

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

35
2018

*неврология
и психиатрия*

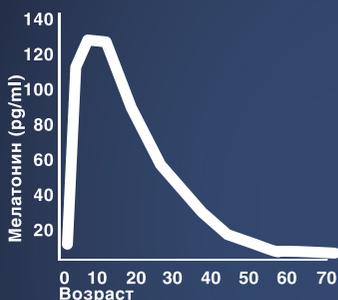
СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА – 6

С П Е Ц Ы П У С К

Меларитм®



УСНУТЬ БЕЗ ТЕНИ СОМНЕНИЯ



С ВОЗРАСТОМ СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА РЕЗКО УМЕНЬШАЕТСЯ

СПОСОБСТВУЕТ НОРМАЛИЗАЦИИ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА¹
ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН²
ВЫСОКАЯ ДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ²
НЕ ВЫЗЫВАЕТ ПРИВЫКАНИЯ²

obc pharm

1. Touitou Y. (2001) Старение человека и мелатонин. Клиническая значимость. Журнал "Экспериментальная геронтология". 36 (7): 1083-1100. Лабунец И.Ф. (2005). Влияние мелатонина на ритмы функционирования тимуса, иммунной системы и коры надпочечников у пожилых людей. Проблемы старения и долголетия. 14 (4): 313-322. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Меларитм®. СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

www.melaritm.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии
Кафедра нервных болезней Института профессионального образования
Отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3
ПЕРВОГО МОСКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА
Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов»
Национальное общество специалистов по детскому сну
Российское общество исследователей сновидений
Секция сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова РАН

приглашают принять участие в

XI ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

15–16 ноября 2018 года

Москва, конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: проф. В.Л. Голубев,
доц. М.Г. Полуэктов
Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин
Члены: проф. Р.В. Бузунов, проф. Е.В. Вербицкий,
д.б.н. В.Б. Дорохов, проф. А.В. Голенков,
д.б.н. В.М. Ковальзон, проф. Е.А. Корабельникова,
проф. О.В. Курушина, проф. О.С. Левин,
д.м.н. И.М. Мадаева, д.м.н. В.А. Михайлов,
проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,
д.б.н. И.Н. Пигарев, д.м.н. Ю.В. Свиряев,
проф. В.М. Свистушкин, д.м.н. О.В. Тихомирова,
проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ

1. Физиология, патофизиология и нейрохимия сна
2. Инсомния: диагностика и лечение
3. Нарколепсия и другие гиперсомнии: диагностика и лечение
4. Сновидения и другие формы психической активности во сне
5. Медицина сна
6. Парасомнии: диагностика и лечение
7. Синдром обструктивного апноэ сна
8. Расстройства движений во сне
9. Хронобиологические аспекты сна
10. Особенности и расстройства сна у детей
11. Методология исследования цикла «сон – бодрствование»

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании.
Окончание приема тезисов 30 сентября 2018 года.

Участие в конференции **БЕСПЛАТНОЕ.**

В рамках конференции пройдет тематическая выставочная экспозиция медицинского оборудования, инструментов и фармакологических препаратов. Приглашаем экспонентов для участия в выставке.

По вопросам участия в конференции и специализированной выставке обращаться в конгресс-центр
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России:
+7 (495) 609-14-00, доб. 3288, pimenova.congress@mail.ru, Пименова Елена.

По вопросам формирования научной программы конференции:
+7 (499) 248-69-68, strygin67@mail.ru, Стрыгин Кирилл Николаевич.

ОТКРЫТЫЕ СЕМИНАРЫ ПО СОМНОЛОГИИ

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и отделение медицины сна Сеченовского университета один раз в два месяца проводят семинары по актуальным вопросам сомнологии и медицины сна.

Открытые семинары могут посетить все желающие – не только специалисты, но и не связанные с медициной люди, интересующиеся вопросами сна. С нашей точки зрения, это будет способствовать более комфортному, раскованному общению и обсуждению насущных проблем в неформальной творческой обстановке. На научных конференциях в присутствии маститых коллег люди часто не решаются задавать вопросы или выражать свое мнение, между тем простые на вид вопросы могут послужить своеобразным «катализатором» дискуссии.

ЦИКЛ ОТКРЫТЫХ СЕМИНАРОВ «СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА»

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д. 16, голубой зал
13 ФЕВРАЛЯ 12:00-18:00

- 12:00-12:30 Семинар «Сон и его расстройства»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 12:30-13:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 13:30-14:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 14:30-15:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 15:30-16:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 16:30-17:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»

ПОСЕЩЕНИЕ СЕМИНАРОВ СВОБОДНОЕ
дополнительная информация на сайте www.medsna.ru

ЦИКЛ ОТКРЫТЫХ СЕМИНАРОВ «СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА»

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д. 16, голубой зал
10 АПРЕЛЯ 12:00-18:00

- 12:00-12:30 Семинар «Сон и его расстройства»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 12:30-13:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 13:30-14:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 14:30-15:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 15:30-16:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 16:30-17:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»

ПОСЕЩЕНИЕ СЕМИНАРОВ СВОБОДНОЕ
дополнительная информация на сайте www.medsna.ru

ЦИКЛ ОТКРЫТЫХ СЕМИНАРОВ «СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА»

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д. 16, голубой зал
5 ИЮНЯ 12:00-18:00

- 12:00-12:30 Семинар «Сон и его расстройства»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 12:30-13:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 13:30-14:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 14:30-15:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 15:30-16:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 16:30-17:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»

ПОСЕЩЕНИЕ СЕМИНАРОВ СВОБОДНОЕ
дополнительная информация на сайте www.medsna.ru

27-Й ОТКРЫТЫЙ СЕМИНАР «СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА»

Центральный дом ученых РАН
Москва, ул. Пречистенка, д. 16, голубой зал
9 ОКТЯБРЯ 12:00-18:00

- 12:00-12:30 Семинар «Сон и его расстройства»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 12:30-13:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 13:30-14:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 14:30-15:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 15:30-16:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»
- 16:30-17:30 Семинар «Исследования в сомнологии сна»
Высший ИИТ. Петрова
– Завкина Т. д. и А. Т. Кривина (Сеченовский центр) «Психотерапевтические возможности метода транскраниальной стимуляции»

ПОСЕЩЕНИЕ СЕМИНАРОВ СВОБОДНОЕ
дополнительная информация на сайте www.medsna.ru

Место и время проведения:
Центральный дом ученых РАН
Один раз в 2 месяца с 12:00 до 16:00
Москва, ул. Пречистенка, д. 16, голубой зал

Посещение семинаров свободное

Дополнительная информация доступна
на сайте www.medsna.ru

Эффективная
фармакотерапия. 35/2018.
Неврология и психиатрия.
Спецвыпуск
«Сон и его расстройства – 6»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДЮКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. Д.С. БОРДИН

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. Н.А. ПЕТУНИНА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.М. СМИРНОВА

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

М.Г. ПОЛУЭКТОВ

Редакционный совет направления «Неврология»

А.В. АМЕЛИН, А.Н. БАРИНОВ,

О.В. ВОРОБЬЕВА, В.Л. ГОЛУБЕВ,

А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,

Н.Е. ИВАНОВА, С.Н. ИЛЛАРИОШКИН,

П.Р. КАМЧАТНОВ, С.В. КОТОВ,

М.Л. КУКУШКИН, А.В. НАУМОВ,

О.С. ЛЕВИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ,

А.А. СКОРОМЕЦ, И.А. СТРОКОВ,

Г.Р. ТАБЕЕВА, В.А. ШИРОКОВ,

В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Редакционный совет направления «Психиатрия»

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ,

С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,

В.Н. КРАСНОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,

С.Н. МОСОЛОВ, Ю.В. ПОПОВ,

А.Б. СМУЛЕВИЧ, А.С. ТИГАНОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

В. ВОЙЛАКОВ (v.voylakov@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. КЯЖИНА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 15 500 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Физиология сна

О.И. ЛЯМИН

Эволюция сна от простых форм до млекопитающих

8

Клиническая сомнология

М.Г. ПОЛУЭКТОВ, С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ

Возможности лечения инсомнии у пациентов
с сопутствующими заболеваниями

18

И.А. ФИЛЬЧЕНКО, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА, Ю.В. СВИРЯЕВ

Возможности применения препаратов витамина D
в коррекции нарушений сна

24

Р.В. БУЗУНОВ, А.Д. ПАЛЬМАН, А.Ю. МЕЛЬНИКОВ, В.М. АВЕРБУХ,
И.М. МАДАЕВА, А.Н. КУЛИКОВ

Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых.
Рекомендации Российского общества сомнологов

34

И.В. ПУДИКОВ

Нарушения ритма «сон – бодрствование» при трансмеридианных перелетах
(синдром смены часовых поясов) и их коррекция

46

Медицина сна

Л.С. КОРОСТОВЦЕВА, М.В. БОЧКАРЕВ, Ю.В. СВИРЯЕВ

Артериальная гипертензия и нарушения сна

56

А.Д. ПАЛЬМАН

Острая инсомния глазами интерниста

66

М.И. КОРЕШКИНА

Взаимосвязь нарушений сна и головной боли

72

Т.Л. БОТАШЕВА, В.В. ВАСИЛЬЕВА, Е.Б. ГУДЗЬ, Н.В. ПАЛИЕВА,
А.В. ЧЕРНОСИТОВ, Е.В. ЖЕЛЕЗНЯКОВА, О.П. ЗАВОДНОВ

Влияние морфофункциональных асимметрий системы
«мать – плацента – плод» на сомнологический статус беременных
в зависимости от характера метаболизма

80

История сомнологии

А.Б. КАСУМЯН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ

К 60-летию открытия мелатонина. Перевод оригинальной статьи А. Лернера

86

Сомнология в лицах

Евгений Васильевич Вербицкий. К 70-летию со дня рождения

88

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

D.S. BORDIN, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

N.A. PETUNINA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.M. SMIRNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

M.G. POLUEKTOV

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, A.N. BARINOV,

V.L. GOLUBEV, A.B. DANILOV,

G.Ye. IVANOVA, N.Ye. IVANOVA,

S.N. ILLARIOSHKIN, P.R. KAMCHATNOV,

S.V. KOTOV, M.L. KUKUSHKIN,

A.V. NAUMOV, O.S. LEVIN,

M.G. POLUEKTOV, V.A. SHIROKOV,

V.I. SHMYRYOV, A.A. SKOROMETS,

I.A. STROKOV, G.R. TABEYEVA,

O.V. VOROB'OVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS,

S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,

V.N. KRASNOV, N.G. NEZANOV,

S.N. MOSOLOV, Yu.V. POPOV,

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Sleep Physiology

O.I. LYAMIN

Evolution of Sleep from Simple Organisms to Mammals

8

Clinical Somnology

M.G. POLUEKTOV, S.L. TSENTERADZE

Treatment of Insomnia in Patients with Comorbid Diseases

18

I.A. FILCHENKO, L.S. KOROSTOVTSEVA, Yu.V. SVIRYAEV

Opportunities of Pharmacological Therapy with Vitamin D
for Management of Sleep Disorders

24

R.V. BUZUNOV, A.D. PALMAN, A.Yu. MELNIKOV, V.M. AVERBUKH,

I.M. MADAYEVA, A.N. KULIKOV

Diagnostics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults.
Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine

34

I.V. PUDI KOV

'Sleep-Wakefulness' Dysrhythmias in Transmeridian Flights
(Time Zone Change Syndrome) and Their Correction

46

Sleep Medicine

L.S. KOROSTOVTSEVA, M.V. BOCHKAREV, Yu.V. SVIRYAEV

Hypertension and Sleep Disorders

56

A.D. PALMAN

Acute Insomnia by the Eyes of Internist

66

M.I. KORESHKINA

Relationships of Sleep Disorders and Headache

72

T.L. BOTASHEVA, V.V. VASILYEVA, Ye.B. GUDZ, N.V. PALIYEVA,

A.V. CHERNOSITOV, Ye.V. ZHELEZNYAKOVA, O.P. ZAVODNOV

Influence of Morpho-Functional Asymmetries of the System

'Mother – Placenta – Fetus' on the Somnological Status of Pregnant Women
Depending on the Nature of Metabolism

80

History of Somnology

A.B. KASUMYAN, M.G. POLUEKTOV

60th Anniversary of the Discovery of Melatonin.

The Translation of Original Lerner's Article

86

Persons in Somnology

Evgeny Vasilyevich Verbitsky. To 70th Anniversary

88

РАСШИРЯЯ ГРАНИЦЫ ПРИВЫЧНОГО В ТЕРАПИИ БОЛИ

АРКОКСИА® МОЖЕТ ПРЕДЛОЖИТЬ БОЛЬШЕ, ЧЕМ ВЫ ОЖИДАЕТЕ

- ▶ Широкие терапевтические возможности: дозировки 30, 60, 90, 120 мг¹
- ▶ Достигает максимальной концентрации в плазме так же быстро, как инъекционные формы НПВП^{1,2,5,6,*}
- ▶ Аркоксия® 120 мг оказывает наиболее выраженное обезболивающее действие при острой боли среди всех НПВП, опережая даже Кеторолак 60 мг внутримышечно³
- ▶ Доказано снижает периферическую и центральную сенситизацию^{4,**}



Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению препарата АРКОКСИА®

Регистрационный номер: ЛСР-009511/08. Торговое название: АРКОКСИА®. МНН: эторикоксиб. СОСТАВ: на 1 таблетку: эторикоксиб 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эторикоксиб при пероральном приеме в терапевтических концентрациях является селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (COX-2). В клинических фармакологических исследованиях эторикоксиб дозозависимо ингибирует COX-2, не оказывая влияния на COX-1 при применении суточной дозы до 150 мг. Препарат не ингибирует синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка и не влияет на функцию тромбоцитов. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Симптоматическая терапия остеоартроза, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, боли и воспаления, связанных с острым подагрическим артритом. Кратковременная терапия умеренной острой боли после стоматологических операций. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Препарат АРКОКСИА® следует применять в минимальной эффективной дозе минимально возможным коротким курсом. Остеоартроз. Рекомендуемая доза составляет 30 мг один раз в день или 60 мг один раз в день. Ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит. Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При состоянии, сопровождающемся острой болью, препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый симптоматический период. Острый подагрический артрит. Рекомендуемая в остром периоде доза составляет 120 мг один раз в день. Продолжительность использования препарата в дозе 120 мг составляет не более 8 дней. Острая боль после стоматологических операций. Рекомендуемая доза составляет 90 мг один раз в день. При лечении острой боли после стоматологических операций препарат АРКОКСИА® следует применять только в острый период, не более 3 дней. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, активное желудочно-кишечное кровотечение. Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе в анамнезе). Беременность, период грудного вскармливания. Тяжелые нарушения функции печени (сывороточный альбумин < 25 г/л или ≥ 10 баллов по шкале Чайлд-Пью). Тяжелая почечная недостаточность (Кл менее 30 мл/мин). Детский возраст до 16 лет. Воспалительные заболевания кишечника. Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA). Неконтролируемая артериальная гипертензия, при которой показатели АД стойко превышают 140/90 мм рт. ст. Подтвержденная ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярные заболевания. Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Подтвержденная гиперкалиемия. Прогрессирующие заболевания почек. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов с повышенным риском развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта вследствие приема НПВП, у пациентов, имеющих в анамнезе факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, такие как дислипидемия/гиперлипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение, сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка, отеки и задержка жидкости; у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) не следует превышать дозу 60 мг один раз в день, пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью)–30 мг один раз в день; у пациентов с нарушениями функции почек, одновременно применяющих ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты II, особенно пожилые; у пациентов с клиренсом креатинина < 60 мл/мин; у пациентов с предшествующим значительным снижением функции почек, с ослабленной функцией почек, декомпенсированной сердечной недостаточностью или циррозом печени, находившихся в группе риска при длительном применении НПВП. Следует соблюдать осторожность при сопутствующей терапии следующими препаратами: антикоагулянтами (например, варфарин), антиагрегантами (например, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), препаратами, метаболизирующиеся сульфотрансферазами. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким риском развития осложнений со стороны ЖКТ при применении НПВП, в частности у пожилых пациентов, которые одновременно принимают другие НПВП, в т.ч. ацетилсалициловую кислоту, а также у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ в анамнезе, как язвами или желудочно-кишечное кровотечение. Пациентам с известными факторами риска развития СС осложнений (такими как артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать эторикоксиб только после тщательной оценки пользы и риска. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата АРКОКСИА® пациентам, у которых в анамнезе имеются сердечная недостаточность, нарушение функции левого желудочка или артериальная гипертензия. Во время лечения эторикоксибом следует обратить особое внимание на контроль АД, которое следует контролировать в течение 2 недель после начала лечения и периодически в дальнейшем. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: (ниже перечислены наиболее важные варианты проявления побочного действия препарата): Эпигастральная боль, тошнота, диарея, диспепсия, метеоризм; головная боль, головокружение, слабость; сердцебиение, повышение АД; экхимозы; отеки, задержка жидкости; гриппоподобный синдром; повышение «печеночных» трансаминаз. ФОРМА ВЫПУСКА: Таблетки покрытые пленочной оболочкой 30 мг, 60 мг, 90 мг, 120 мг. По 2, 4, 7 или 14 таблеток в блистер из пленки ПВХ и алюминиевой фольги. По 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 30°C. Хранить в недоступном для детей месте. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать по истечении срока годности. УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: По рецепту врача. ФИРМА-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.

1. Инструкция по применению препарата Аркоксия. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Мовалис. 3. <http://www.bandtler.org.uk/booth/painpag/Activet/Analgesics/Leagtab.html>. 4. Lars Arendt-Nielsen Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 Inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, 2016. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Кеторолак. 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Артокан. * В дозировке 120 мг. ** В дозировке 60 мг в группе пациентов с остеоартрозом.



ООО «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 7, стр. 1. Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.msd.ru

Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. MUSC-1244567-0000 01.2018

Сон как модель мира

Уважаемые коллеги!



*Михаил Гурьевич ПОЛУЭКТОВ,
доцент кафедры нервных болезней
и нейрохирургии, заведующий
отделением медицины сна
Сеченовского Университета,
президент Национального общества
специалистов по детскому сну*

Успехи физиологии поддерживают интерес к изучению сна как инструмента раскрытия фундаментальных принципов жизнедеятельности и поиска новых путей лечения болезней. В 2018 г. опубликованы результаты нескольких важных исследований. Результатом вторжения теории нейросетей в сомнологию стала разработка алгоритма, объясняющего функцию сновидений. Этот алгоритм, получивший название World Models, на основе предъявленного в бодрствовании опыта извлекает основные характеристики мира, а затем во сне генерирует их вариации, что позволяет ему обучаться прямо внутри сновидения, где он симулирует похожие миры. Исходя из этой концепции, сновидения можно рассматривать как один из механизмов обучения, а не как случайно генерируемый «нейрональный шум».

Теория синаптического гомеостаза получила очередное морфологическое подтверждение. При изучении срезов мозга мышей ученым удалось реконструировать 6920 синапсов, находящихся в зонах коры, и измерить их размеры. Было определено, что в период бодрствования размеры синапсов увеличиваются, тогда как последующий сон сопровождается их уменьшением на 20%.

И, наконец, в крови больных нарколепсией недавно обнаружен клон Т-лимфоцитов, характерный только для этого заболевания, что предоставляет новые возможности для его диагностики и, вероятно, лечения.

Открывает выпуск статья О.И. Лямина (Москва), в которой рассматривается проблема эволюции сна в процессе филогенеза. Это позволяет обсуждать один из важнейших вопросов сомнологии – в чем заключается необходимость деления сна на две отдельные фазы. Далее в обзорных материалах М.Г. Полуэктова и С.Л. Центерадзе (Москва) и И.В. Пудикова (Москва) представлены современные воззрения на такие важные с клинической точки зрения расстройства сна, как инсомния и синдром смены часовых поясов. В первом поднимается тема коморбидности – тесной связи инсомнии с некоторыми заболеваниями. Во втором приводятся важные с практической точки зрения рекомендации по преодолению десинхроноза, связанного с перелетами.

Возможности применения препаратов витамина D для лечения различных нарушений сна рассматриваются в обзорной статье И.С. Фильченко и соавт. (Санкт-Петербург).

Продолжается успешная адаптация опыта зарубежных специалистов к отечественным условиям. В этом выпуске представлены уже вторые клинические рекомендации Российского общества сомнологов, посвященные проблеме диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых (Р.В. Бузунов и соавт., Москва). В разделе «Медицина сна» размещены материалы, раскрывающие роль нарушений сна в развитии различных форм патологии – от артериальной гипертензии (Л.С. Коростовцева и соавт., Санкт-Петербург) до головной боли (М.И. Корешкина и соавт., Санкт-Петербург) и патологии плаценты (Т.Л. Боташева и соавт., Ростовна-Дону). В статье А.Д. Пальмана (Москва) анализируется влияние кратковременных нарушений сна на деятельность внутренних органов и обсуждаются вопросы коррекции этих расстройств.

