Changes in the telomeres length in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure therapy: a pilot study. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(5-2):52-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205252>
- Minamino T, Mitsialis SA, Kourembanas S. Hypoxia extends the life span of vascular smooth muscle cells through telomerase activation. *Mol Cell Biol*. 2001;21:3336-3342. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.10.3336-3342.2001>
- Podlevsky JD, Chen JJ. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat Res*. 2012;730:3-11. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.11.002>
- Рубцова М.П., Василькова Д.П., Малявко А.Н. и др. Функции теломеразы: удлинение теломер и не только. *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. 2012;2:44-61. Rubtsova MP, Vasilkova DP, Malyavko AN, et al. Telomerase functions: telomere elongation and not only. *Acta Naturae (russskoyazychnaya versiya)*. 2012;2:44-61. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/funksii-telomerazy-udlinenie-telomeri-ne-tolko>
- Madaeva IM, Kurashova NA, Ukhinov EB, et al. Changes in Relative Telomere Length in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome on the Background of CPAP Therapy: A Pilot Study. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2023;53(1):21-26. <https://doi.org/10.1007/s11055-023-01386-9>
- Kim KS, Kwak JW, Lim SJ, et al. Oxidative Stress-induced Telomere Length Shortening of Circulating Leukocyte in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Aging Dis*. 2016;7(5):604-613. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.0215>
- Kwon AM, Baik I, Thomas RJ, Shin C. The association between leukocyte telomere lengths and sleep instability based on cardiopulmonary coupling analysis. *Sleep Breath*. 2015;19:963-968. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1110-x>
- Tomlinson RL, Ziegler TD, Supakorndej T, et al. Cell cycle-regulated trafficking of human telomerase to telomeres. *Molec Biol Cell*. 2006;17:955-965. <https://doi.org/10.1091/MBE.E05-09-0903>
- Егоров Е.Е. Теломеры, теломераза, канцерогенез и мера здоровья. *Клиническая онкогематология*. 2010;39(2):184-197. Egorov EE. Telomeres, telomerase, carcinogenesis and health measure. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010;39(2):184-197. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/telomery-telomeraza-kantserogenez-i-mera-zdorovya>
- Tessema B, Sack U, König B, et al. Effects of Intermittent Hypoxia in Training Regimes and in Obstructive Sleep Apnea on Aging Biomarkers and Age-Related Diseases: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:878278. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.878278>
- Tempaku PF, Mazzotti DR, Hirotsu C, et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget*. 2016;7(43):69216-69224. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12293>

Поступила 15.03.2023

Received 15.03.2023

Принята к печати 26.03.2023

Accepted 26.03.2023

## XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии»

© Н.А. ГОРБАЧЕВ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

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

### Информация об авторах:

Горбачев Н.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>

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

Автор, ответственный за переписку: Горбачев Н.А. — e-mail: [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

### Как цитировать:

Горбачев Н.А., Полуэктов М.Г. XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(5 вып. 2):115–116. <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052115>

## XIII Russian scientific and practical conference «Actual problems of somnology»

© N.A. GORBACHEV, M.G. POLUEKTOV

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

### Information about the authors:

Gorbachev N.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3369-5529>

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

Corresponding author: Gorbachev N.A. — e-mail: [nikit.gorbacheff@yandex.ru](mailto:nikit.gorbacheff@yandex.ru)

### To cite this article:

Gorbachev NA, Poluektov MG. XIII Russian scientific and practical conference «Actual problems of somnology». *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(5 vyp 2):115–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2023123052115>

29–30 ноября 2022 г. в Конгресс-центре Сеченовского Университета (Москва) прошла XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии». Конференция проводилась в смешанном очно-заочном формате, всего в ней приняли участие 650 специалистов из 50 регионов Российской Федерации, включая Москву, Санкт-Петербург, Ростов-на-Дону, Казань, Тулу, Ставрополь и многие другие города, а также из Республики Беларусь, Республики Казахстан, Узбекистана, Армении, Монголии, Латвии, Чехии, Германии, США. В рамках 15 пленарных и секционных заседаний было заслушано 67 докладов, посвященных вопросам фундаментальной и клинической сомнологии.

На пленарном заседании был заслушан доклад проф. Е.В. Вербицкого о роли астроцитов и глиальной системы головного мозга в организации медленноволнового сна. Докладчик разъяснил молекулярные механизмы этого процесса: изменение активности нейромедиаторов (в особенности глутамата), баланса внеклеточных ионов (в особенности кальция), а также структурные изменения белков оболочки астроцитов. Проф. Е.В. Вербицкий выделил две потенциальные фармакологические мишени терапевтического воздействия на сон с учетом полученных данных.

Это семейства Gi и Gq альфа-субъединицы рецепторов, связанных с G-белком. Предполагают, что влияние на Gq даст возможность нормализации длительности сна, а действие на Gi позволит справиться с расстройствами глубины этой фазы сна.

На заседаниях также обсуждалась актуальная проблема влияния расстройств сна на геном человека. Д-р мед. наук И.М. Мадаева сделала доклад о влиянии расстройств сна на относительную длину теломер — концевых участков хромосом. Докладчик подчеркнула, что интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) приводит к укорочению теломер. СИПАП-терапия (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP), устраняя патофизиологические триггеры СОАС, приводит к увеличению относительной длины теломер, что может замедлить преждевременное старение организма больных СОАС.