В заключительной части выпуска опубликованы перевод статьи открывателя мелатонина Аарона Лернера (А.Б. Касумян и М.Г. Полуэктов, Москва) очерк к юбилею профессора Е.В. Вербницкого (В.М. Ковальзон, Москва). *



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени И.М. СЕЧЕНОВА (Сеченовский Университет)

Телефон call-центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) +7 (495) 622-98-28

ОТДЕЛЕНИЕ МЕДИЦИНЫ СНА Университетской клинической больницы № 3 на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова



В отделении проводится КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ПРИЕМ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА:

- инсомнией;
- храпом и апноэ сна;
- гиперсомнией;
- расстройствами движений во сне;
- снохождением, ночными страхами и другими формами парасомний;
- нарушениями сна детей;
- расстройством цикла «сон-бодрствование»



Осуществляется НОЧНОЕ ПОЛИСОМНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (полисомнография) – регистрация жизненных показателей во время сна, позволяющая выявить причину его нарушений



В отделении производится подбор аппаратов СИПАП-терапии и контроль эффективности их применения

При гиперсомниях проводится МНОЖЕСТВЕННЫЙ ТЕСТ ЛАТЕНТНОСТИ СНА (МТЛС)

Используются нелекарственные техники когнитивно-поведенческой терапии ИНСОМНИЙ

Реклама

**Заведует отделением доцент, кандидат медицинских наук,
врач высшей категории Полуэктов Михаил Гурьевич**

**Дополнительная информация:
<http://medsna.ru>; тел. (499) 248-69-68**



Институт проблем
экологии и эволюции
имени А.Н. Северцова
Российской академии
наук, Москва

Калифорнийский
университет,
Лос-Анджелес

Эволюция сна от простых форм до млекопитающих

О.И. Лямин

Адрес для переписки: Олег Ирикович Лямин, oilyamin@yahoo.com

Сон и бодрствование – два состояния всех живых организмов от простых форм с децентрализованной нервной системой до высших млекопитающих со сложно устроенным головным мозгом. У всех животных состояние сна характеризуется похожими поведенческими, нейронными, молекулярными и физиологическими признаками. У низших позвоночных есть стадия сна, которая по многим параметрам напоминает медленноволновый сон млекопитающих. В то же время две дифференцированные стадии сна – медленноволновый сон и парадоксальный (или быстрый, или фаза быстрого сна) сон – есть только у птиц и млекопитающих. У птиц, а также у примитивных однопроходных и сумчатых млекопитающих медленноволновый сон и парадоксальный сон в целом менее дифференцированы, чем у плацентарных млекопитающих. У морских млекопитающих (китообразных и ластоногих семейства ушастых тюленей) медленноволновый сон может развиваться только в одном полушарии мозга (однополушарный сон). Эпизоды с выраженной межполушарной асимметрией электроэнцефалограммы, имеющие определенное сходство с однополушарным сном, есть и у некоторых птиц. Предполагается, что однополушарный сон позволяет сохранять двигательную активность и поддерживать бдительность во время сна. Исследования последних лет продемонстрировали решающую роль экологических и эволюционных факторов в формировании фенотипа и продолжительности сна у животных.

Ключевые слова: сон, парадоксальный сон, медленноволновый сон, однополушарный сон, рептилии, птицы, млекопитающие, эволюция, экологические факторы

гическими характеристиками млекопитающих и птиц, а также с условиями сна до сих пор были не очень успешными [1–6]. Во многом это определяется тем, что данные о продолжительности сна и его стадий получены в основном в лабораторных условиях. Они не учитывают все многообразие внешних факторов, влияющих на сон животных в природе. Корреляционные отношения не всегда указывают и на причинно-следственные связи. Приходится признать, что функция и биологическая роль сна до конца не понятны. Задача этого обзора – обобщить результаты наиболее интересных сравнительно-физиологических исследований сна, выполненных в последние два десятилетия. Дополнительная информация может быть найдена в оригинальных работах и других обзорах, ссылки на которые находятся в списке цитируемой литературы.

Сон у беспозвоночных

На сегодняшний день состояние поведенческого сна изучено у нескольких десятков видов беспозвоночных [7–9]. У всех исследованных видов поведенческий сон имеет такие же признаки, как у млекопитающих и птиц, включая неподвижность, типичную позу, сниженную реакцию на раздражители. Продолжительность сна увеличивается после навязанной двигательной активности

У млекопитающих и птиц сон состоит из двух стадий – медленноволнового сна (МС) и парадоксального сна (ПС) (или быстрого сна, или стадии быстрых движений глаз). Разные виды млекопитающих проводят во сне от двух до 20 часов в сутки, а птицы – от пяти до 17 часов. Попытки установить корреляции параметров сна с анатомо-физиоло-



(признак гомеостатической регуляции). Препараты с седативным эффектом удлиняют время сна, а стимуляторы, наоборот, сокращают. Как и у млекопитающих, наибольшее количество сна у беспозвоночных отмечается на ранних этапах развития и постепенно снижается с возрастом [8–13]. Формальные поведенческие характеристики сна наблюдаются даже у медуз – простых форм с децентрализованной нервной системой, которые существуют на Земле уже более 600 млн лет [14]. Следовательно, основные признаки поведенческого сна у животных сформировались в эволюции еще до появления централизованной нервной системы.

У нескольких видов беспозвоночных были зарегистрированы также электрофизиологические признаки сна. Например, снижение двигательной активности и рост порогов пробуждения у фруктовой мушки происходили параллельно уменьшению амплитуды электрической активности (локальные потенциалы в диапазоне 11–40 Гц) грибовидного тела и замедлению уровня метаболизма. Депривация сна приводила к отдалению – снижению амплитуды электрической активности головного мозга и росту порогов пробуждения [15–17]. У речного рака развитие поведенческого сна происходило, наоборот, параллельно с ростом амплитуды электрической активности (в диапазоне 8–9 Гц) головного мозга [18]. По формальным признакам это состояние напоминает МС у млекопитающих, поскольку в обоих случаях есть признаки увеличения когерентности электрических потенциалов мозга. У пчелы спонтанная активность зрительных интернейронов мозга днем в период активности была выше, чем в период покоя в ночное время. Более того, если в дневное время эти нейроны реагировали на каждое предъявление зрительного стимула, то в ночное время были периоды, когда реакция на стимулы отсутствовала [19].

Состояние сна у беспозвоночных – не однородный процесс. В этом тоже есть сходство со сном млекопитающих и птиц. Например, у пчелы в течение всего ночного периода покоя тонус шейных мышц изменяется циклически, временами практически достигая нуля [10]. У дрозофилы величина порогов пробуждения зависит от длительности эпизода сна [16].

В литературе встречаются упоминания о стереотипных движениях глаз у находящихся в состоянии поведенческого сна каракатиц [20], а также подергивании антенн и конечностей у пчел [21] и муравьев [22]. Во всех работах обращается внимание на некоторое сходство этих движений со вздрагиваниями у млекопитающих в ПС. Однако подобное поведение у беспозвоночных никогда детально не анализировалось.

Таким образом, по поведенческим и некоторым физиологическим критериям состояние сна есть у всех исследованных беспозвоночных, включая организмы с децентрализованной нервной системой. По формальным признакам это состояние имеет сходство с МС млекопитающих и птиц.

Сон у рыб

Эпизоды неподвижности определенной длительности (поведенческий сон) у рыб характеризуются ухудшением способности реагировать на внешние раздражители. Поведенческий сон рыб имеет признаки гомеостатической и циркадианной регуляции. Его суммарная длительность увеличивается под действием мелатонина и диепама и уменьшается под действием гипокретина. Наибольшая общая продолжительность эпизодов сна у рыб наблюдается на ранних этапах постнатального развития и постепенно снижается с возрастом [23–25].

Длительность поведенческого сна у рыб варьируется в большом диапазоне. Например, у обитающих в пещерных водоемах мексиканских рыбок (*Astyanax mexicanus*) на поведенческий сон приходит-

ся в пять раз меньше времени, чем у рыб того же вида, живущих в реках [26]. Меньшая продолжительность сна у рыб пещерных популяций определяется большим числом гипокретинсодержащих нейронов в гипоталамусе. Торможение активности нейронов приводит к увеличению времени сна [27]. Разрушение рецепторов боковой линии, наоборот, повышает продолжительность сна у пещерных форм до уровня речных рыбок, что указывает на важную роль сенсорной информации в регуляции количества сна [8]. Результаты этих исследований раскрывают молекулярно-генетические и нейронные механизмы регуляции продолжительности сна, а также консервативность нейрохимических систем мозга, регулирующих фенотип сна у разных животных. Эволюция сна пещерной формы мексиканской рыбки, которая происходила в течение примерно 2–3 млн лет, – прекрасный пример влияния экологических факторов (дефицит корма, обитание в темноте) на продолжительность сна и его суточную динамику.

Данные об электрофизиологических аспектах сна у рыб противоречивы. Медленные волны и острые спайки были зафиксированы во время поведенческого сна у сома [28]. В других работах однонаправленных изменений электрической активности не регистрировалось [7]. В одном из первых исследований сна у рыб были описаны стереотипные движения глаз и сделано предположение о наличии у них ПС [29]. Однако позже эти результаты не подтвердились [28, 30]. Анатомические и молекулярные исследования показали большое сходство в организации активирующих (холинергической, моноаминергической, гипокретиновой) и сомногенных (мелатониновой) систем мозга у рыб и позвоночных [24, 31].

Сон у амфибий

Исследований сна у амфибий крайне мало. У одних видов признаков поведенческого сна обна-

СОННОЛОГИЯ



ружено не было. У других такие признаки были, но не было электрофизиологических коррелятов. Наконец, поведенческие признаки сна параллельно с характерными волнами-спайками в ЭЭГ были описаны у жабы и лягушки [7, 28, 32]. Имеющиеся данные скорее указывают на наличие поведенческого сна у амфибий, тогда как данных об электрофизиологических коррелятах недостаточно.

Сон у рептилий

Высокоамплитудные спайки на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), напоминающие медленные волны у млекопитающих, были зарегистрированы на фоне поведенческого сна у многих видов пресмыкающихся, включая каймана, игуану, черепаху и змею [7, 32]. Фармакологические исследования продемонстрировали, что реакция ЭЭГ-спайков у рептилий на сомногенные препараты такая же, как и гиппокампальных спайков (аналогов корковой медленно-волновой ЭЭГ) у кошки. Частота ЭЭГ-спайков у рептилий также увеличивалась после навязанного бодрствования [33].

Признаки ПС у рептилий в ранних исследованиях отмечались редко. Одним из аргументов в пользу отсутствия этой стадии сна у рептилий было и наше исследование динамики разряда изолированных нейронов в цикле «сон – бодрствование» у черепах. Нам не удалось обнаружить признаки повторяющейся активации нейронов ретикулярной формации – ключевого признака ПС у млекопитающих – у черепах во время периодов естественного сна [34]. Тем не менее как минимум у двух видов черепах сон был разделен на две стадии – МС и ПС [35, 36]. Недавно у двух видов ящериц были зарегистрированы повторяющиеся движения глаз во время поведенческого сна. Эпизоды наблюдались с интервалом 80 секунд и сопровождалась снижением амплитуды ЭЭГ-спайков. Флуоксетин (ингибитор обратного транспорта серотонина, укорачивает время

ПС у млекопитающих) уменьшал амплитуду ЭЭГ-спайков [37, 38]. По мнению авторов, такие эпизоды имеют признаки ПС млекопитающих. Природа регулярного чередования двух стадий сна с подобным коротким периодом не понятна и не имеет аналогов у млекопитающих и птиц.

Таким образом, у рептилий, по всей видимости, есть стадия сна, напоминающая по параметрам МС млекопитающих. Убедительных данных о существовании у рептилий ПС нет. Рептилии дали начало общему предку млекопитающих и птиц. Если ПС у рептилий отсутствует, значит, он появился в эволюции этих двух групп независимо.

Сон у птиц

Электрофизиологическим методом сон изучен примерно у 30 видов класса птиц, большинство из которых принадлежат к надотряду новонёбных (*Neognathae*), и лишь два вида (африканский страус и тинаму) относятся ко второму надотряду – бескилевых, или древненёбных (*Palaeognathae*). Новонёбные насчитывают более 10 тыс. видов современных птиц, а бескилевые, или древненёбные, – базовая группа, включающая всего 60 видов современных птиц. Их предки отделились от основной ветви, давшей начало новонёбным птицам, примерно 110 млн лет назад [39].

Только у птиц и млекопитающих сон состоит из двух подстадий – МС и ПС. Главный признак МС у птиц – характерные медленные колебания в ЭЭГ в диапазоне 1–4 Гц. Другие ритмы (например, сонные веретена) у птиц обычно не выделяются. У большинства исследованных видов медленные волны в ЭЭГ развиваются в двух полушариях синхронно (билатерально-симметричный МС). Как минимум у семи видов в МС были зарегистрированы эпизоды межполушарной асимметрии ЭЭГ, или однополушарный сон. В то же время длительность этих эпизодов, как правило, состав-

ляет несколько секунд [3, 40–44] и только у некоторых видов более одной минуты [43, 45]. Эпизоды межполушарной асимметрии ЭЭГ у птиц часто сочетаются с асимметричным состоянием глаз. Например, утки, которые спят на краю группы, проводят больше времени с одним открытым глазом по сравнению с птицами, которые спят в центре группы в окружении других особей. При этом глаз, который направлен от центра группы, находится в открытом состоянии больше времени, чем глаз, обращенный на других птиц. Асимметричное состояние глаз коррелирует с эпизодами межполушарной асимметрии ЭЭГ: в полушарии, противоположном закрытому глазу, медленные волны ЭЭГ имели более высокую амплитуду, чем в полушарии, противоположном открытому глазу [44]. Фрегаты во время полетов над океаном на кормовые поля спят в воздухе, планируя по спирали. Вместе с тем полушарие мозга, противоположное направлению вращения, больше времени находится в состоянии бодрствования или низкоамплитудного МС. Косвенно это говорит о том, что во время сна птицы открывают глаз, который направлен в сторону вращения [45]. Поэтому функция МС с межполушарной асимметрией ЭЭГ у птиц состоит, по-видимому, в обработке информации, поступающей от открытого в сторону опасности глаза, и, следовательно, в поддержании бдительности во время сна [40–43]. Считается, что основные признаки ПС млекопитающих (быстрые движения глаз, мышечные вздрагивания, торможение скелетной мускулатуры) есть и у птиц. Однако у большинства видов птиц ПС не сопровождается заметным снижением мышечного тонуса по сравнению с МС. У всех исследованных видов птиц, кроме африканского страуса, эпизоды ПС длятся всего лишь несколько секунд [3, 40–42]. Применяя традиционные полиграфические критерии, сложно точно определить границы таких эпизодов ПС.



Сон африканского страуса отличается от сна всех исследованных птиц [46], включая еще одного представителя древнеёбных птиц – тинаму [47]. У взрослых страусов эпизоды ПС могут достигать пяти минут, более чем в десять раз превышая максимальную продолжительность эпизода ПС у других птиц. При этом на ПС у страусов приходится в среднем 24% от времени ночного периода, или 26% от общего времени сна, то есть значительно больше, чем у других птиц [3]. Интересно, что характерные для ПС вздрагивания глаз и головы регистрируются на фоне как низкоамплитудной, так и высокоамплитудной ЭЭГ. Подобные особенности сна у страуса послужили основанием для гипотезы о том, что его недифференцированный сон является предшественником «эволюционно более молодого» ПС млекопитающих и птиц, который сопровождается активацией коры переднего мозга. Поэтому, возможно, ПС сформировался в эволюции птиц и млекопитающих независимо [46]. Однако отсутствие такой же недифференцированной стадии сна у тинаму и короткие эпизоды их ПС (как у всех новонёбных птиц) ставят эту гипотезу под сомнение.

Большинство нейронов в ретикулярной формации ствола мозга млекопитающих разряжаются с наибольшей частотой во время бодрствования и ПС, снижая частоту разряда в МС. Другими словами, активация подкорковых структур мозга млекопитающих – один из важнейших признаков ПС. Нами была исследована особенность импульсной активности нейронов ствола мозга во время цикла «сон – бодрствование» у домашних кур. Оказалось, что большинство таких нейронов разряжались с наибольшей частотой во время эпизодов ПС. Периоды разряда нейронов не всегда точно соответствовали другим признакам ПС [48]. В наибольшей степени учащение частоты разряда совпадало с быстрыми движениями глаз и в наименьшей – с из-

менением мышечного тонуса. Поэтому в этом случае правильнее использовать название «сон с быстрыми движениями глаз», так как именно этот параметр является определяющим для этого состояния у птиц. Некоторые эпизоды быстрых движений глаз у кур регистрировались на фоне медленных волн в ЭЭГ, то есть без активации переднего мозга (рис. 1). Это означает, что даже у кур – типичных представителей новонёбных ПС менее дифференцирован, чем у наземных млекопитающих. Таким образом, сложившееся представление о том, что суммарная длительность ПС/сна с быстрыми движениями глаз у птиц меньше, чем у млекопитающих, возможно, ошибочно, если в дополнение к полиграфическим критериям применять параметр активации нейронов ретикулярной формации.

Многие птицы совершают сезонные миграции, а также полеты на кормовые поля, причем они находятся в воздухе несколько дней или даже недель. Птицы могут спать в полете, но общая продолжительность сна при этом, скорее всего, значительно меньше таковой на земле. Например, у фрегатов общее время сна в полете составляет менее 7% от продолжительности сна в гнездах [45]. Это один из примеров адап-

тивного сокращения продолжительности сна в ситуации, когда сон препятствует реализации более важной стратегии поведения, а именно кормлению и обеспечению безопасности. В других случаях птицы сокращают количество сна в период спаривания. В результате самцы, которые спят меньше, спариваются с большим числом самок. Судя по частоте встречаемости птиц и их выживаемости, сокращение продолжительности сна в период размножения не имеет последствий для их физиологического состояния и здоровья [49].

Сон у млекопитающих

На Земле обитает примерно 3,5 тыс. видов млекопитающих, включая представителей плацентарных, сумчатых и однопроходных. Сон исследован более чем у 100 видов. Существование МС у однопроходных (ехидны, утконоса) не вызывает сомнений. В то же время ситуация с ПС у этих животных не понятна. Одни считают, что ПС у ехидны нет [50]. Другие придерживаются мнения, что ПС у ехидны есть [51]. Третьи, основываясь на особенностях разряда нейронов в стволе мозга, предполагают, что у ехидны есть недифференцированная стадия сна, сочетающая признаки МС и ПС плацентарных млекопита-

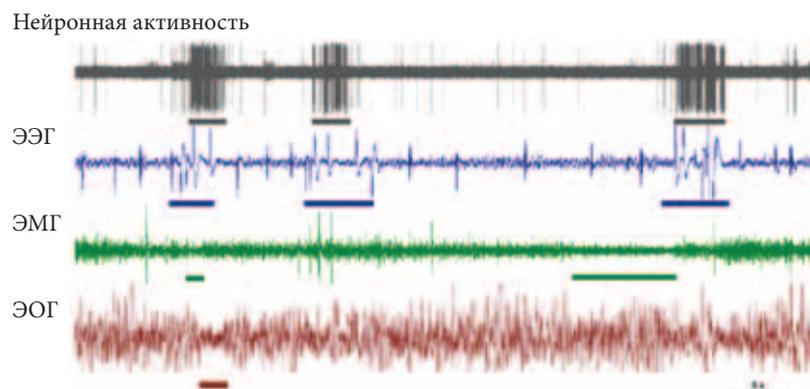


Рис. 1. Электрофизиологические признаки сна у домашней курицы: электроэнцефалограмма (ЭЭГ), электромиограмма (ЭМГ) шейной мускулатуры, электроокулограмма (ЭОГ), а также импульсная активность нейрона в ретикулярной формации покрывки мозга. Линиями обозначены признаки, которые используются для выделения ПС. Регулярные потенциалы в ЭОГ – движения третьего века, которые присутствуют у многих видов птиц во время МС

СОМНОЛОГИЯ



ющих [52]. Интересно, что у утконоса мышечные вздрагивания и подергивания регистрируются одновременно с высоковольтной ЭЭГ. На основании этих данных была выделена стадия спокойного сна (гомологичная МС наземных млекопитающих) и стадия, которая сочетает признаки дифференцированного МС и ПС плацентарных [52, 53]. Очевидные признаки недифференцированного ПС есть и у сумчатых млекопитающих. Например, у опоссума характерные для ПС быстрые движения глаз и мышечные вздрагивания фиксируются на фоне не только активированного паттерна в ЭЭГ, но и низкоамплитудных медленных волн [54]. Таким образом, сон (в первую очередь ПС) у эволюционно «примитивных» млекопитающих (однопроходных, сумчатых) имеет признаки недифференцированности, как и у африканского страуса.

Все наземные млекопитающие во время сна неподвижны, глаза при этом закрыты, а дыхание регулярно. Медленные волны в ЭЭГ двух полушарий коры мозга развиваются одновременно. ПС обнаружен у всех наземных млекопитающих. Обычно он развивается после МС. Избирательная депривация ПС приводит к увеличению числа попыток заснуть ПС, то есть предполагается, что продолжительность ПС регулируется гомеостатическим образом. Депривация ПС сопровождается нарушением когнитивных функций, может иметь последствия для здоровья и даже приводить к смерти [55].

Среди млекопитающих наибольшее количество ПС регистрируется у однопроходных и сумчатых,

то есть у животных с наиболее примитивно устроенным мозгом. В целом продолжительность ПС больше у незрелорождающихся видов, что говорит о его возможной роли в развитии мозга. Кроме того, существует положительная корреляция между количеством ПС у млекопитающих и степенью их защищенности во время сна [3–6]. Безусловно, нужно учитывать, что наши представления о сне животных сложились в первую очередь по результатам исследований, выполненных в лабораторных условиях. В природе животные не спят каждый день в одно и то же время, в том числе и ПС [56, 57]. Кроме того, снижение продолжительности ПС – не единственный способ сокращения времени пребывания в наиболее глубокой (судя по порогам пробуждения) стадии сна. Другой способ – изменение циркадной организации паттерна сна и смещение активности на время, когда степень опасности ниже [58].

Сон морских млекопитающих отличается от сна наземных млекопитающих по некоторым признакам, включая те, что считаются ключевыми для определения самого состояния сна. Особенности сна водных млекопитающих – прекрасный пример, в какой степени сон животных зависит от условий их обитания. Предки современных водных млекопитающих должны были «решить» несколько важных проблем, обусловленных условиями сна в воде. Во-первых, в воде невозможна длительная неподвижность. Животным нужно регулярно всплывать к поверхности воды для дыхания или поддержи-

вать голову (ноздри) над водой. Во-вторых, в воде нет убежищ для сна, а всплытие к поверхности делает животных максимально уязвимыми для хищников (костяк, акул). Значит, во время сна животные должны постоянно поддерживать высокий уровень бдительности. В-третьих, теплопроводность воды в десятки раз выше теплопроводности воздуха. Важнейшие особенности сна китообразных – однополушарный МС и способность спать во время движения, закрывая только один глаз [59–62]. Считается, что именно однополушарный сон (будучи при этом и однополушарным бодрствованием) позволяет китообразным сочетать сон и движение, обеспечивая возможность всплытия к поверхности воды для дыхания без пробуждения. Движение также способствует мышечному термогенезу, препятствуя переохлаждению в холодной воде. Вторая функция однополушарного сна у китообразных состоит в визуальном контроле за состоянием окружающей среды с помощью одного открытого во время сна глаза. Это снижает риск неожиданного нападения хищников и помогает координировать движение с другими особями в группе (например, матерей с детенышами [60–63]). Причины отсутствия ПС у китообразных (во всяком случае в том виде, в каком он регистрируется у наземных млекопитающих) не понятны [61, 62]. В то же время у китообразных есть элементы поведения (в частности, вздрагивания во время МС), которые напоминают поведенческие признаки ПС у наземных млекопита-

На лежбище



Поза сна на суше



Поза сна в воде



Рис. 2. Особенности сна северного морского котика: позы сна на суше и в воде (фото С. Артемьевой и С. Корневой)



ющих. Не исключено, что ПС у дельфинов и китов может протекать в модифицированной форме (например, в виде коротких эпизодов длительностью всего в несколько секунд), что затрудняет его идентификацию. Даже в этом случае продолжительность ПС у китообразных была бы значительно меньше, чем у наземных млекопитающих и птиц. Считается, что ПС выполняет витальную (жизнеподдерживающую) функцию. В чем бы эта функция ни состояла, она оказывается менее важной для китообразных по сравнению с теми рисками, которые возникают при развитии длинных эпизодов ПС.

Ластоногие – группа полуводных животных (отряд хищных), которые могут спать и на суше, и в воде. Сон ластоногих сочетает признаки сна наземных млекопитающих и китообразных. Один из типичных представителей ластоногих, в частности семейства ушастых тюленей, и одна из моделей для изучения механизмов сна у млекопитающих – северный морской котик. Морские котики обитают преимущественно в умеренной и субтропической климатических зонах. Во время летнего периода они проводят большую часть времени на суше, где размножаются и линяют. В зимний период котики мигрируют на расстояние до 2000 км и не выходят на сушу до десяти месяцев. В воде они спят на поверхности в характерной позе, поддерживая голову над водой и совершая гребковые движения одним передним ластом (рис. 2). Такая поза позволяет снизить потери тепла (через находящиеся в воздухе ласты) и обеспечивает регулярное дыхание. Во время сна в воде котики, как и китообразные, закрывают на продолжительное время только один глаз, тогда как второй направлен в сторону воды, что повышает вероятность обнаружения хищников [63–65].

Наши исследования показали, что переход от наземного к водному образу жизни сопровождается у котиков «переключением» с «ти-

пичного наземного» (билатерально-симметричный МС, неподвижность, ПС) на характерный для китообразных «водный» тип сна (однополушарный сон, сохранение двигательной активности, прерывистый тип дыхания, отсутствие ПС) (рис. 3 и 4) [65, 66]. Способность котиков естественным образом фактически полностью исключить ПС из жизни на как минимум одну-две недели без каких бы то ни было очевидных последствий представляет большой интерес для понимания функции и биологической роли ПС. Исчезновение ПС при переходе от сна на суше ко сну в воде говорит о важности экологических факторов в регуляции ПС у этого вида. При этом исчезновение ПС происходит в условиях, когда животным необходимо поддерживать высокий уровень двигательной активности и бдительности. Находясь в воде две недели, морские котики накапливают огромный дефицит ПС в количестве 15–20 часов. После возвращения на сушу у них не наблюдается значимого превышения ПС над контрольными значениями на суше. Полученные данные ставят под сомнение представления о гомеостатической регуляции ПС. В то же время они хорошо согласуются с ранее высказанной гипотезой, что ПС необходим для смягчения возможных негативных последствий глубокого билатерально-симметричного МС (например, снижения температуры мозга [67]). Это могло бы объяснить не только сокращение ПС в воде у котиков (параллельно с исчезновением билатерально-симметричного МС), но и отсутствие ПС у дельфинов (у которых высокоамплитудный билатерально-симметричный МС не регистрируется). Особенности сна морских млекопитающих необходимо каким-то образом согласовать с представлением о роли ПС в поддержании когнитивных функций, или следует признать, что эта стадия сна выполняет различные функции у разных видов и групп.

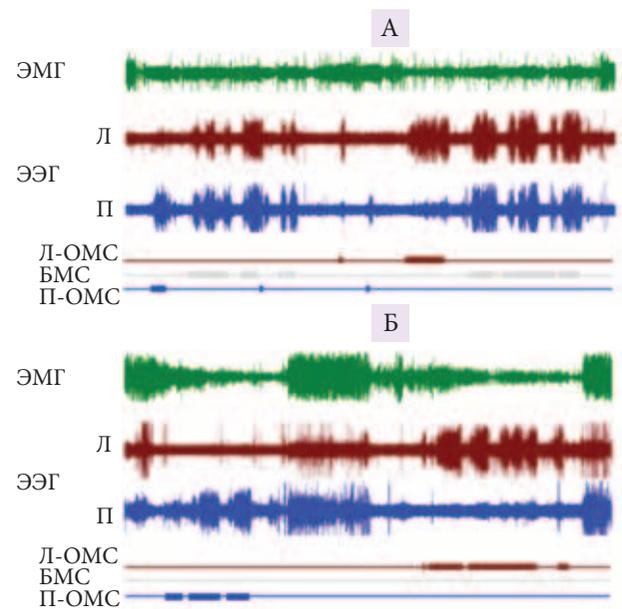


Рис. 3. Развитие медленноволнового сна у морского котика во время сна на суше (А) и в воде (Б): электроэнцефалограмма (ЭЭГ) в левом (Л) и правом (П) полушариях и электромиограмма (ЭМГ) шейных мышц. Диаграммы под полиграммами обозначают эпизоды однополушарного сна в левом и правом полушариях (Л-ОМС и П-ОМС) и эпизоды билатерально-симметричного МС (БМС). Эпизоды ПС не обозначены

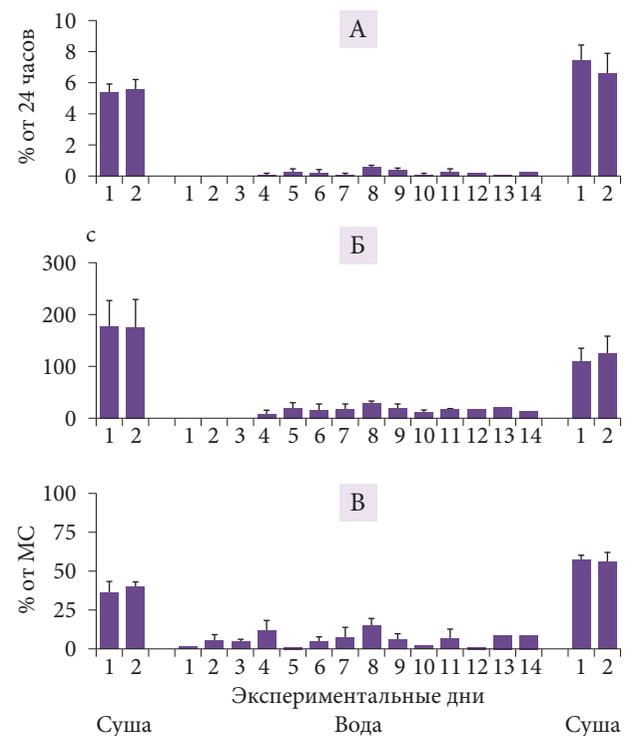


Рис. 4. Суммарная длительность ПС (А), длительность эпизодов ПС (Б), а также пропорция билатерально-симметричного МС (В) у котиков на суше, в воде, а также после возвращения на сушу (средние значения)



Отсутствие/резкое сокращение ПС у дельфинов и морских котиков вовсе не означает, что ПС несовместим с водным образом жизни, а однополушарный МС на фоне постоянной двигательной активности – единственная возможность для млекопитающих спать в водной среде. Существует и другой паттерн (стратегия) сна, который сформировался в эволюции у настоящих тюленей. Большинство настоящих тюленей, а также моржи обитают в холодных водах субполярных и полярных районов вдоль кромки льдов или в замерзающих озерах и внутренних морях в условиях ограниченного доступа к открытой воде. Задерживая дыхание, тюлени могут спать под водой на глубине [68]. Подобный паттерн сна не требует поддержания двигательной активности. Поэтому МС у тюленей билатерально-симметричный, как у неподвижно спящих наземных млекопитающих. Сохранение тепла у тюленей достигается посредством толстого подкожного жирового слоя. Эффективная защита от переохлаждения не препятствует развитию ПС. При этом они должны пробуждаться для движения при всплытии к поверхности воды [63]. Таким образом, имеющиеся данные об особенностях сна водных млекопитающих указывают на важность экологичес-

ких факторов в формировании паттерна сна. Необходимость всплывать к поверхности воды для дыхания, постоянно контролировать окружающую среду и осуществлять эффективную терморегуляцию – основные факторы, определившие формирование структуры сна у современных водных млекопитающих [61–66]. Однополушарный МС – одна из главных особенностей сна китообразных и ушастых тюленей сформировалась в эволюции этих групп независимо в условиях действия одних и тех же экологических факторов. Чрезвычайно интересно, что однополушарный МС у морских млекопитающих и птиц фенотипически похож, несмотря на различия в анатомической организации их переднего мозга. Не исключено, что в будущем такая форма сна обнаружится и у других представителей животного мира, для которых условия сна требуют поддержания высокого уровня бдительности или сохранения двигательной активности во время сна.

Заключение

Наиболее интересные и значимые результаты в нейробиологии сна (сомнологии) последних 20 лет были получены при изучении сна у простых организмов, а также при исследовании сна животных в природе. Оказалось, что сон – универсальное состояние всех животных, от простых форм с де-

централизованной нервной системой до высших млекопитающих со сложно устроенным головным мозгом. У всех животных состояние сна характеризуется удивительно похожими поведенческими, нейронными, молекулярными и физиологическими признаками. В то же время две дифференцированные стадии сна – МС и ПС (или быстрый сон) существуют только у млекопитающих и птиц. Поэтому сравнительные исследования сна у млекопитающих и птиц особенно важны для осмысления эволюции сна и механизмов его регуляции. Для понимания природы и функции (функций) сна и его стадий важно изучать сон животных в условиях, предельно приближенных к естественным, и в дикой природе. При этом необходимо учитывать влияние на поведение и сон максимально возможного числа внешних факторов, динамику их изменений и особенности биологического цикла данного вида животных. *

Исследования сна птиц поддержаны грантом Российского фонда фундаментальных исследований (18-04-01252).

Исследования сна морских млекопитающих поддержаны грантами Национального научного фонда США, Национального института здоровья США, Российского фонда фундаментальных исследований и ООО «Утришский дельфинарий» (Россия).

Литература

1. Siegel J.M. Clues to the function of mammalian sleep // Nature. 2005. Vol. 437. № 7063. P. 1264–1271.
2. Siegel J.M. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity // Nat. Rev. Neurosci. 2009. Vol. 10. № 10. P. 747–753.
3. Roth T.C. 2nd, Lesku J.A., Amlaner C.J., Lima S.L. A phylogenetic analysis of the correlates of sleep in birds // J. Sleep Res. 2006. Vol. 15. № 4. P. 395–402.
4. Lesku J.A., Roth T.C., Amlaner C.J., Lima S.L. A phylogenetic analysis of sleep architecture in mammals: the integration of anatomy, physiology and ecology // Am. Nat. 2006. Vol. 168. № 4. P. 441–453.
5. Capellini I., Barton R.A., McNamara P. et al. Phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep // Evolution. 2008. Vol. 62. № 7. P. 1764–1776.
6. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. М.: БИНОМ, 2011.
7. Harste K.M. The phylogeny of sleep // Handb. Clin. Neurol. 2011. Vol. 98. P. 97–109.
8. Keene A.C., Duboue E.R. The origins and evolution of sleep // J. Exp. Biol. 2018. Vol. 221. Pt. 11. ID jeb159533.
9. Helfrich-Förster C. Sleep in insects // Ann. Rev. Entomol. 2018. Vol. 63. P. 69–86.
10. Kaiser W. Busy bees need rest, too. Behavioural and electromyographical sleep signs in honey bees // J. Comp. Physiol. A. 1988. Vol. 163. № 5. P. 565–584.
11. Shaw P.J., Cirelli C., Greenspan R.J., Tononi G. Correlates of sleep and waking in *Drosophila melanogaster* // Science. 2000. Vol. 287. № 5459. P. 1834–1837.
12. Iwanir S., Tramm N., Nagy S. et al. The microarchitecture of *C. elegans* behavior during lethargus: homeostatic bout dynamics, a typical body posture, and regulation by a central neuron // Sleep. 2013. Vol. 36. № 3. P. 385–395.



13. *Artiushin G., Sehgal A.* The *Drosophila* circuitry of sleep-wake regulation // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. Vol. 44. P. 243–250.
14. *Nath R.D., Bedbrook C.N., Abrams M.J. et al.* The jellyfish *Cassiopea* exhibits a sleep-like state // *Curr. Biol.* 2017. Vol. 27. № 19. P. 2984–2990.
15. *Nitz D.A., van Swinderen B., Tononi G., Greenspan R.J.* Electrophysiological correlates of rest and activity in *Drosophila melanogaster* // *Curr. Biol.* 2002. Vol. 12. № 22. P. 1934–1940.
16. *Van Alphen B., Yap M.H., Kirszenblat L. et al.* A dynamic deep sleep stage in *Drosophila* // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. № 16. P. 6917–6927.
17. *Stahl B.A., Slocumb M.E., Chaitin H. et al.* Sleep-dependent modulation of metabolic rate in *Drosophila* // *Sleep.* 2017. Vol. 40. № 8. ID zsx084.
18. *Ramón F., Hernández-Falcón J., Nguyen B., Bullock T.H.* Slow wave sleep in crayfish // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101. № 32. P. 11857–11861.
19. *Kaiser W., Steiner-Kaiser J.* Neuronal correlates of sleep and wakefulness in a diurnal insect // *Nature.* 1983. Vol. 301. № 5902. P. 707–709.
20. *Corner M.A.* Call it sleep – what animals without backbones can tell us about the phylogeny of intrinsically generated neuromotor rhythms during early development // *Neurosci. Bull.* 2013. Vol. 29. № 3. P. 373–380.
21. *Eban-Rothschild A.D., Bloch G.* Differences in the sleep architecture of forager and young honeybees (*Apis mellifera*) // *J. Exp. Biol.* 2008. Vol. 211. Pt. 15. P. 2408–2416.
22. *Cassill D.L., Brown S., Swick D., Yanev G.* Polyphasic wake/sleep episodes in the Fire ant, *Solenopsis invicta* // *J. Insect. Behav.* 2009. Vol. 22. № 4. P. 313–323.
23. *Tobler I., Borbély A.A.* Effect of rest deprivation on motor activity of fish // *J. Comp. Physiol. A.* 1985. Vol. 157. № 6. P. 817–822.
24. *Zhdanova I.V., Wang S.Y., Leclair O.U., Danilova N.P.* Melatonin promotes sleep-like state in zebrafish // *Brain Res.* 2001. Vol. 903. № 1–2. P. 263–268.
25. *Sorribes A., Thornersteinsson H., Arnardóttir H. et al.* The ontogeny of sleep-wake cycles in zebrafish: a comparison to humans // *Front. Neural. Circuits.* 2013. Vol. 7. ID 178.
26. *Duboué E.R., Keene A.C., Borowsky R.L.* Evolutionary convergence on sleep loss in cavefish populations // *Curr. Biol.* 2011. Vol. 21. № 8. P. 671–676.
27. *Jaggard J.B., Stahl B.A., Lloyd E. et al.* Hypocretin underlies the evolution of sleep loss in the Mexican cavefish // *Elife.* 2018. Vol. 7. ID e32637.
28. *Карманова И.Г.* Эволюция сна. Л.: Наука, 1977.
29. *Tauber E.S., Weitzman E.D.* Eye movements during behavioral inactivity in certain Bermuda reef fish // *Comm. Behav. Biol. A.* 1969. Vol. 3. P. 131–135.
30. *Árnason B.B., Þorsteinsson H., Karlsson K.Æ.* Absence of rapid eye movements during sleep in adult zebrafish // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 291. P. 189–194.
31. *Oikonomou G., Prober D.A.* Attacking sleep from a new angle: contributions from zebrafish // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. Vol. 44. P. 80–88.
32. *Libourel P.A., Herrel A.* Sleep in amphibians and reptiles: a review and a preliminary analysis of evolutionary patterns // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2016. Vol. 91. № 3. P. 833–866.
33. *Hartse K.M., Rechtschaffen A.* The effect of amphetamine, nembutal, alpha-methyl-tyrosine, and parachlorophenylalanine on the sleep-related spike activity of the tortoise, *Geochelone carbonaria*, and on the cat ventral hippocampus spike // *Brain Behav. Evol.* 1982. Vol. 21. № 4. P. 199–222.
34. *Eiland M.M., Lyamin O.I., Siegel J.M.* State-related discharges of neurons in the brainstem of freely moving box turtles, *Terrapene carolina major* // *Arch. Ital. Biol.* 2001. Vol. 139. № 1–2. P. 23–36.
35. *Vasilescu E.* Sleep and wakefulness in the tortoise (*Emys orbicularis*) // *Rev. Roum. Biol. Ser. Zool.* 1970. Vol. 15. P. 177–179.
36. *Ayala-Guerrero F., Calderón A., Pérez M.C.* Sleep patterns in a chelonian reptile (*Gopherus flavomarginatus*) // *Physiol. Behav.* 1988. Vol. 44. № 3. P. 333–337.
37. *Shein-Idelson M., Ondracek J.M., Liaw H.-P. et al.* Slow waves, sharp waves, ripples, and REM in sleeping dragons // *Science.* 2016. Vol. 352. № 6285. P. 590–595.
38. *Libourel P.A., Barrillot B., Arthaud S. et al.* Partial homologies between sleep states in lizards, mammals, and birds suggest a complex evolution of sleep states in amniotes // *PLoS Biol.* 2018. Vol. 16. № 10. ID e2005982.
39. *Mitchell K.J., Llamas B., Soubrier J. et al.* Ancient DNA reveals elephant birds and kiwi are sister taxa and clarifies ratite bird evolution // *Science.* 2014. Vol. 344. № 6186. P. 898–900.
40. *Amlaner C.J., Ball N.J.* Avian sleep // *Principles and practice of sleep medicine.* 2nd ed. / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. P. 81–94.
41. *Rattenborg N.C., Amlaner C.J., Lima S.L.* Behavioral, neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000. Vol. 24. № 8. P. 817–842.
42. *Rattenborg N.C., Amlaner C.J., Lima S.L.* Unilateral eye closure and interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the pigeon (*Columba livia*) // *Brain Behav. Evol.* 2001. Vol. 58. № 6. P. 323–332.
43. *Rattenborg N.C., Amlaner C.J.* A bird's-eye view of the function of sleep // *Evolution of sleep: phylogenetic and functional perspectives* / ed. by P. McNamara, R. Barton, C. Nunn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010. P. 145–171.
44. *Rattenborg N.C., Lima S.L., Amlaner C.J.* Facultative control of avian unihemispheric sleep under the risk of predation // *Behav. Brain Res.* 1999. Vol. 105. № 2. P. 163–172.
45. *Rattenborg N.C., Voirin B., Cruz S.M. et al.* Evidence that birds sleep in mid-flight // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. ID 12468.
46. *Lesku J.A., Meyer L.C., Fuller A. et al.* Ostriches sleep like platypuses // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 8. ID e23203.
47. *Tisdale R.K., Vyssotski A.L., Lesku J.A., Rattenborg N.C.* Sleep-related electrophysiology and behavior of tinamous (*Eudromia elegans*): tinamous do not sleep like ostriches // *Brain Behav. Evol.* 2017. Vol. 89. № 4. P. 249–261.
48. *Lyamin O.I., Bhagwandin A., Kosenko P.O. et al.* Neuronal activity during sleep in the chicken // *Sleep.* 2014. Vol. 37. Abstract Supplement. P. A23–24.