Проблема инсомнии приобретает все большую актуальность, так как, с одной стороны, распространенность ее увеличивается, с другой — появляются более эффективные методики лечения. Активно применяются нелекарственные методики лечения с доказанной эффективностью — когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), дыхательные

упражнения, а также варианты релаксации с применением виртуальной реальности. Проф. Э.З. Якупов представил данные оригинального исследования о перспективных методах лечения инсомнии при помощи виртуальной реальности и дыхательных техник с изменением паттерна дыхания (переход с грудного на брюшной тип, вариант с увеличением фазы выдоха). Использование этих практик в течение 8 нед, наряду с улучшением сна, приводило к существенно регрессу тревоги и снижению частоты панических атак.

Современные рекомендации по лечению инсомнии включают в качестве метода выбора КПТ инсомнии (КПТ-И), техники *mindfulness* («безоценочное осознание»), обучение правилам гигиены сна, методики ограничения сна, а также релаксационные техники. Различные варианты КПТ-И обсуждались в секции по психотерапии инсомний. Выступление канд. мед. наук И.М. Завалко было посвящено поведенческим методикам КПТ-И. Докладчик отметила, что при формулировании рекомендаций необходимо обсуждать реальность использования КПТ-И пациентом и помнить, что существует не только несколько модификаций техники сокращения времени в кровати, но и альтернативные техники, например техника компрессии времени сна. В докладе канд. мед. наук П.В. Пчелиной было продемонстрировано, что дистанционная версия КПТ-И не требует участия значительного числа обученных врачей-специалистов, а также позволяет участникам процесса более гибко управлять своим временем, что в итоге повышает приверженность лечению.

СОАС остается одним из наиболее актуальных нарушений сна. Канд. мед. наук М.В. Бочкарев в своем докладе коснулся проблемы коморбидной инсомнии и апноэ во сне (синдром СОМISA). Это распространенное сочетание нарушений сна, ассоциирующееся с большей заболеваемостью и смертностью пациентов, требующее мультидисциплинарного подхода к лечению. Примерно 30–40% людей с инсомнией имеют коморбидный СОАС, а 30–50% лиц с СОАС сообщают о симптомах коморбидной инсомнии. Потенциальные двунаправленные причинно-следственные связи между механизмами развития инсомнии и СОАС включают провоцирование ночных пробуждений и гиперактивацию симпатического отдела вегетативной нервной системы, беспокойство по поводу сна и дезадаптивное поведение, поддерживающие симптомы инсомнии. Подходы к терапии СОМISA включают комбинацию КПТ-И и/или снотворных препаратов до или одновременно с ПАП-терапией (терапия путем создания положительного давления в дыхательных путях) или другими вариантами лечения СОАС.

На секции клинической сомнологии поднимался вопрос о необходимости изучения нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с расстройствами сна.

Проф. М.Р. Нодель с сотрудниками Сеченовского Университета представила данные оригинального исследования дневной сонливости при болезни Паркинсона. В работе была подтверждена связь дневной сонливости с тяжестью болезни Паркинсона, расстройством поведения в быстром сне и эмоциональными нарушениями в форме апатии.

Доклад д-ра мед. наук. Е.Е. Васениной был посвящен связи мозговых механизмов памяти, эмоций и сна. Е.Е. Васенина отметила важность глубоких отделов мозга и отделов лобных долей для обеспечения процессов запоминания и регуляции эмоций. Качественный медленноволновой сон способствует оптимальной активности данных структур, что содействует образованию новых функциональных связей, тем самым поддерживая процессы памяти и адекватность эмоциональных реакций на различные внешние стимулы.

Нарушения сна и головные боли являются одними из наиболее частых причин обращения к врачу. Канд. мед. наук врач Чикагского центра головной боли А.П. Феоктистов в своем докладе продемонстрировал, что сон может приводить к облегчению головной боли, в то время как бессонница или нарушение регулярности сна могут провоцировать различные виды цефалгий. Наличие хронической инсомнии приводит к значительному ухудшению некоторых первичных головных болей. Частая сочетаемость различных нарушений сна и головных болей объясняется общими нейробиологическими механизмами, включающими дисфункцию гипоталамических и стволовых структур с участием таких нейротрансмиттеров, как серотонин, аденин, орексин и мелатонин.

Российское общество сомнологов совместно с Всероссийским обществом неврологов и Союзом реабилитологов России в сентябре 2022 г. начало процедуру утверждения клинических рекомендаций по диагностике и лечению синдрома беспокойных ног. В рамках обсуждения рекомендаций состоялось выступление члена рабочей группы канд. мед. наук А.В. Обуховой. Докладчик представила основные положения диагностики синдрома беспокойных ног, а также возможности лекарственной и нелекарственной терапии данного состояния, доступные в РФ.

На церемонии закрытия отмечалось, что за последние несколько лет наблюдается увеличение числа участников конференции. В 2016 г. на конференции были зарегистрированы 380 участников из 18 регионов России, в 2018 г. — 367 участников из 26 регионов России, а в 2020 г. — 592 участника из 53 регионов России. За 24 года проведения конференция «Актуальные проблемы сомнологии» остается актуальной, востребованной и насыщенной, а формат проведения 1 раз в 2 года позволяет подготавливать к представлению на ней исследовательские работы высокого качества.

Поступила 20.03.2023  
Received 20.03.2023  
Принята к печати 27.03.2023  
Accepted 27.03.2023