СОМНОЛОГИЯ



49. Lesku J.A., Rattenborg N.C., Valcu M. et al. Adaptive sleep loss in polygynous pectoral sandpipers // *Science*. 2012. Vol. 337. № 6102. P. 1654–1658.
50. Allison T., Van Twyver H., Goff W.R. Electrophysiological studies of the echidna, *Tachyglossus aculeatus*. I. Waking and sleep // *Arch. Ital. Biol.* 1972. Vol. 110. № 2. P. 145–184.
51. Nicol S.C., Andersen N.A., Phillips N.H., Berger R.J. The echidna manifests typical characteristics of rapid eye movement sleep // *Neurosci. Lett.* 2000. Vol. 283. № 1. P. 49–52.
52. Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al. The echidna *Tachyglossus aculeatus* combines REM and non-REM aspects in a single sleep state: implications for the evolution of sleep // *J. Neurosci.* 1996. Vol. 16. № 10. P. 3500–3506.
53. Siegel J.M., Manger P.R., Nienhuis R. et al. Sleep in the platypus // *Neuroscience*. 1999. Vol. 91. № 1. P. 391–400.
54. Van Twyver H., Allison T. Sleep in the opossum *Didelphis marsupialis* // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1970. Vol. 29. № 2. P. 181–189.
55. Siegel J.M. Rapid eye movement sleep // *Principles and practices of sleep mechanisms* / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2016. P. 78–95.
56. Pryaslova J.P., Lyamin O.I., Siegel J.M., Mukhametov L.M. Behavioral sleep in the walrus // *Behav. Brain Res.* 2009. Vol. 201. № 1. P. 80–87.
57. Gravett N., Bhagwandin A., Sutcliffe R. et al. Inactivity/sleep in two wild free-roaming African elephant matriarchs – does large body size make elephants the shortest mammalian sleepers? // *PLoS One*. 2017. Vol. 12. № 3. ID e0171903.
58. Rattenborg N.C., Voirin B., Vyssotski A.L. et al. Sleeping outside the box: electroencephalographic measures of sleep in sloths inhabiting a rainforest // *Biol. Lett.* 2008. Vol. 4. № 4. P. 402–405.
59. Мухаметов Л.М., Олексенко А.И., Полякова И.Г. Структура сна у черноморских афалин // *Черноморская афалина* / под ред. В.Е. Соколова, Е.В. Романенко. М.: Наука, 1997. С. 492–512.
60. Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Siegel J.M. et al. Unihemispheric slow wave sleep and the state of the eyes in a white whale // *Behav. Brain Res.* 2002. Vol. 129. № 1–2. P. 125–129.
61. Lyamin O.I., Manger P.R., Ridgway S.H. et al. Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. Vol. 32. № 8. P. 1451–1484.
62. Лямин О.И., Мухаметов Л.М. Особенности сна китообразных // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013. Т. 63. № 1. С. 61–74.
63. Lyamin O.I., Lapierre J.L., Mukhametov L.M. Sleep in aquatic species // *The Encyclopedia of Sleep*. Vol. 1 / ed. by C. Kushida. Waltham, MA: Academic Press, 2013. P. 57–62.
64. Лямин О.И., Мухаметов Л.М. Организация сна северного морского котика // *Северный морской котик. Систематика, морфология, экология, поведение* / под ред. В.Е. Соколова, А.А. Аристова, Т.Ю. Лисицкой. М.: Наука, 1998. С. 280–302.
65. Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Siegel J.M. Sleep in the northern fur seal // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. Vol. 44. P. 144–151.
66. Lyamin O.I., Kosenko P.O., Korneva S.M. et al. Fur seals suppress REM sleep for very long periods without subsequent rebound // *Curr. Biol.* 2018. Vol. 28. № 12. P. 2000–2005.
67. Wehr T.A. A brain-warming function for REM sleep // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1992. Vol. 16. № 3. P. 379–397.
68. Mitani Y., Andrews R.D., Sato K. et al. Three-dimensional resting behaviour of northern elephant seals: drifting like a falling leaf // *Biol. Lett.* 2010. Vol. 6. № 2. P. 163–166.

Evolution of Sleep from Simple Organisms to Mammals

O.I. Lyamin

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow
University of California, Los Angeles

Contact person: Oleg Irikovich Lyamin, oilyamin@yahoo.com

Sleep and wakefulness are two basic states characteristic of all animals from simple organisms with decentralized nervous systems to placental mammals with very complex brains. In all studied animals, sleep features similar behavioral, neuronal, molecular and physiological parameters. In low vertebrates sleep has many characteristics of the mammalian slow wave sleep (SWS). At the same time, two differentiated states – SWS and paradoxical (rapid eye movement of fast) sleep are present only in birds and mammals. In birds and 'primitive' mammals (monotremes and marsupials) sleep is less differentiated than in placental mammals. In marine mammals (cetaceans and eared seals belonging to the group of pinnipeds) SWS may occur in one cortical hemisphere at a time (called unihemispheric sleep). Episodes of interhemispheric electroencephalogram asymmetry during SWS are also recorded in some birds. Those episodes resemble unihemispheric sleep. It is believed that unihemispheric sleep facilitates movement and vigilance in animals while they are asleep. The most recent studies have convincingly demonstrated the key role of ecological and evolutionary factors in shaping the features and duration of sleep in animals.

Key words: sleep, paradoxical sleep, slow wave sleep, unihemispheric sleep, reptiles, birds, mammals, evolution, ecological factors

26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



8-11 АПРЕЛЯ 2019 г.



Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

Возможности лечения инсомнии у пациентов с сопутствующими заболеваниями

М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе

Адрес для переписки: Серго Леванович Центерадзе, s.senteradze@mail.ru

Нарушения сна не только утяжеляют течение таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, но и являются независимым фактором риска их развития. В лечении инсомнии, коморбидной другим расстройствам, используются и неспецифические, и специфические методы. К первым относятся нормализация гигиены сна и когнитивно-поведенческая терапия. Специфические фармакотерапевтические методы подразумевают назначение агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, блокаторов гистаминовых рецепторов, агонистов рецепторов мелатонина, некоторых антидепрессантов и антипсихотиков. Новый подход в лечении инсомнии – применение антагонистов орексиновых рецепторов.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, коморбидность инсомнии, суворексант

Инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся нарушениями сна и бодрствования, возникающими при наличии достаточного количества времени и условий для сна [1]. Клиническое значение инсомнии определяет не только ее высокая распространенность, но и социальные и экономические последствия, а также негативное влияние на состояние здоровья человека. Наблюдается

высокая коморбидность этого расстройства с различными хроническими заболеваниями внутренних органов.

Инсомния и сердечно-сосудистая система

Доказано, что инсомния часто сопутствует болезням сердца (21,9%) и артериальной гипертензии (43,1%) [2]. Продолжительность сна менее шести часов ассоциирована с повышенным риском развития

артериальной гипертензии, особенно среди женщин. Сильнее всего эта связь проявляется в пременопаузальном периоде [3]. Необходимо подчеркнуть, что подобная зависимость не наблюдается у людей старше 60 лет, что, вероятно, связано с различной потребностью во сне в среднем и пожилом возрасте. Кроме того, установлено, что у пациентов, имеющих профиль суточной кривой артериального давления non-dipper (отсутствие снижения артериального давления во время ночного сна), повышена активность центрального звена симпатической нервной системы, увеличено число пробуждений во время сна, уменьшены длина и глубина фазы быстрого сна. При этом нарушена эндотелийзависимая вазодилатация, и возможной причиной стабилизации высокого уровня артериального давления у таких пациентов рассматривается нарушение барорецепторной реакции в ночные часы, затем «переходящее» и на дневное время. В итоге для лиц с профилем non-dipper, склонных к нарушению ночного сна, характерна повышенная симпатическая актив-



ность во время сна, а затем и во время бодрствования, и в результате у них выше риск общей и сердечно-сосудистой смертности [4].

Следует отметить одну интересную особенность, обнаруженную при анализе данных исследования SHHS, – избыточный сон оказался не безвреден для организма. Артериальная гипертензия наблюдалась чаще у людей, чей сон длится более девяти часов, по сравнению со спящими семь-восемь часов в сутки [5].

Инсомния и мочеполовая система

При увеличении ночной продукции мочи растет число ночных пробуждений для мочеиспускания, что в свою очередь ведет к недосыпанию и снижению работоспособности. К таким выводам пришли специалисты, которые изучали влияние никтурии на показатели сна и бодрствования. Используя для оценки сна интроспективную методику (Питтсбургский индекс качества сна), авторы установили, что частые ночные пробуждения, связанные с никтурией, отрицательно влияют на продолжительность и качество сна [6].

Инсомния и пищеварительная система

Симптомы инсомнии часто наблюдаются у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. По данным С. Jansson и соавт. (2009), 79% людей, которые испытывали изжогу ежедневно, сообщали о плохом сне. Среди них 63% жаловались на увеличение времени засыпания и частые пробуждения, а 40% – на дневные симптомы инсомнии (снижение концентрации внимания и работоспособности). Авторы также сделали вывод о том, что риск возникновения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с инсомнией в три раза выше, чем у хорошо спящих [7]. Обсуждается коморбидность

инсомнии с язвенной болезнью желудка, функциональной диспепсией, воспалением желчного пузыря и раком прямой кишки (чаще в результате нарушения пищевого поведения при психологической предрасположенности).

Инсомния и эндокринная система

Сон участвует в регуляции важных функций организма, в том числе терморегуляции, секреции гормонов и аппетита. Сон также влияет на процессы усвоения пищи и выработки энергии. Y. Li и соавт. (2016) проанализировали данные 6407 больных сахарным диабетом второго типа за десять лет. После поправки на образ жизни на момент включения сравнили результаты у женщин с нарушениями сна и без и установили, что при плохом сне вероятность развития сахарного диабета выше в 1,45 раза [8].

Дневной сон также ассоциировался с риском развития сахарного диабета. Ученые из Токийского университета провели метаанализ работ, в которых изучалась связь между дневным сном и диабетом, в общей сложности более 300 тыс. случаев. Обнаружилось, что при продолжительности дневного сна более 40 минут риск развития сахарного диабета второго типа значительно увеличивается [9].

Улучшение качества сна не избавляет от сахарного диабета, но улучшает метаболическое здоровье и энергетический гомеостаз, позволяя лучше контролировать уровень сахара крови.

Высокая распространенность ожирения в популяции стимулирует поиск факторов, способствующих его развитию. В ряде работ была продемонстрирована связь между нарушениями сна, его продолжительностью и ожирением. Так, согласно результатам проведенного в 2005 г. в США исследования,

недостаток сна провоцирует нарушение синтеза гипокретина и лептина, выделяемых гипоталамусом. Из-за этого повышается аппетит, снижается скорость метаболических процессов и в результате увеличивается масса тела [10].

Как выявили G. Cai и соавт. (2018), на динамику массы тела влияет не только снижение продолжительности сна, но и его увеличение. Авторы не нашли связи между симптомами инсомнии и ожирением при нормальной продолжительности сна [11].

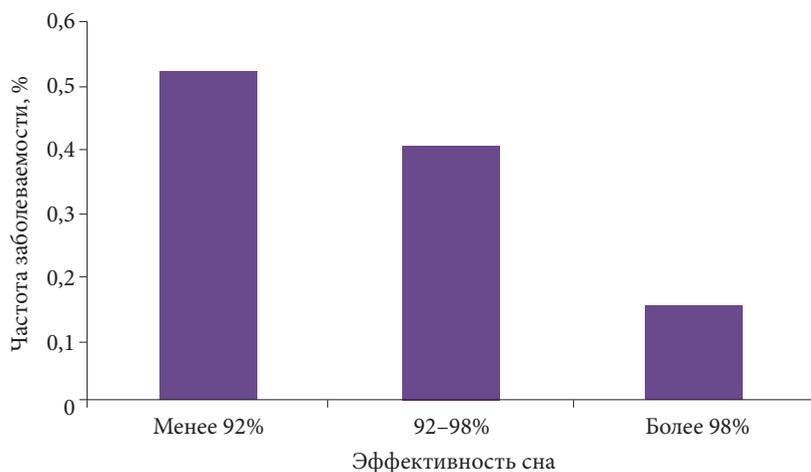
Инсомния и иммунитет

Нередко увеличение частоты простудных заболеваний пациенты склонны списывать на влияние окружающих факторов и стрессы, никак не связывая это с ухудшением качества сна. Однако показано, что нарушение сна – один из ключевых факторов снижения иммунитета. В наиболее известном исследовании влияния сна на резистентность к инфекции приняли участие 153 добровольца. В течение 14 последовательных дней участники фиксировали продолжительность сна и его эффективность. Потом они были изолированы, и им вводились назальные капли, содержащие риновирус. Добровольцы с эффективностью сна менее 92% были более подвержены заболеванию (в 5,5 раза) по сравнению с лицами, эффективность сна которых составила 98% и более (рисунок) [12].

Инсомния и нервная система

Поскольку сон – продукт деятельности центральной нервной системы, неудивительно, что наблюдается высокая коморбидность нарушений сна и болезней нервной системы.

Отечественные ученые проанализировали частоту нарушений сна у пациентов неврологического отделения в зависимости от формы неврологической патологии. Больные с сочетанны-



Заболеваемость риновирусной инфекцией в зависимости от эффективности сна

ми формами патологии нервной системы (хронической цереброваскулярной недостаточностью и дорсопатией) чаще остальных предъявляли жалобы на нарушения сна – в 83,3% случаев. Чуть реже нарушения сна отмечались у пациентов с дорсопатией – 65%, острой сосудистой патологией (инсультом и транзиторной ишемической атакой) – 59%, хронической патологией головного мозга (хронической цереброваскулярной недостаточностью, посттравматической и смешанной энцефалопатией, эпилепсией и опухолью мозга) – 53%, периферическими поражениями нервной системы (невропатией лицевого нерва и алкогольной полиневропатией) – 40% [13]. Многие болезни нервной системы, например болезнь Альцгеймера, делят с нарушениями сна основной фактор риска – пожилой возраст. По данным различных авторов, частота нарушений сна при болезни Альцгеймера составляет 25–54%. Предполагают, что расстройства сна не просто являются сопутствующим состоянием, а сами по себе могут ускорять развитие болезни Альцгеймера за счет замедления выведения из мозга бета-амилоида и таупротейна. Установлена важная роль сна в процессе утилизации бета-амилоида из внеклеточ-

ного пространства головного мозга при помощи так называемой глимфатической системы. Показано, что при этом заболевании нарушения сна сопровождаются еще большим ухудшением когнитивных функций, снижением качества жизни больных и ускорением прогрессирования болезни Альцгеймера. Таким образом, сон рассматривается как новый биомаркер и потенциально новая мишень для повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера. Инсомния при болезни Паркинсона (БП) встречается в 60–98% случаев и прежде всего представлена нарушениями структуры сна и его фрагментацией. Фрагментация сна при болезни Паркинсона встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хен – Яра. Причинами вторичной инсомнии при болезни Паркинсона могут быть ночная акинезия, ригидность, тремор, дискинезия, синдром беспокойных ног, что требует коррекции дофаминергической терапии [14]. При мозговом инсульте нарушения сна встречаются почти в 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон – бодрствование» и синдрома обструктивного апноэ сна.

Расстройства сна, которые находятся в «тени» основного (двигательного) дефекта, иногда даже больше, чем он, ухудшают качество жизни постинсультных больных. При этом они также оказывают влияние на ход восстановительного лечения и могут быть негативными предикторами эффективности восстановительных мероприятий. Говоря о способности головного мозга к восстановлению, феномене нейропластичности, необходимо отметить значимую роль сна в этом процессе. Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Сохранность стадий сна свидетельствует о целостности основных мозговых сетей и ассоциируется с позитивным прогнозом даже в отсутствие видимого клинического улучшения [15]. Кроме того, имеются данные о том, что дневной сон после сеансов двигательной реабилитации увеличивает ее эффективность.

Лечение инсомнии у пациентов с коморбидными заболеваниями

Наиболее часто используемые рекомендации по лечению инсомнии опубликованы в 2005 г. по результатам работы согласительного комитета Национального института здоровья США. В последние годы вышли обновленные рекомендации по лечению хронической инсомнии у взрослых Американской коллегии врачей (2016), Европейские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии (2017) и рекомендации по фармакологическому лечению хронической инсомнии у взрослых Американской академии медицины сна (2017) [16–19]. Метод выбора – поведенческие техники, которые включают в себя нормализацию гигиены сна, собственно поведенческую и когнитивную терапию. Среди основных рекомендаций по поддержанию правильной гигиены сна – создание комфортных ус-



ловий для сна, снижение уровня физической и умственной активности в вечернее время, исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов, четкое соблюдение режима бодрствования и времени отхода ко сну, исключение сна в дневное время. К когнитивным методикам относят разъяснение пациенту основ физиологии и гигиены сна с целью коррекции искаженных или завышенных ожиданий в отношении продолжительности или качества сна. Преимущество когнитивно-поведенческой терапии инсомнии – отсутствие негативных побочных эффектов, неспецифичность (возможность применения при всех формах инсомнии) и продолжительный положительный эффект по окончании лечения.

Для медикаментозного лечения инсомний используют бензодиазепиновые и небензодиазепиновые гипнотики (Z-препараты), блокаторы центральных гистаминовых рецепторов первого типа (H_1), антидепрессанты с седативным действием, а также препараты мелатонина. В США, Японии и Австралии недавно был зарегистрирован новый класс гипнотиков – антагонисты орексиновых рецепторов.

Бензодиазепиновые снотворные лидируют среди выписываемых в России снотворных препаратов. Они обладают седативным, анксиолитическим, снотворным, центральным миорелаксиру-

ющим и противосудорожным эффектом. Механизм действия бензодиазепиновых снотворных препаратов объясняется тем, что, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, входящими в структуру ГАМК_A-рецепторного комплекса, они увеличивают сродство ГАМК к своему рецептору. Это способствует большому поступлению ионов хлора внутрь нейронов, сопровождается повышением тормозного постсинаптического потенциала и снижением нейронной возбудимости [20]. Эти препараты характеризуются широким терапевтическим интервалом и относительно низкой токсичностью. Однако, учитывая большое количество негативных эффектов бензодиазепинов (привыкание, зависимость, поведенческая токсичность, увеличение выраженности синдрома обструктивного апноэ сна и дневная сонливость), их использование у пациентов с инсомнией и сопутствующими заболеваниями может быть ограничено.

Небензодиазепиновые снотворные (Z-препараты) – положительные аллостерические модуляторы ГАМК_A-рецептора. Z-препараты действуют на определенный подтип альфа-1-рецепторов ГАМК_A-рецепторного комплекса, что обеспечивает снотворный эффект при минимальном влиянии на подтипы рецепторов, отвечающие за нежелательные эффекты бензодиазепинов. К этой группе относятся такие препараты, как

зопиклон, золпидем и залеплон. Z-препараты обладают меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов по сравнению с бензодиазепинами, меньшим потенциалом развития физической зависимости и привыкания, что связывают с их коротким интервалом полувыведения (максимальный – пять часов у зопиклона). Тем не менее терапия Z-препаратами также может сопровождаться побочными эффектами, что особенно важно для пациентов с коморбидными заболеваниями (например, Z-препараты, как и бензодиазепины, противопоказаны пациентам с выраженной дыхательной недостаточностью) [21]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению инсомнии, применение бензодиазепинов и Z-гипнотиков у пациентов старше 60 лет приводит к значимому увеличению риска развития нежелательных явлений, поэтому их назначение пациентам пожилого возраста нежелательно [18]. Другая возможность фармакологической индукции сна при инсомнии – торможение активирующей мозговой гистаминергической системы с помощью блокаторов центральных H_1 -гистаминовых рецепторов. Гистаминергическая система мозга относится к группе активирующих систем. Такое влияние на мозг обеспечивается стимуляцией H_1 -гистаминовых рецепторов. Блокада рецепторов приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости. Эффективность блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов при инсомнии подтверждена в ряде клинических исследований. Эти препараты несколько менее эффективны, чем бензодиазепины и Z-гипнотики, кроме того, безопасность их использования у пациентов с инсомнией и сопутствующими заболеваниями не изучалась [18, 22].

Для лечения инсомнии также применяют синтетические аналоги гормона шишко-

К настоящему моменту опубликовано несколько крупных систематических обзоров и метаанализов, которые суммируют результаты рандомизированных плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности суворексанта в лечении инсомнии. Результаты этих работ демонстрируют, что препарат ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, удлиняет общее время сна и повышает его эффективность



видной железы мелатонина. Синтетический мелатонин обладает легким снотворным и значительно более выраженным хронобиотическим (регулирующим циркадианные ритмы) действием. Гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней продукции. В настоящее время в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии нет указаний на использование синтетических аналогов мелатонина для лечения инсомнии в связи с низкой эффективностью [18]. Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон (не зарегистрирован в России) обладает значительно большей аффинностью к рецептору, чем мелатонин. В клинических исследованиях показано, что лечение рамелтеоном сопровождается ускорением засыпания и улучшением качества сна [18]. Снотворный эффект антидепрессантов (амитриптилина, миансерина, тразодона) достигается за счет антигистаминного и селективного адреноблокирующего действия. Дозы, необходимые для достижения снотворного эффекта, в несколько раз меньше назначаемых при депрессии, что позволяет избежать развития побочных эффектов и привыкания. Следует отметить, что нарушения сна не являются прямым показанием к применению этих препаратов, иначе говоря, они назначаются off-label. При этом не вполне ясно, насколько безопасно использование большей части этих лекарственных средств у пациентов с инсомнией и коморбидными заболеваниями. Европейские рекомендации допускают назначение седативных

антидепрессантов для кратковременного лечения инсомнии, длительная терапия этими препаратами нецелесообразна [18].

Новая мишень действия снотворных препаратов – орексиновая (гипокретиновая) система мозга, одна из мощных систем активации, также отвечающая за чередование фаз медленного и быстрого сна. В 2014 г. в США, а в 2016 г. в Японии и Австралии одобрен для применения препарат, блокирующий оба типа орексиновых рецепторов, – суворексант, который продемонстрировал положительный эффект в отношении пре- и интрасомнических нарушений и ранних пробуждений. В России суворексант (Белсомра®, производство компании MSD) зарегистрирован в 2016 г. К настоящему моменту опубликовано несколько крупных систематических обзоров и метаанализов, которые суммируют результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности суворексанта в лечении инсомнии [23–26]. Результаты этих работ демонстрируют, что препарат ускоряет засыпание, уменьшает число ночных пробуждений, удлиняет общее время сна и повышает его эффективность. При прекращении приема суворексанта не наблюдаются синдром отмены и рикошетная инсомния.

В клинических исследованиях с участием пациентов с инсомнией и коморбидными расстройствами эффективностью и безопасностью применения суворексанта изучались при таких сопутствующих заболеваниях, как печеночная недоста-

точность, нарушение функции почек и хроническая обструктивная болезнь легких [27]. С учетом того что 30% взрослых храпят и 4–7% имеют обструктивное апноэ сна, у большого количества людей, нуждающихся в приеме снотворных, их использование невозможно либо требует особого контроля. Показано, что суворексант не угнетает дыхание. Влияние суворексанта на дыхательную систему у здоровых людей и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких оценивалось в двух исследованиях. Установлено, что прием препарата даже в больших дозах не ухудшает насыщение крови кислородом во время сна [27].

Заключение

Результаты эпидемиологических исследований позволяют говорить о высокой коморбидности нарушений сна и различных форм соматической и неврологической патологии. Это объясняется, с одной стороны, нарушением восстановительного влияния сна, с другой – развитием характерных для некоторых нарушений сна патологических феноменов, например гиперсимпатикотонии. Поскольку нарушения сна могут быть проявлением различных соматических и/или психических заболеваний, терапию инсомнии необходимо начинать только после тщательного обследования. Показано, что эффективное лечение инсомнии сопровождается не только улучшением качества сна и жизни пациентов, но и благоприятным влиянием на течение сопутствующих заболеваний. *

Публикация поддержана компанией MSD.

Литература

1. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 213–218.
3. Stranges S., Dorn J.M., Cappuccio F.P. et al. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women // *J. Hypertens*. 2010. Vol. 28. № 5. P. 896–902.
4. Palatini P. Non-dipping in hypertension: still a challenging problem // *J. Hypertens*. 2004. Vol. 22. № 12. P. 2269–2272.
5. Gottlieb D.J., Redline S., Nieto F.J. et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep



- Heart Health Study // *Sleep*. 2006. Vol. 29. № 8. P. 1009–1014.
6. Cai T., Gardener N., Abraham L. et al. Impact of surgical treatment on nocturia in men with benign prostatic obstruction // *BJU Int*. 2006. Vol. 98. № 4. P. 799–805.
 7. Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M. et al. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. Vol. 7. № 9. P. 960–965.
 8. Li Y., Gao X., Winkelman J.W. et al. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. № 4. P. 719–727.
 9. Yamada T., Shojima N., Yamauchi T., Kadowaki T. J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: a dose-response meta-analysis // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. ID 38075.
 10. Horvath T., Gao X. Input organization and plasticity of hypocretin neurons: possible clues to obesity's association with insomnia // *Cell Metab*. 2005. Vol. 1. № 4. P. 279–286.
 11. Cai G.H., Theorell-Haglöw J., Janson C. et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity // *Sleep Med*. 2018. Vol. 46. P. 81–87.
 12. Cohen S., Doyle W., Alper C. et al. Sleep habits and susceptibility to the common cold // *Arch. Intern. Med*. 2009. Vol. 169. № 1. P. 62–67.
 13. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. Т. 109. № 4. С. 59–62.
 14. Comella C.L. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview // *Mov. Disord*. 2007. Vol. 22. Suppl. 17. P. S367–373.
 15. Левин Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы. М.: Медпрактика, 2005. С. 115.
 16. NIH state-of-the-science conference statement on manifestation and management of chronic insomnia in adults // *NIH Consens. State Sci. Statements*. 2005. Vol. 22. № 2. P. 1–30.
 17. Qaseem A., Kansagara D., Forcica M.A. et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med*. 2016. Vol. 165. № 2. P. 125–133.
 18. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // *J. Sleep Res*. 2017. Vol. 26. № 6. P. 675–700.
 19. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. 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. Vol. 13. № 2. P. 307–349.
 20. Carson S., McDonagh M., Thakurta S., Yen P. Drug class review: newer drugs for insomnia. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2008.
 21. Зопиклон (zopiclone). Описание вещества, инструкция по применению // www.rlsnet.ru/mnn_index_id_636.htm.
 22. Haas H.L., Sergeeva O., Selbach O. Histamine in the nervous system // *Physiol. Rev*. 2008. Vol. 88. № 3. P. 1183–1241.
 23. Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic review of the efficacy and to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? // *Int. J. Clin. Pract*. 2014. Vol. 68. № 12. P. 1429–1441.
 24. Kuriyama A., Tabata H. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Rev*. 2017. Vol. 35. P. 1–7.
 25. Tampi R.R., Manikkara G., Balachandran S. et al. Suvorexant for insomnia in older adults: a perspective review // *Drugs Context*. 2018. Vol. 7. № 7. ID 212517.
 26. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. Suvorexant for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 8. ID 0136910.
 27. Sun H., Palcza J., Rosenberg R. et al. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med*. 2015. Vol. 109. № 3. P. 416–426.

Treatment of Insomnia in Patients with Comorbid Diseases

M.G. Poluektov, S.L. Tsenteradze

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Sergo Levanovich Tsenteradze, s.tsenteradze@mail.ru

Disordered sleep leads to the worsening of the diseases like systemic hypertension and diabetes mellitus being the independent risk factor for its development. Treatment of comorbid insomnia includes the nonspecific and specific approaches. Sleep hygiene and cognitive-behavioral therapy are the first line methods of treatment. Pharmacotherapy includes gamma-aminobutyric acid agonists, histamine receptor blockers, agonists of melatonin receptors, some antidepressants and antipsychotics. New approach is the use of the orexin receptor antagonists.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, comorbid insomnia, suvorexant



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

² Институт
эволюционной
физиологии
и биохимии
им. И.М. Сеченова,
Санкт-Петербург

³ Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург

Возможности применения препаратов витамина D в коррекции нарушений сна

И.А. Фильченко^{1,2,3}, Л.С. Коростовцева¹, Ю.В. Свириев^{1,2}

Адрес для переписки: Людмила Сергеевна Коростовцева, lyudmila_korosto@mail.ru

Витамин D – стероидный гормон, который оказывает широкий спектр биологических эффектов, связанных с регуляцией не только фосфорно-кальциевого гомеостаза, но и сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунной систем и психических функций. Результаты анатомических и физиологических исследований, подтверждающие функциональную роль витамина D в центральной нервной системе, указывают на его вероятное участие в регуляции сна. Изменения метаболизма витамина D описаны при различных нарушениях сна, включая синдром обструктивного апноэ сна, инсомнию, синдром беспокойных ног, избыточную дневную сонливость, что обосновывает возможность фармакологической нормализации уровня витамина D для коррекции нарушений сна. В статье представлены актуальные сведения о возможностях медикаментозной коррекции нарушений сна с помощью препаратов витамина D с учетом патофизиологических особенностей отдельных состояний.

Ключевые слова: витамин D, 25-гидроксивитамин D, витамин D₃, нарушения сна, фармакотерапия

Введение

Витамин D – жирорастворимый стероидный гормон, оказывающий широкий спектр биологических эффектов благодаря взаимодействию со специфическими ядерными рецепторами [1]. Наиболее изученные функции витамина D относятся к регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза. Однако в настоящее время имеются убедительные доказательства его значения для поддержания нормальной деятельности

сердечно-сосудистой и эндокринной систем [2]. Новейшие данные указывают на возможную роль витамина D в регуляции иммунного ответа, аппетита и психических функций, а также стволового контроля сна, для чего существуют определенные анатомические предпосылки. Рецепторы к витамину D расположены в переднем и заднем отделах гипоталамуса, черной субстанции, центральном сером веществе среднего мозга, ядрах шва, ядрах ретикулярной

формации [2]. Радиографическое исследование подтвердило способность витамина D связываться с участками головного мозга, регулируемыми сон [3].

История изучения физиологической роли витамина D в регуляции сна начинается с исследования N-HANES, проведенного в 2005–2006 гг. в США, когда была обнаружена взаимосвязь дефицита витамина D и низкой продолжительности сна [4]. Указанная закономерность впоследствии подтвердилась в популяционном исследовании A. Darling и соавт., но авторы не выявили ассоциации уровня витамина D с качеством сна (по данным Питтсбургского индекса качества сна) [5]. Тем не менее у пациентов с дефицитом витамина D отмечалось субъективное ухудшение качества сна (по данным Питтсбургского индекса качества сна) по сравнению с пациентами, имеющими нормальный уровень витамина D [6].

В дальнейшем S. Gominak и соавт. описали улучшение качества сна при приеме препаратов витамина D после нормализации уровня 25-гидроксивитамина D у пациентов с нарушениями сна [2]. Тот же автор наблюдал субъективное улучшение качества сна у неврологических пациентов, принимавших в течение трех месяцев комбинацию витаминов D и B. Автор предполагает, что улучшения обус-



ловлены благоприятным влиянием витаминов на микрофлору кишечника [7]. Полученные результаты подтвердились в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, в котором было установлено, что прием витамина D в течение восьми недель улучшает субъективное качество сна (по данным Питтсбургского индекса качества сна) и снижает латентность сна [8]. При этом различия между контрольной и опытной группами сохранялись после учета других влияющих факторов.

Далее будут представлены актуальные сведения о связи витамина D и нарушений сна, а также рассмотрены возможности медикаментозной коррекции нарушений сна с помощью препаратов витамина D.

Витамин D при нарушениях сна в рамках отдельных нозологических единиц

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное нарушение сна, характеризующееся повторяющимися эпизодами полного или частичного прекращения дыхания во сне вследствие обструкции верхних дыхательных путей. СОАС часто сопровождается нарушением липидного обмена и толерантности к глюкозе, подострым воспалением, что характерно и для дефицита 25-гидроксивитамина D [9].

Данные о корреляции СОАС и изменения уровня 25-гидроксивитамина D, приведенные в отдельных работах, неоднозначны. N. Vozkurt и соавт. описали снижение уровня 25-гидроксивитамина D у пациентов с СОАС по сравнению с контрольной группой и взаимосвязь тяжести СОАС, оцениваемой по индексу апноэ – гипопноэ, с уровнем 25-гидроксивитамина D [9]. Похожие результаты были получены в работе С. Kerley [10]. Т. Mete и соавт. установили, что у пациентов с СОАС уровень 25-гидроксивитамина D не отличается от показателей в контрольной группе, но у пациентов с тяжелой степенью СОАС наблю-

дается значимое снижение уровня 25-гидроксивитамина D [11]. E. Erden и соавт. обнаружили более низкий уровень 25-гидроксивитамина D по сравнению с контрольной группой только у пациентов с СОАС тяжелой и средней степени тяжести, в то время как у пациентов с СОАС легкой степени тяжести подобных отличий не наблюдалось [12]. Тем не менее U. Goswami и соавт. не подтвердили независимого влияния низкого уровня 25-гидроксивитамина D на СОАС у пожилых людей, тогда как основными факторами риска выступали высокий индекс массы тела и большая окружность шеи [13].

Похожие закономерности наблюдаются и у пациентов детского возраста. Так, низкий уровень 25-гидроксивитамина D коррелировал с высокой вероятностью выявления СОАС по данным Берлинского опросника и тяжестью СОАС, оцениваемой по индексу апноэ – гипопноэ [14, 15]. Кроме того, у детей с первичным храпом отмечался низкий уровень витамина D, который ассоциировался с увеличенным объемом тромбоцита, причем объем тромбоцита в свою очередь был связан с уровнем С-реактивного белка. Это косвенно может свидетельствовать о возможном вкладе активации воспалительного ответа при дефиците витамина D в развитие обструкции дыхательных путей как одной из причин возникновения первичного храпа [16].

S. Urala и соавт. провели систематический обзор и метаанализ исследований, касающихся взаимосвязи СОАС и уровня 25-гидроксивитамина D, и подтвердили, что СОАС ассоциировался с низким или умеренно сниженным уровнем 25-гидроксивитамина D (до 30 нг/мл) [17]. С учетом этих данных, с одной стороны, можно предположить возможное благоприятное влияние препаратов витамина D на выраженность и течение СОАС и его осложнений. С другой стороны, наблюдаемое снижение уровня витамина D при СОАС может быть вторичным изменением, обусловленным интер-

миттирующей гипоксией, как при хронической обструктивной болезни легких [17], или избыточной дневной сонливостью, что подробно обсуждается ниже.

Витамин D может оказывать комплексное действие при СОАС, воздействуя на различные звенья патогенеза. Кратковременные эпизоды транзиторной системной гипоксии при СОАС индуцируют окислительный стресс и воспалительный ответ, ведущий за собой каскад системных реакций, точные механизмы которых в настоящее время изучены недостаточно [9]. У пациентов с СОАС повышены уровни фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6, С-реактивного белка, связанных с индексом апноэ – гипопноэ [9, 15, 18–20].

В свою очередь витамин D воздействует на важнейшие звенья патогенеза СОАС и снижает воспалительный ответ за счет уменьшения выработки провоспалительных биологически активных веществ (интерлейкинов 1-бета, 2, 6, 8, интерферона гамма, фактора некроза опухоли альфа) с последующим ингибированием пролиферации мононуклеаров и Т-лимфоцитов [9]. Компенсация воспалительного ответа при СОАС под воздействием витамина D может приводить к снижению некоторых проявлений нарушений дыхания во сне.

Показана способность витамина D улучшать чувствительность к инсулину и снижать цитокин-опосредованный апоптоз бета-клеток за счет непосредственного влияния на синтез и функции провоспалительных цитокинов [9]. С. Kerley и соавт. установили, что у пациентов с СОАС и инсулинорезистентностью уровень 25-гидроксивитамина D был ниже, чем у пациентов с СОАС и без инсулинорезистентности [10]. В клиническом исследовании с применением препарата витамина D у пациентов, участвующих в программе поддержания метаболизма, произошло улучшение чувствительности к инсулину на фоне увеличения сывороточного уровня витамина D и улуч-



шения качества сна, оцениваемого по Питтсбургскому индексу качества сна [21]. Следовательно, нельзя исключать возможности использования препаратов витамина D для профилактики развития инсулинорезистентности при СОАС.

Описана способность препаратов витамина D нормализовать показатели липидного обмена. В пилотном исследовании у пациентов с СОАС, принимавших витамин D₃ в течение 15 недель, на фоне возрастания сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D было показано снижение липопротеинов низкой плотности и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ [22]. В клиническом исследовании с использованием препарата витамина D у пациентов, участвующих в программе поддержания метабоном, улучшился липидный профиль на фоне увеличения сывороточного уровня витамина D и улучшения качества сна, оцениваемого по Питтсбургскому индексу качества сна [21]. Значит, витамин D может принимать участие в нормализации липидного обмена, нарушения которого характерны для пациентов с СОАС.

Кроме того, пациенты с дефицитом витамина D и низкой продолжительностью сна имеют высокий риск развития ожирения [23, 24]. Широко известно влияние витамина D на регуляцию развития клеточных элементов. Описано снижение адипогенеза и пролиферации фибробластов под воздействием витамина D [25–27].

Таким образом, использование препаратов витамина D у пациентов с СОАС может рассматриваться в качестве способа улучшения толерантности к глюкозе, нормализации липидного обмена, индекса массы тела, снижения воспалительного ответа и пролиферации тканей [9]. Однако в пилотном исследовании у пациентов с СОАС, принимавших витамин D₃ в течение 15 недель, на фоне возрастания сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D не отмечалось изменений субъективных симптомов (в частности, выраженности дневной сонливости по Эпвортской шкале

сонливости) или изменений в ходе использования неинвазивной вентилиации постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапия) [22]. Дальнейшие клинические исследования с высоким уровнем доказательности требуются для оценки возможностей использования препаратов витамина D при СОАС.

Инсомния

Инсомния подразумевает трудности засыпания и поддержания сна вопреки наличию удовлетворительных условий и мотивации для сна [28]. В настоящее время патогенез инсомнии изучен недостаточно, однако многообразие механизмов развития данного нарушения указывает на его мультифакториальную природу [28]. Среди причин инсомнии выделяют различные соматические и психопатологические нарушения. Особенно актуальны нарушения, связанные с эмоциями и настроением (тревожность, стрессовое расстройство, депрессивное расстройство), и хронический болевой синдром [28]. Известно, что эти расстройства, характерные для пациентов с инсомнией, могут сопровождаться дефицитом витамина D [29–31].

При инсомнии также отмечается избыточная активация воспалительного ответа [32, 33]. Кроме того, вероятная связь секреции мелатонина и изменения уровня метаболитов витамина D может указывать на вклад в развитие инсомнии нарушений мелатонинергической регуляции, опосредованных дефицитом витамина D [34–37]. Однако сведения о взаимосвязи синдрома инсомнии и дефицита витамина D скудные.

Проведя популяционное исследование, M. Beydoun и соавт. установили, что низкий уровень 25-гидроксивитамина D ассоциировался с симптомами инсомнии [38]. W. Huang и соавт. описали улучшение психических функций у пациентов с низким уровнем 25-гидроксивитамина D, страдающих хроническим болевым синдромом, на фоне приема препаратов

витамина D [39]. В результате трехмесячного лечения отмечалось улучшение качества жизни, по данным шкалы VR-36, и нормализация сна, что проявлялось лучшим результатом по Питтсбургскому индексу качества сна, снижением латентности сна, увеличением продолжительности и эффективности сна. При этом наибольшие изменения отмечались в подгруппе пациентов с дефицитом 25-гидроксивитамина D [39]. Тем не менее в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием жертв землетрясений прием препаратов витамина D не привел к нормализации сна [40]. Противоречивость обозначенных результатов диктует необходимость проведения дальнейших исследований, в которых изучались бы возможности применения витамина D при синдроме инсомнии.

Синдром беспокойных ног

Актуальные сведения о патогенезе синдрома беспокойных ног подразумевают нарушение дофаминергической нейротрансмиссии [41], однако нельзя исключать вклад нарушений метаболизма витамина D в развитие указанного заболевания. Считается, что 1,25-дигидроксивитамин D при воздействии на дофаминергические нейроны увеличивает экспрессию N-кадгерина, который участвует в нейрогенезе дофаминергических нейронов и в свою очередь регулирует экспрессию тирозингидроксилазы – фермента, лимитирующего скорость синтеза дофамина [24]. T. Çakır и соавт. установили, что у пациентов с дефицитом витамина D чаще встречается синдром беспокойных ног, согласно диагностическим критериям Международной группы изучения синдрома беспокойных ног, чем у пациентов с нормальным уровнем витамина D [6]. По результатам проведенного S. Wali и соавт. пилотного клинического исследования, прием препарата витамина D пациентами с синдромом беспокойных ног в течение трех – восьми недель значимо



улучшал симптомы заболевания по данным Шкалы оценки тяжести синдрома беспокойных ног [42]. Дальнейшие исследования позволяют уточнить возможность применения препаратов витамина D при синдроме беспокойных ног в качестве средства, уменьшающего проявления синдрома или его осложнений, вызванных увеличением латентности сна или развитием избыточной дневной сонливости [24].

Избыточная дневная сонливость

Избыточная дневная сонливость – симптом, широко распространенный в популяции, он наблюдается у 30% населения и зачастую сопутствует различным заболеваниям, характеризующимся фрагментацией и низкой эффективностью сна, таким как СОАС, инсомния или синдром беспокойных ног [43]. Согласно результатам популяционного исследования M. Veudoun и соавт., низкий уровень 25-гидроксивитамина D ассоциировался с симптомами избыточной дневной сонливости [38]. Аналогичные данные были получены в работе D. McCarty и соавт., которые изучали взаимосвязь избыточной дневной сонливости, оцениваемой по Эпвортской шкале сонливости, и уровня 25-гидроксивитамина D [44]. Авторы установили, что у пациентов с нормальным уровнем 25-гидроксивитамина D степень избыточной дневной сонливости обратно коррелировала с уровнем 25-гидроксивитамина D, тогда как у пациентов с дефицитом 25-гидроксивитамина D отмечалась прямая связь степени избыточной дневной сонливости с уровнем 25-гидроксивитамина D [44]. Следует отметить, что снижение уровня витамина D у пациентов с избыточной дневной сонливостью может рассматриваться в качестве вторичных нарушений, возникающих из-за первичных нарушений сна.

Фрагментация сна при СОАС, инсомнии, синдроме беспокойных ног и др. вызывает избыточную дневную сонливость, которая способствует снижению повседне-

ной активности человека и преимущественному нахождению его в помещении [45]. При этом уменьшается воздействие дневного света и как следствие снижается синтез предшественника витамина D в коже [44–46]. Это предположение подтверждает факт увеличения уровня 25-гидроксивитамина D на фоне кратковременной СиПАП-терапии [47].

Ввиду того что у темнокожих пациентов с дефицитом 25-гидроксивитамина D более выражены избыточная дневная сонливость и дефицит 25-гидроксивитамина D [44, 48] по сравнению с белокожими пациентами, нельзя исключить зависимости паттернов сна от пигментации кожи посредством изменения метаболизма витамина D, опосредованного меланинконцентрирующим гормоном. Однако в настоящее время требуется проведение исследований, уточняющих роль меланинконцентрирующего гормона в абсорбции витамина D в дневное время [49]. Интерес представляют клинические случаи, описывающие улучшение симптомов идиопатической избыточной дневной сонливости на фоне приема препаратов витамина D. Клинический случай 28-летней пациентки с гиперсомнией, страдающей хроническим болевым синдромом и имеющей низкий уровень 25-гидроксивитамина D (5,9 нг/мл), был описан D. McCarty и соавт. [50]. После трехнедельного лечения препаратом 25-гидроксивитамина D в дозе 50 000 МЕ ежедневно отмечалась положительная динамика, проявляющаяся нормализацией уровня 25-гидроксивитамина D (до 39 нг/мл), снижением болевого синдрома и улучшением качества сна по результатам полисомнографии, Множественного теста латентности сна и Эпвортской шкалы сонливости [50]. K. Johnson и соавт. приводят аналогичный клинический случай 61-летнего мужчины с жалобами на избыточную дневную сонливость и имеющего исходно низкий уровень 25-гидроксивитамина D (18,4 нг/мл)

[51]. При лечении препаратами витамина D в течение 14 недель нормализация уровня 25-гидроксивитамина D наблюдалась при почти полном исчезновении симптомов дневной сонливости [51]. Тем не менее у пациентов, проходящих гемодиализ, прием препаратов витамина D, регистрируемый по данным опросников, сопровождался увеличением показателей по Эпвортской шкале сонливости. Однако, по мнению авторов указанной работы, наблюдаемое явление могло быть статистическим артефактом [52]. Дефицит витамина D может сопровождаться сонливостью при условии активации воспалительных каскадов, в которых участвуют вещества, регулирующие сон [44]. В частности, известно об обратной корреляции между уровнями фактора некроза опухоли альфа и 25-гидроксивитамина D [53]. Установлено участие фактора некроза опухоли альфа в развитии сонливости при СОАС [53, 54]. Дефицит витамина D также взаимосвязан с повышением концентрации NF-κB [55], который принимает участие в регуляции активности простагландина D₂ [44]. Простагландин D₂ считается самым сильным эндогенным снотворным биологически активным веществом и регулирует гомеостатическое давление сна в центральной нервной системе [44, 56]. Таким образом, возможности коррекции идиопатической дневной сонливости при дефиците витамина D требуют дальнейшего изучения в исследованиях с более высоким уровнем доказательности.

Циркадианные нарушения

Несмотря на широкую распространенность заболеваний, сопровождающихся циркадианными нарушениями сна и дефицитом витамина D, таких как метаболический синдром, сахарный диабет второго типа, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [57], исследований по оценке витамина D при циркадианных нарушениях и его роли в их развитии не проводилось. В то же время



можно предположить участие витамина D в регуляции суточных ритмов, о чем свидетельствует ряд исследований, указывающих на суточные и сезонные колебания секреции метаболитов витамина D [35, 36]. Витамин D также может считаться одним из дополнительных факторов, наряду с мелатонином, обуславливающих связь между нарушением ритма сна – бодрствования и минерального обмена [58]. Имеются данные о взаимодействии мелатонина и витамина D, например, описана отрицательная корреляция между секрецией мелатонина и уровнем 25-гидроксивитамина D у пациентов с рассеянным склерозом [37]. Кроме того, косвенно об участии витамина D в регуляции различных процессов, подверженных суточным колебаниям, свидетельствуют результаты исследования, в котором выявлена положительная корреляция между витамином D и суточным профилем артериального давления (ночным снижением) [59].

Витамин D при нарушениях сна в определенных когортах пациентов

Нарушения сна у пациентов с воспалительными заболеваниями. В некоторых исследованиях показана связь дефицита витамина D с возрастанием риска и неблагоприятным исходом течения воспалительных заболеваний инфекционной и аутоиммунной природы [60–62]. Как было указано выше, витамин D принимает участие в снижении воспалительного ответа посредством регуляции продукции воспалительных цитокинов [60]. Кроме того, витамин D снижает риск развития аутоиммунных заболеваний благодаря модуляции селекции лимфоцитов в тимусе, увеличению чувствительности Т-лимфоцитов к сигналам клеточной гибели, регуляции развития и функции CD4⁺ регуляторных Т-лимфоцитов, а также регуляции соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров [63]. Один из механизмов нарколепсии первого типа – снижение концен-

трации орексина при аутоиммунной дегенерации орексинергических нейронов, обусловленной вовлечением CD4⁺ Т-лимфоцитов [64]. Следовательно, можно предположить, что изменение метаболизма витамина D вносит вклад в развитие этого заболевания. Однако сведения об уровне витамина D у пациентов с нарколепсией также противоречивы. В. Carlander и соавт. отмечали снижение уровня 25-гидроксивитамина D у пациентов с нарколепсией и катаплексией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [65], а в аналогичном исследовании Y. Dauvilliers и соавт. не обнаружили указанных различий [66]. Известно, что воспалительные заболевания могут сопровождаться нарушениями сна, например избыточной дневной сонливостью или инсомнией [32]. При этом связь низкого уровня витамина D у пациентов с эозинофильным эзофагитом и системной красной волчанкой с субъективным ухудшением качества сна (использовался Питтсбургский индекс качества сна) [67, 68], а также положительные результаты рандомизированного исследования, свидетельствующие об улучшении качества сна на фоне приема препаратов витамина D₃ у пациентов с хронической крапивницей [69], свидетельствуют о перспективах дальнейших исследований того, как метаболизм витамина D влияет на нарушения сна при данных нозологиях.

Нарушения сна у пациентов пожилого возраста

Нарушения сна чрезвычайно распространены у пациентов пожилого возраста (с частотой 50%) и преимущественно представлены инсомнией и СОАС [70, 71]. По результатам популяционных исследований, у пожилых пациентов установлена связь уровня 25-гидроксивитамина D с продолжительностью сна (по данным опросников и актиграфии) и его эффективностью [72, 73]. Е. Song и соавт. предположили, что дефицит витамина D играет роль в развитии когнитивной дисфункции

при нарушениях сна у пожилых пациентов [74]. Авторы обнаружили, что у пожилых пациентов с сердечной недостаточностью дефицит витамина D ассоциировался с когнитивной дисфункцией и низким качеством сна (применялся Питтсбургский индекс качества сна), причем когнитивная дисфункция при дефиците витамина D была вызвана именно низким качеством сна [74].

Нарушения сна при состояниях, вызванных изменением активности половых гормонов

Несмотря на данные о связи уровня витамина D с показателями, характеризующими качество сна в общей популяции, существуют сведения о закономерностях в регуляции сна, обусловленных экспрессией половых гормонов. В частности, описана взаимосвязь продолжительности сна с низким уровнем 25-гидроксивитамина D у мужчин разного возраста [30] и девушек-подростков [75].

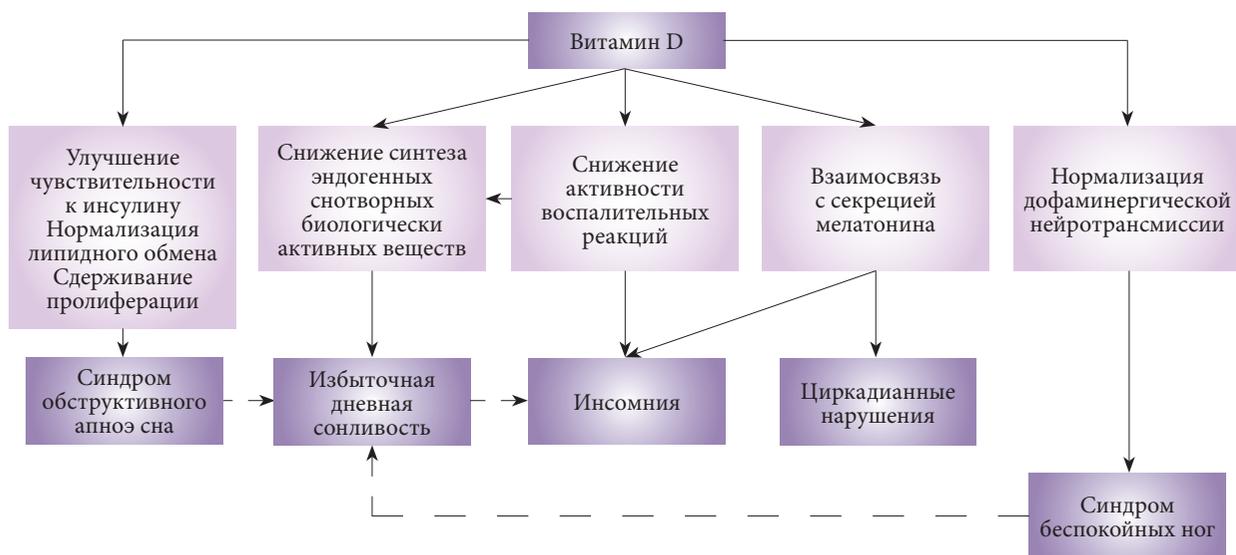
С. Liguori и соавт. установили, что у мужчин с СОАС отмечался рост уровня 25-гидроксивитамина D на фоне семидневной СиПАП-терапии, тогда как у женщин указанных изменений не наблюдалось [47]. Авторы объясняют это возможным изменением уровня витамин-D-связывающего белка при снижении гипоксии в зависимости от экспрессии половых гормонов, что требует дальнейшего изучения. Кроме того, половые различия в изменении концентрации витамина D могут быть обусловлены различной степенью регуляции воспалительного ответа половыми гормонами [76]. Так, у мужчин с СОАС предполагается высокий базовый уровень С-реактивного белка, тогда как у женщин при достаточной секреции эстрогенов он низкий. Поэтому меньше вероятность того, что женщины хорошо ответят на кратковременную СиПАП-терапию [76].

У 76% женщин во время беременности отмечаются нарушения сна [77], которые в свою очередь могут сопровождаться изменениями воспалительного ответа [78], что



Результаты использования препаратов витамина D при нарушениях сна по данным различных исследований

Автор	Уровень исследования	Исследуемая когорта	Назначение	Динамика качества сна	Метод диагностики
D. McCarty, 2010 [50]	Клинический случай	Пациент с гиперсомнией на фоне хронического болевого синдрома и дефицита витамина D	50 000 МЕ витамина D еженедельно в течение трех недель	Улучшение	Полисомнография, Эпвортская шкала сонливости
W. Huang, 2013 [39]	Клиническое исследование	Пациенты с низкими уровнями 25-гидроксивитамина D, страдающие хроническим болевым синдромом	1200 МЕ 25-гидроксивитамина D в течение трех месяцев, если исходный уровень 25-гидроксивитамина D составлял 20–29 нг/мл, или по 50 000 МЕ еженедельно, если уровень 25-гидроксивитамина D < 20 нг/мл	Улучшение	Питтсбургский индекс качества сна
A. Rorie, 2014 [69]	Двойное слепое контролируемое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты с хронической крапивницей	4000 МЕ витамина D ₃ в день в течение 12 недель в сравнении с 600 МЕ витамина D ₃ в день в течение 12 недель	Улучшение	Шкала тяжести симптомов крапивницы
S. Slow и соавт., 2014 [40]	Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование	Жертвы землетрясений	200 000 МЕ витамина D ₃ ежемесячно в течение двух месяцев, затем 100 000 МЕ витамина D ₃ ежемесячно в течение 18 месяцев в сравнении с плацебо	Отсутствие динамики	Данные опроса
K. Johnson, 2015 [51]	Клинический случай	Пациент с избыточной дневной сонливостью на фоне дефицита витамина D	Эргохолекальциферол по 50 000 МЕ в неделю в течение восьми недель, далее витамин D по 1000 МЕ ежедневно	Улучшение	Данные опроса
E. Leblanc, 2015 [83]	Плацебоконтролируемое клиническое исследование	Пациенты в менопаузе	1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D при среднем периоде наблюдения 5,7 года в сравнении с плацебо	Отсутствие динамики	Шкала оценки бессонницы проекта Women's Health Initiative
S. Wali, 2015 [42]	Плацебоконтролируемое клиническое исследование	Пациенты с синдромом беспокойных ног	28 000 МЕ витамина D в неделю в течение трех – восьми недель в сравнении с плацебо	Улучшение	Шкала оценки тяжести синдрома беспокойных ног
S. Gominak, 2016 [7]	Когортное исследование	Пациенты с неврологической патологией	Комбинация препаратов витамина B и витамина D	Улучшение	Данные опроса
C. Mason, 2016 [84]	Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты в менопаузе на фоне ожирения	Витамин D ₃ по 2000 МЕ в день в течение 12 месяцев в сравнении с плацебо	Отсутствие динамики	Питтсбургский индекс качества сна
A. Ghaderi, 2017 [21]	Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты, участвующие в программе поддержания метадоном	Витамин D по 50 000 МЕ каждые две недели в течение 12 недель в сравнении с плацебо	Улучшение	Питтсбургский индекс качества сна
C. Kerley, 2017 [22]	Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты с СОАС	Витамин D ₃ по 4000 МЕ в день в течение 15 недель в сравнении с плацебо	Отсутствие динамики	Эпвортская шкала сонливости
M. Majid и соавт., 2017 [8]	Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты молодого и среднего возраста	50 000 МЕ витамина D один раз в две недели в течение восьми недель в сравнении с плацебо	Улучшение	Питтсбургский индекс качества сна



Возможные механизмы действия препаратов витамина D при нарушениях сна

диктует необходимость поиска новых безопасных патогенетических подходов к лечению. Сведения о возможной роли витамина D в регуляции сна у беременных противоречивы. T. Cheng и соавт. описали взаимосвязь уровня витамина D с качеством сна и приемом пищи в ночное время во втором триместре гестации [79]. Однако в исследовании S. Gunduz и соавт., несмотря на дефицит витамина D, у 81% женщин с нарушениями сна (по данным Питтсбургского индекса качества сна) в последнем триместре беременности не подтвердилась ассоциация нарушений сна с уровнем витамина D [80]. Сведения о нарушениях сна (затруднении засыпания и поддержания сна, частых ночных и ранних пробуждениях) у женщин в менопаузе при изменении уровня витамина D также неоднозначны [81]. A. Darling и соавт. установили, что эффективность сна коррелирует с сывороточным уровнем витамина D у женщин в менопаузе [5]. Кроме того, у женщин в менопаузе описана связь между приемом витамина D в качестве пищевой добавки и изменением циркадианных ритмов. В частности, известно, что более поздняя акрофаза сна наблюдается при употреблении большего количества витамина D [82].

Тем не менее клинические исследования препаратов витамина D у женщин в менопаузе не подтверждают возможность улучшения качества сна [83, 84]. Было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием женщин в менопаузе, страдающих ожирением и проходящих программу снижения массы тела. У женщин, имевших наибольшую динамику 25-гидроксивитамина D за 12 месяцев, появились жалобы на ухудшение общего качества сна с необходимостью приема препаратов для поддержания сна [84]. Увеличение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D на фоне приема препаратов витамина D сопровождается снижением концентрации эстрадиола и прогестерона у молодых женщин [85] и тестостерона у мужчин [86]. Это может быть обусловлено взаимодействием витамина D с гормонами гипоталамуса, регуляцией активности ароматазы посредством модуляции метаболизма кальция или непосредственным контролем экспрессии гена ароматазы [85, 87]. И избыток, и недостаток половых гормонов могут приводить к нарушениям продолжительности, архитектуры и циркадианной ритмики

сна. Таким образом, отсутствие единого понимания взаимосвязи витамина D и нарушений сна с учетом различной экспрессии половых гормонов диктует необходимость новых исследований.

Заключение

Патологические изменения метаболизма витамина D могут быть одной из причин нарушений сна или их осложнений. В свою очередь препараты витамина D могут оказаться перспективными для коррекции нарушений сна за счет способности снижать воспалительный ответ, уменьшать синтез эндогенных снотворных биологически активных веществ, нормализовать дофаминергическую нейротрансмиссию, углеводный и жировой обмен и сдерживать пролиферацию (рисунки). Тем не менее возможность использования препаратов витамина D в коррекции нарушений сна у отдельных групп пациентов или при определенных нозологиях требует уточнения (таблица). Следовательно, существует необходимость в дальнейших исследованиях с высоким уровнем доказательности, направленных на расширение понимания терапевтических эффектов при назначении препаратов витамина D пациентам с нарушениями сна. *



Литература

- McCarty D.E., Chesson A.L., Jain S.K., Marino A.A. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine // *Sleep Med. Rev.* 2014. Vol. 18. № 4. P. 311–319.
- Gominak S.C., Stumpf W.E. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency // *Med. Hypotheses.* 2012. Vol. 79. № 2. P. 132–135.
- Stumpf W.E., O'Brien L.P. 1,25(OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. An autoradiographic study // *Histochemistry.* 1987. Vol. 87. № 5. P. 393–406.
- Pande R., Chandrasekhar R., Kaplish N., Rifkin D. Low serum vitamin D concentration as a predictor of short sleep duration: a NHANES 2005–2006 analysis // *Sleep.* 2009. Vol. 32. Abstract Suppl. P. A136.
- Darling A.L., Skene D.J., Lanham-New S.A. Preliminary evidence of an association between vitamin D status and self-assessed sleep duration but not overall sleep quality: results from the D-FINES study of South Asian and Caucasian pre- and post-menopausal women living in Southern England // *Proc. Nutr. Soc.* 2011. Vol. 70. № OCE3. P. E88.
- Çakır T., Doğan G., Subaşı V. et al. An evaluation of sleep quality and the prevalence of restless leg syndrome in vitamin D deficiency // *Acta Neurol. Belg.* 2015. Vol. 115. № 4. P. 623–627.
- Gominak S.C. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity // *Med. Hypotheses.* 2016. Vol. 94. P. 103–107.
- Majid M.S., Ahmad H.S., Bizhan H. et al. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20–50 year-old people with sleep disorders compared with control group // *Nutr. Neurosci.* 2018. Vol. 21. № 7. P. 511–519.
- Bozkurt N.C., Cakal E., Sahin M. et al. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities // *Endocrine.* 2012. Vol. 41. № 3. P. 518–525.
- Kerley C.P., Hutchinson K., Bolger K. et al. Serum vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome // *Sleep.* 2016. Vol. 39. № 2. P. 293–300.
- Mete T., Yalcin Y., Berker D. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency // *J. Endocrinol. Invest.* 2013. Vol. 36. № 9. P. 681–685.
- Erden E.S., Genc S., Motor S. et al. Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Endocrine.* 2014. Vol. 45. № 2. P. 311–318.
- Goswami U., Ensrud K.E., Paudel M.L. et al. Vitamin D concentrations and obstructive sleep apnea in a multicenter cohort of older males // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016. Vol. 13. № 5. P. 712–718.
- Ozgurhan G., Vehapoglu A., Vermezoglu O. et al. Risk assessment of obstructive sleep apnea syndrome in pediatric patients with vitamin D deficiency: a questionnaire-based study // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95. № 39. ID e4632.
- Kheirandish-Gozal L., Peris E., Gozal D. Vitamin D levels and obstructive sleep apnea in children // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 4. P. 459–463.
- Zicari A.M., Occasi F., Di Mauro F. et al. Mean platelet volume, vitamin D and C reactive protein levels in normal weight children with primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. № 4. ID e0152497.
- Upala S., Sanguankeo A. Association between 25-hydroxyvitamin D and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 11. ID 1347.
- Alam I., Lewis K., Stephens J.W., Baxter J.N. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states // *Obes. Rev.* 2007. Vol. 8. № 2. P. 119–127.
- Vgontzas A.N., Papanicolaou D.A., Bixler E.O. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. № 3. P. 1151–1158.
- Tasali E., Mokhlesi B., Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 2. P. 496–506.
- Ghaderi A., Banafshe H.R., Motmaen M. et al. Clinical trial of the effects of vitamin D supplementation on psychological symptoms and metabolic profiles in maintenance methadone treatment patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2017. Vol. 79. Pt. B. P. 84–89.
- Kerley C.P., Hutchinson K., Bramham J. et al. Vitamin D improves selected metabolic parameters but not neuropsychological or quality of life indices in OSA: a pilot study // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. № 1. P. 19–26.
- Doo M.I. The association between sleep duration and 25-hydroxyvitamin D concentration with obesity in an elderly korean population: a cross-sectional study // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. № 5. ID E575.
- De Oliveira D.L., Hirotsu C., Tufik S., Andersen M.L. The interfaces between vitamin D, sleep and pain // *J. Endocrinol.* 2017. Vol. 234. № 1. P. R23–R36.
- Nobre J.L., Lisboa P.C., Carvalho J.C. et al. Leptin blocks the inhibitory effect of vitamin D on adipogenesis and cell proliferation in 3T3-L1 adipocytes // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2018. Vol. 266. P. 1–8.
- Chang E., Kim Y. Vitamin D insufficiency exacerbates adipose tissue macrophage infiltration and decreases AMPK/SIRT1 activity in obese rats // *Nutrients.* 2017. Vol. 9. № 4. ID E338.
- Carroll W.W., Schlosser R.J., O'Connell B.P. et al. Vitamin D deficiency is associated with increased human sinonasal fibroblast proliferation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016. Vol. 6. № 6. P. 605–510.
- Stutton E.L. Insomnia // *Med. Clin. North Am.* 2014. Vol. 98. № 3. P. 565–581.
- Bičíková M., Dušková M., Vítků J. et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders // *Physiol. Res.* 2015. Vol. 64. Suppl. 2. P. S101–103.
- Song B.M., Kim H.C., Rhee Y. et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and depressive symptoms in an older Korean population: a cross-sectional study // *J. Affect. Disord. Elsevier.* 2015. Vol. 189. P. 357–364.



31. *Straube S., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J.* Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 5. CD007771.
32. *Mullington J.M., Simpson N.S., Meier-Ewert H.K., Haack M.* Sleep loss and inflammation // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 775–784.
33. *Fernandez-Mendoza J., Baker J.H., Vgontzas A.N. et al.* Insomnia symptoms with objective short sleep duration are associated with systemic inflammation in adolescents // *Brain Behav. Immun.* 2017. Vol. 61. P. 110–116.
34. *Stumpf W.E.* The endocrinology of sunlight and darkness. Complementary roles of vitamin D and pineal hormones // *Naturwissenschaften.* 1988. Vol. 75. № 5. P. 247–251.
35. *Azarpeykan S., Dittmer K.E., Gee E.K. et al.* Circadian rhythm of calciotropic hormones, serum calcium, phosphorus and magnesium during the shortest and longest days of the year in horses in New Zealand // *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)*. 2016. Vol. 100. № 6. P. 1058–1066.
36. *Jones K.S., Redmond J., Fulford A.J. et al.* Diurnal rhythms of vitamin D binding protein and total and free vitamin D metabolites // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 172. P. 130–135.
37. *Golan D., Staun-Ram E., Glass-Marmor L. et al.* The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis // *Brain. Behav. Immun.* 2013. Vol. 32. P. 180–185.
38. *Beydoun M.A., Gamaldo A.A., Canas J.A. et al.* Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 8. ID e103490.
39. *Huang W., Shah S., Long Q. et al.* Improvement of pain, sleep, and quality of life in chronic pain patients with vitamin D supplementation // *Clin. J. Pain.* 2013. Vol. 29. № 4. P. 341–347.
40. *Slow S., Florkowski C.M., Chambers S.T. et al.* Effect of monthly vitamin D3 supplementation in healthy adults on adverse effects of earthquakes: randomised controlled trial // *BMJ.* 2014. Vol. 349. ID g7260.
41. *Guo S., Huang J., Jiang H. et al.* Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management // *Front. Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. ID 171.
42. *Wali S., Shukr A., Boudal A. et al.* The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome // *Sleep Breath.* 2015. Vol. 19. № 2. P. 579–583.
43. *Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Kritikou I. et al.* Natural history of excessive daytime sleepiness: role of obesity, weight loss, depression, and sleep propensity // *Sleep.* 2015. Vol. 38. № 3. P. 351–360.
44. *McCarty D.E., Reddy A., Keigley Q. et al.* Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness // *J. Clin. Sleep Med.* 2012. Vol. 8. № 6. P. 693–697.
45. *Ganguly G.* Vitamin D deficiency, excessive daytime sleepiness: an epiphenomenon or a “chicken or an egg – which came first” issue // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9. № 5. P. 517–518.
46. *De Oliveira D.L., Hirotsu C., Tufik S., Andersen M.L.* Vitamin D and sleep apnea: beyond a simple association // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 11. ID 1345.
47. *Liguori C., Romigi A., Izzi F. et al.* Continuous positive airway pressure treatment increases serum vitamin D levels in male patients with obstructive sleep apnea // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 6. P. 603–607.
48. *Bertisch S.M., Sillau S., De Boer I.H. et al.* 25-hydroxyvitamin D concentration and sleep duration and continuity: multi-ethnic study of atherosclerosis // *Sleep.* 2015. Vol. 38. № 8. P. 1305–1311.
49. *Andersen M.L., Tufik S.* Vitamin D as an underlying factor in sleep-related issues // *J. Clin. Sleep Med.* 2012. Vol. 8. № 6. ID 699.
50. *McCarty D.E.* Resolution of hypersomnia following identification and treatment of vitamin D deficiency // *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. № 6. P. 605–608.
51. *Johnson K., Sattari M.* Vitamin D deficiency and fatigue: an unusual presentation // *Springerplus.* 2015. Vol. 4. ID 584.
52. *Chen W.C., Lim P.S., Wu W.C. et al.* Sleep behavior disorders in a large cohort of chinese (taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 48. № 2. P. 277–284.
53. *Peterson C.A., Heffernan M.E.* Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women // *J. Inflamm.* 2008. Vol. 5. ID 10.
54. *Churchill L., Rector D.M., Yasuda K. et al.* Tumor necrosis factor alpha: activity dependent expression and promotion of cortical column sleep in rats // *Neuroscience.* 2008. Vol. 156. № 1. P. 71–80.
55. *Jablonski K.L., Chonchol M., Pierce G.L. et al.* 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults // *Hypertension.* 2011. Vol. 57. № 1. P. 63–69.
56. *Urade Y., Hayaishi O.* Prostaglandin D2 and sleep/wake regulation // *Sleep Med. Rev.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 411–418.
57. *Voigt R.M., Forsyth C.B., Keshavarzian A.* Circadian disruption: potential implications in inflammatory and metabolic diseases associated with alcohol // *Alcohol Res.* 2013. Vol. 35. № 1. P. 87–96.
58. *Rogers T.S., Harrison S., Swanson C. et al.* Rest-activity circadian rhythms and bone mineral density in elderly men // *Bone Rep.* 2017. Vol. 7. P. 156–163.
59. *Karadag M.K., Secen O.* Relationship of vitamin D and parathyroid hormone with the nocturnal blood pressure decline in hypertension // *Blood Press. Monit.* 2017. Vol. 22. № 6. P. 322–327.
60. *Yin K., Agrawal D.K.* Vitamin D and inflammatory diseases // *J. Inflamm. Res.* 2014. Vol. 7. № 1. P. 69–87.
61. *Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E.* Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 7. ID 697.
62. *Agmon-Levin N., Theodor E., Segal R.M., Shoenfeld Y.* Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 45. № 2. P. 256–266.
63. *Hayes C.E., Hubler S.L., Moore J.R. et al.* Vitamin D actions on CD4+ T cells in autoimmune disease // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. ID 100.
64. *Scammell T.E.* Narcolepsy // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. № 27. P. 2654–2662.
65. *Carlander B., Puech-Cathala A.M., Jaussent I. et al.* Low vitamin D in narcolepsy with cataplexy // *PLoS One.* 2011. Vol. 6. № 5. ID e20433.
66. *Dauvilliers Y., Evangelista E., Lopez R. et al.* Vitamin D deficiency in type 1 narcolepsy: a reappraisal // *Sleep Med.* 2017. Vol. 29. P. 1–6.



67. Gholamrezaei A., Bonakdar Z.S., Mirbagher L., Hosseini N. Sleep disorders in systemic lupus erythematosus. Does vitamin D play a role? // *Lupus*. 2014. Vol. 23. № 10. P. 1054–1058.
68. Slack M.A., Ogbogu P.U., Phillips G. et al. Serum vitamin D levels in a cohort of adult and pediatric patients with eosinophilic esophagitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015. Vol. 115. № 1. P. 45–50.
69. Rorie A., Goldner W.S., Lyden E., Poole J.A. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Vol. 112. № 4. P. 376–382.
70. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Расстройства сна у пожилых пациентов // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 2. С. 4–9.
71. Rodriguez J., Dzierzewski J., Alessi C. Sleep problems in the elderly // *Med. Clin. North Am.* 2015. Vol. 99. № 2. P. 431–439.
72. Kim J.H., Chang J.H., Kim D.Y., Kang J.W. Association between self-reported sleep duration and serum vitamin D level in elderly Korean adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2014. Vol. 62. № 12. P. 2327–2332.
73. Massa J., Stone K.L., Wei E.K. et al. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS Sleep Study // *Sleep*. 2015. Vol. 38. № 2. P. 251–257.
74. Song E.K., Wu J.R. Associations of vitamin D intake and sleep quality with cognitive dysfunction in older adults with heart failure // *J. Cardiovasc. Nurs.* 2018. Vol. 33. № 4. P. 392–399.
75. Valtueña J., González-Gross M., Huybrechts I. et al. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: the HELENA study // *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 2013. Vol. 59. № 3. P. 161–171.
76. Eng K.J., Quraishi S.A. Changes in vitamin D status after nasal continuous positive airway pressure: could alterations in systemic inflammatory markers explain these observations // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 12. ID 1471.
77. Mindell J.A., Cook R.A., Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 483–488.
78. Okun M.L., Coussons-Read M.E. Sleep disruption during pregnancy: how does it influence serum cytokines? // *J. Reprod. Immunol.* 2007. Vol. 73. № 2. P. 158–165.
79. Cheng T.S., Loy S.L., Cheung Y.B. et al. Plasma vitamin D deficiency is associated with poor sleep quality and night-time eating at mid-pregnancy in Singapore // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. № 4. ID E340.
80. Gunduz S., Kosger H., Aldemir S. et al. Sleep deprivation in the last trimester of pregnancy and inadequate vitamin D: is there a relationship? // *J. Chin. Med. Assoc.* 2016. Vol. 79. № 1. P. 34–38.
81. Jehan S., Masters-Isarilov A., Salifu I. et al. Sleep disorders in postmenopausal women // *J. Sleep Disord. Ther.* 2015. Vol. 4. № 5. ID 1000212.
82. Grandner M.A., Kripke D.F., Naidoo N., Langer R.D. Relationships among dietary nutrients and subjective sleep, objective sleep, and napping in women // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 1–13.
83. Leblanc E.S., Hedlin H., Qin F. et al. Calcium and vitamin D supplementation do not influence menopause-related symptoms: results of the Women's Health Initiative trial // *Maturitas*. 2015. Vol. 81. № 3. P. 377–383.
84. Mason C., de Dieu Tapsoba J., Duggan C. et al. Repletion of vitamin D associated with deterioration of sleep quality among postmenopausal women // *Prev. Med. (Baltim.)*. 2016. Vol. 93. P. 166–170.
85. Knight J.A., Wong J., Blackmore K.M. et al. Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women // *Cancer Causes Control*. 2010. Vol. 21. № 3. P. 479–483.
86. Pilz S., Frisch S., Koertke H. et al. Effects of vitamin D supplementation on testosterone levels in men // *Horm. Metab. Res.* 2011. Vol. 43. № 3. P. 223–225.
87. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // *Endocrinology*. 2000. Vol. 141. № 4. P. 1317–1324.

Opportunities of Pharmacological Therapy with Vitamin D for Management of Sleep Disorders

I.A. Filchenko^{1,2,3}, L.S. Korostovtseva¹, Yu.V. Sviryaev^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Contact person: Lyudmila Sergeevna Korostovtseva, lyudmila_korosto@mail.ru

Vitamin D is a steroid hormone that exerts a wide spectrum of biological effects associated not only with the control of phosphorus and calcium homeostasis, but also with the regulation of cardiovascular, endocrine and immune system and psychic functions. The data from anatomical and physiological studies confirming the functional role of vitamin D in the central nervous system point out the role of vitamin D in sleep homeostasis. The changes of vitamin D metabolism were described in various sleep disorders including obstructive sleep apnea, insomnia, restless leg syndrome, excessive daytime sleepiness and may substantiate opportunities of pharmacological normalization of vitamin D levels for the control of sleep disorders. This review article summarizes the current knowledge of the opportunities for the pharmacological therapy with vitamin D medications for sleep disorders with the consideration of the pathophysiological features of separate states.

Key words: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, vitamin D₃, sleep disorders, pharmacotherapy



¹ Клинический санаторий «Барвиха»
Управления делами
Президента РФ,
Москва

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский
Университет)

³ Научно-клинический центр
оториноларингологии
ФМБА России, Москва

⁴ Научный центр
проблем здоровья
семьи и репродукции
человека, Иркутск

⁵ Военно-медицинская
академия
им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов

Р.В. Бузунов¹, А.Д. Пальман², А.Ю. Мельников³, В.М. Авербух³,
И.М. Мадаева⁴, А.Н. Куликов⁵

Адрес для переписки: Александр Юзефович Мельников, rossleep@yandex.ru

Представлены основанные на международном опыте и систематическом обзоре литературы клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у взрослых – первое в России руководство для практических врачей по этому заболеванию, подготовленное профессиональным сообществом врачей-специалистов в области медицины сна. Рассмотрены ключевые понятия, диагностические критерии и классификация по степени тяжести СОАС, охарактеризованы типы диагностического оборудования, которое может быть использовано для выявления дыхательных нарушений во время сна, проанализированы различные методы лечения СОАС.

Ключевые слова: апноэ сна, синдром обструктивного апноэ сна, полисомнография, респираторная полиграфия, лечение апноэ, СИПАП-терапия

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) является одним из наиболее распространенных патологических состояний, непосредственно связанных со сном, и количество страдающих им пациентов в экономически развитых странах продолжает прогрессивно увеличиваться. В отсутствие адекватной и своевременной медицинской помощи СОАС приводит не только к значитель-

ному ухудшению качества жизни больного, но и к большому числу негативных медико-социальных последствий, включая высокий риск тяжелой сердечно-сосудистой патологии и возрастающую вероятность дорожно-транспортных происшествий. Вместе с тем на сегодняшний день разработаны инструменты для точной диагностики и методы эффективного лечения СОАС [1–4]. Настоящие рекомендации по диагностике и лечению СОАС

у взрослых пациентов – первое в Российской Федерации практическое руководство, разработанное на уровне всероссийской профессиональной организации врачей-сомнологов и направленное на стандартизацию деятельности отечественных специалистов, занимающихся респираторной медициной сна. Рекомендации были предложены членами научного совета Российского общества сомнологов, прошли обсуждение с участием всех членов общества, были рассмотрены и утверждены на IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» (2018).

Авторы рекомендаций выполнили систематический обзор литературы, представленной в базе данных PubMed и российской научной электронной библиотеке Elibrary.ru, а также проанализировали текущие рекомендации Американской академии медицины сна, Американского торакального общества, Американской академии стоматологической медицины сна, Канадского торакального общества, Европейского респираторного общества и ряда



других врачебных организаций и ассоциаций [5–30]. Некоторые рекомендации, содержащиеся в этих документах, были перенесены в настоящее руководство с небольшими изменениями или без таковых. На основании собственного практического опыта авторы постарались максимально актуализировать и адаптировать существующую мировую практику к реальным условиям работы российских специалистов в области медицины сна. Выводы, полученные в результате этой работы, представляют собой согласительный документ и оформлены в виде настоящих рекомендаций.

Для обозначения уровня значимости приведенных рекомендаций была использована следующая доказательная база.

Стандарт. Основывается на результатах целого ряда рандомизированных контролируемых исследований и крупных мета-анализов. В большинстве случаев совпадает со стандартами, принятыми в странах Западной Европы и Северной Америки.

Рекомендация. Основывается на результатах отдельных рандомизированных контролируемых, большом числе нерандомизированных неконтролируемых или наблюдательных исследований и прошло проверку многолетней клинической практикой. **Мнение.** Основывается на отдельных нерандомизированных неконтролируемых или наблюдательных исследованиях, описании случаев и личном практическом опыте авторов данных рекомендаций.

Ключевые понятия, определения и классификация

СОАС – нарушение дыхания во сне, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения дыхания или существенного уменьшения дыхательного потока при сохранении дыхательных усилий в результате обструкции верхних дыхательных путей, что обычно вызывает снижение насыщения крови

кислородом и фрагментацию сна, сопровождается храпом и избыточной дневной сонливостью [15].

Согласно существующему определению, обструктивное апноэ – дыхательная пауза во время сна с отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью 10 секунд и более на фоне сохраняющихся дыхательных усилий [8]. Обструктивное апноэ завершается реакцией активации – микропробуждением головного мозга. Смешанное апноэ, начинающееся как центральное с исчезновением носоротового воздушного потока и дыхательных усилий, но в дальнейшем характеризующееся возобновлением дыхательных усилий, исходя из существующих на сегодняшний день представлений о физиологии нарушений дыхания во время сна, следует приравнивать по клиническому значению к обструктивному. Необходимо иметь в виду, что часть эпизодов апноэ, которые не сопровождаются визуально различимыми при записи полисомнографии или респираторной полиграфии дыхательными движениями грудной клетки и брюшной стенки и поэтому классифицируются как центральные, в некоторых случаях также могут носить обструктивный характер. Это объясняется тем, что у некоторых пациентов рефлекторно происходит прекращение дыхательных усилий в ответ на обструкцию верхних дыхательных путей или для регистрации сигнала дыхательных движений просто не хватает чувствительности соответствующих датчиков. В связи с этим, если полиграфическая картина центральных апноэ регистрируется преимущественно в положении пациента на спине, а возобновление дыхания сопровождается храпом, есть вероятность, что они также исходно носят обструктивный характер (*рекомендация*).

Обструктивное гипопноэ характеризуется уменьшением носоротового воздушного потока на 30% и более по сравнению с исходным в течение не менее 10 секунд в сочетании со снижением сатурации кислородом на 3% и более и/или реакцией активации. Типичные признаки обструктивного гипопноэ: храп, уплощение кривой воздушного потока на вдохе и торакоабдоминальный парадокс (противофазные движения грудной клетки и брюшной стенки) во время события. При отсутствии пищеводного датчика давления дифференцировка обструктивного и центрального гипопноэ может быть затруднена и не является обязательной (*стандарт*) [7].

Респираторные эпизоды, включающие визуально различимое изменение воздушного потока и увеличение дыхательных усилий в сочетании с реакцией активации и при этом не достигающие критериев гипопноэ, называют микропробуждениями, связанными с дыхательными усилиями. Регистрация этих дыхательных событий при полисомнографии не является обязательной [7].

Ниже представлены диагностические критерии СОАС [15].

А. Присутствует хотя бы один симптом из перечисленных ниже.

1. Неосвежающий сон, дневная сонливость, чувство усталости и разбитости в течение дня или бессонница.
2. Пробуждение с ощущением задержки дыхания, нехватки воздуха или удушья.
3. Постоянный храп и/или остановки дыхания во время сна, со слов окружающих.

При полисомнографии или респираторной полиграфии выявляются следующие обструктивные события.

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



В. 15 и более любых обструктивных респираторных событий за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии) независимо от наличия критериев пункта А.

Степень тяжести СОАС оценивают на основании индекса апноэ – гипопноэ (ИАГ) или индекса дыхательных расстройств (ИДР) [11]. ИАГ – среднее суммарное количество апноэ и гипопноэ за час сна (при полисомнографии) или за час исследования (при респираторной полиграфии). ИДР – среднее суммарное количество всех дыхательных событий (апноэ, гипопноэ и микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями) за час сна (при полисомнографии). Из текста должно быть понятно, с помощью какого диагностического метода (полисомнографии или респираторной полиграфии) рассчитан тот или иной индекс (*стандарт*) [15]. Следует принимать во внимание, что частота респираторных событий по результатам респираторной полиграфии может недооцениваться. Это связано с тем, что не учитывается время бодрствования во время исследования и не регистрируются дыхательные события (гипопноэ и микропробуждения, связанные с дыхательными усилиями), сопровождающиеся реакциями активации при отсутствии значимых десатураций (*стандарт*) [31, 32].

В таблице 1 представлена классификация СОАС по степени тяжести (*стандарт*), которая не просто отражает мнение ряда экспертов, но имеет клиническое обоснование. Полученные в нескольких масштабных эпидемиологических исследованиях

данные свидетельствуют о том, что именно после пяти патологических респираторных событий за час сна обычно появляется и постепенно прогрессирует характерная для СОАС клиническая симптоматика. При ИАГ ≥ 15 начинает увеличиваться связанный с апноэ сна риск сердечно-сосудистых и обменных нарушений. При ИАГ ≥ 30 значительно возрастает вероятность возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводящих к смертельному исходу.

Следует подчеркнуть, что между величиной ИАГ и выраженностью субъективной симптоматики существует достаточно слабая корреляционная связь. В ряде случаев пациенты с весьма умеренными расстройствами дыхания во время сна могут описывать характерную клиническую картину СОАС, в то время как некоторые больные со значительно большим числом эпизодов апноэ, напротив, предъявляют минимум жалоб. Кроме того, все данные о связи между СОАС и разнообразными сердечно-сосудистыми осложнениями получены на основании оценки величины ИАГ, а связь между субъективной симптоматикой, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью не установлена. Необходимо также иметь в виду, что характерные для СОАС жалобы, и в первую очередь дневная сонливость, неспецифичны и широко распространены в популяции. Поэтому при оценке тяжести СОАС надо прежде всего ориентироваться на величину ИАГ или ИДР и только потом – на клинические проявления заболевания (*стандарт*) [11, 12, 23].

Диагностика

Большое число заболеваний может сопровождаться жалобами на нарушения сна и разнообразными сопутствующими дневными симптомами, включая дневную сонливость. Изолированная оценка внешних проявлений болезни в ходе непосредственного опроса больного или опосредованно с помощью разработанных для первичного выявления пациентов с обструктивным апноэ сна специальных опросников не может быть основанием для окончательной постановки диагноза СОАС (*стандарт*) [9, 33]. Несмотря на то что в типичных случаях можно с достаточно высокой вероятностью заподозрить это заболевание на основании имеющихся у пациента симптомов и признаков, на данный момент нет достоверного способа чисто клинической диагностики СОАС, и диагноз обязательно должен быть подтвержден инструментальными методами исследования (*стандарт*) [11]. Решение о необходимости специализированного обследования и его объеме может основываться на первичном анализе клинической картины заболевания в целом и результатах некоторых инструментальных методов обследования, например суточного мониторирования электрокардиограммы или артериального давления (*стандарт*) [9].

Существует целый ряд значительно отличающихся друг от друга по техническим характеристикам диагностических устройств, позволяющих объективно измерять различные параметры дыхания во время сна и с той или иной точностью выявлять имеющиеся респираторные нарушения. Чаще всего это оборудование подразделяют на четыре типа (табл. 2) [10, 34, 35].

Наиболее точным методом диагностики СОАС является стационарная полисомнография под контролем персонала (*стандарт*) [10], которая проводится

Таблица 1. Классификация СОАС по степени тяжести (*стандарт*)

Степень тяжести	ИАГ/ИДР
Норма	Менее 5
Легкая степень	5–14
Средняя степень	15–29
Тяжелая степень	30 и более



Таблица 2. Классификация диагностического оборудования, которое потенциально может быть использовано для диагностики дыхательных нарушений во время сна

Тип	Наименование	Регистрируемый показатель	Характеристика	Решаемая задача
1	Стационарная полисомнография под контролем персонала	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Проводится в условиях сомнологического центра под постоянным контролем медицинского персонала и с синхронизированной видеозаписью	Диагностика СОАС у любых больных. Определяется ИАГ или ИДР
2	Автономная полисомнография	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Проводится как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно, без наблюдения медицинского персонала, видеозапись может отсутствовать	Диагностика СОАС у большинства больных. Определяется ИАГ или ИДР
3	Респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторирование)	Параметры дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, иногда движений конечностей, положения тела	Проводится как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно, без наблюдения медицинского персонала, видеозапись обычно отсутствует	Диагностика СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью. Определяется ИАГ
4	Респираторная полиграфия без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия	Воздушный назальный поток и сатурация крови кислородом или только сатурация крови кислородом	Обычно проводится вне сомнологического центра	Скрининг СОАС. В отдельных случаях позволяет поставить достоверный диагноз. Определяется ИАГ или индекс десатурации

в условиях сомнологического центра. Полисомнография в автономном режиме с использованием портативных устройств и без наблюдения персонала во время исследования может выполняться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Полисомнография включает в себя одновременную регистрацию таких параметров, как электроэнцефалограмма, электроокулограмма, подбородочная электромиограмма, назальный (при помощи носовых канюль) и ороназальный (при помощи термистора) воздушный поток, торакоабдоминальные дыхательные усилия, электрокардиограмма, сатурация крови кислородом, положение тела,

электромиограмма нижних конечностей. Это единственная на сегодняшний день методика, позволяющая не просто выявить патологические респираторные события, но и соотнести их с истинной продолжительностью и структурой сна. В результате такого исследования можно получить величину ИАГ или при регистрации микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями, ИДР [8].

Респираторная полиграфия (кардиореспираторное и респираторное мониторирование), проводимая как в стационаре, так и амбулаторно, в первую очередь предназначена для подтверждения диагноза СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью выра-

женного (средней или тяжелой степени) СОАС (*стандарт*) [10, 31, 34]. Основным недостатком метода является невозможность объективизировать процесс сна. Полученный в итоге ИАГ потенциально может оказаться меньше, чем ИАГ, выявленный при полисомнографии. У пациентов с очень тяжелой обструкцией это не приводит к недооценке степени тяжести СОАС и изменению тактики лечения, но по мере уменьшения выраженности нарушений дыхания вероятность недооценки степени тяжести или даже ложноотрицательного результата возрастает.

Под высокой претестовой вероятностью следует понимать сочетание избыточной днев-

СОМНОЛОГИЯ



ной сонливости с как минимум двумя из трех критериев:

- 1) постоянный громкий храп;
- 2) остановки дыхания во сне, которые замечают окружающие, и/или пробуждения с одышкой или удушьем;
- 3) артериальная гипертензия (*рекомендация*).

Кроме того, портативные кардиореспираторные системы также могут достоверно выявлять клинически значимый СОАС и при исходно низкой претестовой вероятности (*рекомендация*), но при этом не позволяют исключить наличие СОАС, в том числе средней и тяжелой степени (*стандарт*) [10, 36].

В нашей стране под кардиореспираторным мониторингом традиционно понимают такой вариант респираторной полиграфии, при котором в числе прочего регистрируется электрокардиограмма. Если оценивается только частота пульса на основании пульсоксиметрии, то говорят о респираторном мониторинге. Применительно к диагностике СОАС эта разница несущественна, а использование такой классификации не обязательно (*мнение*).

На сегодняшний день представлено множество моделей кардиореспираторных и респираторных мониторов от разных производителей, которые по формальным критериям могут быть отнесены к устройствам третьего типа. Минимально достаточный набор регистрируемых параметров предполагает оценку назального воздушного потока с помощью носовой канюли, регистрацию дыхательных усилий посредством индуктивной плевтизмографии и сатурации крови кислородом (*стандарт*) [14, 31]. Предпочтительно использовать два торакоабдоминальных ремня, позволяющих по отдельности оценить дыхательные усилия в области груди и живота, однако наличие только одного ремня также приемлемо (*рекомендация*). Основным препятствием для использования респираторной

полиграфии при диагностике СОАС следует считать жалобы пациента на выраженные нарушения инициирования и поддержания сна. Из-за того, что нельзя оценить реальное время сна при сочетании вероятного СОАС и инсомнии, может существенно недооцениваться тяжесть нарушений дыхания во сне и изначально снижаться ценность результатов исследования у этой категории больных (*стандарт*). Кроме того, на результат кардиореспираторного или респираторного мониторинга может повлиять наличие у пациента коморбидных патологических состояний, сопровождающихся необструктивными нарушениями дыхания во время сна: центральными апноэ, гиповентиляцией и гипоксемией (*стандарт*) [10].

Респираторные мониторы с двумя каналами регистрации данных (воздушный поток и сатурация) уступают по информативности устройствам третьего типа. Однако на практике нередко складывается ситуация, когда другие инструментальные методы диагностики СОАС недоступны. В тех случаях, когда претестовая вероятность выраженного СОАС высока и отсутствуют тяжелые коморбидные состояния, респираторное мониторирование без оценки дыхательных усилий можно рассматривать в качестве приемлемой и достоверной диагностической методики наравне с устройствами третьего типа (*мнение*).

Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия позволяет выявлять связанные с СОАС повторяющиеся десатурации, но не обладает достаточной чувствительностью для диагностики СОАС, не фиксирует дыхательные события как основной клинический признак СОАС и не дает определять степень тяжести СОАС (за исключением тяжелых случаев). Этот метод может быть использован для инструментального скрининга, но не рекомендуется для рутинной

диагностики СОАС (*стандарт*) [27, 36].

Анализ результатов, полученных с помощью любого из существующих диагностических методов, должен в обязательном порядке проводить специалист, имеющий достаточную квалификацию в области респираторной медицины сна (*стандарт*). Использование медицинских заключений, основывающихся только на автоматической компьютерной расшифровке результатов исследования, неприемлемо (*стандарт*) [8, 10, 27].

Широкая распространенность в популяции обструктивных нарушений дыхания во время сна и отсутствие реальной возможности провести углубленное обследование всем потенциально нуждающимся в этом большим обуславливают необходимость разработки оптимальных принципов диагностики СОАС. Одним из них может быть широкое использование более простых и доступных диагностических методов. На практике этот подход обозначается как поэтапное выявление СОАС. Данная концепция ступенчатой диагностики предполагает, что на первом этапе лечащий врач оценивает клиническую картину заболевания и имеющийся риск СОАС при помощи стандартного осмотра, сбора анамнеза и опросников. Дополнительным скрининговым методом может быть компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия. Затем пациентам с высокой претестовой вероятностью выраженного СОАС и минимальным числом факторов, способствующих как ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам, проводится кардиореспираторное или респираторное мониторирование. Если выявляется выраженная степень СОАС и предполагается неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (Constant Positive Airway Pressure, СИПАП-терапия),



на этом диагностика может быть закончена. При отсутствии высокой претестовой вероятности, наличии факторов, препятствующих проведению кардиореспираторного и респираторного мониторинга, а также в тех случаях, когда необходимо уточнить степень тяжести СОАС и рассматриваются варианты лечения, отличные от СИПАП-терапии, пациента следует направить на полисомнографию (*рекомендация*). Это не означает, что полисомнографию нельзя использовать в качестве диагностической процедуры первой линии для диагностики СОАС у всех пациентов в тех случаях, когда это возможно.

Лечение

Целью лечения СОАС являются нормализация ИАГ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна (*стандарт*) [21, 23].

Перед началом лечения пациент должен пройти адекватное обследование для подтверждения диагноза и уточнения степени тяжести СОАС, так как тяжесть заболевания в значительной степени определяет выбор дальнейшей тактики. Начало любого лечения только на основании клинических признаков недопустимо (*стандарт*). В обязательном и интенсивном лечении нуждаются пациенты с тяжелой степенью СОАС (*стандарт*), при легкой и средней степени тяжести СОАС решение о необходимости активной терапии и ее объеме принимается индивидуально (*рекомендация*). При этом важно предупреждать прогрессирование СОАС, включая меры по устранению постоянного громкого храпа и избыточной массы тела (*рекомендация*) [23, 37].

Своевременно начатое, по показаниям и правильно проводимое лечение СОАС приводит к уменьшению или устранению

дневной сонливости, улучшению качества жизни, а также к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой и общей заболеваемости и смертности (*стандарт*) [11, 12]. Адекватное лечение СОАС должно быть обязательной составляющей терапии таких ассоциированных с апноэ сна патологических состояний, как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, нарушение сердечного ритма и проводимости, сахарный диабет второго типа (*стандарт*) [23].

На сегодняшний день существуют следующие основные подходы к лечению СОАС: снижение массы тела при ожирении, неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия) с различными модификациями, внутриротовые устройства и хирургическая коррекция обструкции верхних дыхательных путей, каждый из которых имеет область применения и ограничения (*стандарт*) [11, 23]. Позиционная терапия (методы, устраняющие сон на спине) может быть использована у пациентов с выраженной позиционной зависимостью (*рекомендация*) [26, 38]. Метод электростимуляции подъязычного нерва, эффективный при различной степени тяжести СОАС, особенно при ведущей роли снижения тонуса мышц глотки в патогенезе СОАС (*рекомендация*) [39], остается дорогостоящим и недоступным в Российской Федерации. Другие методы лечения в настоящее время не могут рассматриваться как эффективные при СОАС.

Снижение массы тела

Одним из основных факторов, приводящих к возникновению СОАС, является ожирение, поэтому у всех больных с избыточной массой тела следует добиваться снижения веса. Одного лишь значительного похудения бывает достаточно для устранения или существенного умень-

шения нарушений дыхания во время сна (*стандарт*) [40]. Несмотря на то что не во всех случаях снижение веса приводит к достаточному уменьшению степени тяжести СОАС, постепенная контролируемая нормализация массы тела положительно сказывается на состоянии здоровья в целом.

Консервативные мероприятия, направленные на снижение веса, особенно при морбидном ожирении, часто оказываются недостаточно эффективными. Хирургическая коррекция ожирения (бариатрическая хирургия) обычно дает выраженные результаты по снижению веса. Целесообразность использования бариатрической хирургии в качестве метода лечения СОАС представляется достаточно спорной, учитывая высокий риск различных осложнений при любом хирургическом вмешательстве у этой категории пациентов. Бариатрическая хирургия является методом выбора при лечении резистентного к консервативному лечению морбидного ожирения, а не способом коррекции СОАС. В то же время наличие СОАС необходимо учитывать при принятии решения о проведении бариатрического хирургического вмешательства. У пациентов с выраженной степенью СОАС такая операция требует обязательного использования СИПАП- или БиПАП-терапии в пред- и послеоперационном периоде (*стандарт*) [37].

Неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия и ее модификации)

СИПАП-терапия создает пневматический каркас, предупреждающий смыкание верхних дыхательных путей во время сна. СИПАП-терапия является наиболее эффективным и безопасным методом лечения СОАС средней и тяжелой степени (*стандарт*). Рутинное исполь-



зование СИПАП-терапии у пациентов с легким СОАС не рекомендуется (*рекомендация*) [11, 17, 22, 23].

Аппараты, обеспечивающие вентиляционную поддержку двумя или тремя уровнями положительного давления (БиПАП- и ТриПАП-терапия), могут оказаться полезными при плохой переносимости высокого уровня положительного давления воздушного потока, а также при сочетании СОАС с синдромами альвеолярной гиповентиляции/ гипоксемии во сне (при выраженном ожирении, хронической

обструктивной болезни легких, нервно-мышечных заболеваниях, патологии грудной клетки и др.) (*стандарт*) [17].

Адаптивная сервовентиляция может использоваться для лечения сочетания СОАС с синдромами центрального апноэ сна (*рекомендация*) [41]. Этот метод в настоящее время не рекомендуется применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (< 45%) (*рекомендация*) [5]. Абсолютных противопоказаний к лечению СОАС методами

вспомогательной вентиляции во время сна не существует (*стандарт*) [17]. С осторожностью такое лечение следует назначать при буллезной эмфиземе легких, наличии в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, утечек спинномозговой жидкости, рецидивирующем синусите, рецидивирующих глазных инфекциях, тяжелой дыхательной недостаточности, которая может потребовать интубации и дальнейшей искусственной вентиляции легких, выраженной гипотонии, выраженной дегидратации, час-

NB

Рекомендации по автоматической титрации параметров СИПАП-терапии

1. Не следует использовать авто-СИПАП-аппараты для диагностики СОАС.
2. Не следует использовать авто-СИПАП-аппараты для титрации и длительного лечения:
 - у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, тяжелыми легочными заболеваниями (например, хронической обструктивной болезнью легких), предполагаемыми ночными десатурациями, не связанными с СОАС (например, синдром гиповентиляции при ожирении);
 - пациентов, которые не храпят (из-за операции на мягком небе или по естественным причинам);
 - пациентов, которые страдают синдромами центрального апноэ сна.
3. Не следует использовать авто-СИПАП-аппараты для титрации лечебного давления по протоколу разделенной ночи (совмещения в течение одной ночи диагностики СОАС при помощи полисомнографии и титрации лечебного давления при помощи СИПАП-аппарата).
4. Авто-СИПАП-аппараты могут использоваться под контролем медперсонала и полисомнографии для определения фиксированного лечебного давления и его последующей установки в стандартных СИПАП-аппаратах для лечения СОАС средней и тяжелой степени.
5. Авто-СИПАП-аппараты могут использоваться для инициирования и проведения лечения в автоматическом режиме без текущего контроля персоналом у пациентов с СОАС средней и тяжелой степени без значимой коморбидности (хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, синдромов центрального апноэ сна или синдромов гиповентиляции).
6. Авто-СИПАП-аппараты могут использоваться без текущего контроля персоналом для определения фиксированного лечебного давления у пациентов с СОАС средней и тяжелой степени без значимой коморбидности (хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, синдромов центрального апноэ сна или синдромов гиповентиляции).
7. Пациенты, которые получают СИПАП-терапию с фиксированным давлением, установленным на основании автоматической титрации, или у которых проводится СИПАП-терапия в автоматическом режиме, должны находиться под динамическим наблюдением с целью определения эффективности и безопасности лечения.
8. В случае недостаточного клинического эффекта или других признаков неэффективности автоматической СИПАП-терапии требуется оценка ситуации и при необходимости проведение стандартной титрации режима СИПАП-терапии под контролем полисомнографии.



тых носовых кровотечениях, предшествующих хирургических вмешательствах на головном мозге, среднем или внутреннем ухе.

СиПАП-терапия может применяться как с постоянным, фиксированным в течение всей ночи давлением воздушного потока, так и с автоматической регулировкой давления в зависимости от характеристик дыхания пациента (авто-СиПАП-терапия) [21]. Авто-СиПАП-терапия почти не уступает по эффективности СиПАП-терапии с фиксированным давлением (*рекомендация*), уменьшает нагрузку давлением воздушного потока, особенно при выраженной позиционной зависимости или зависимости обструкции от стадий сна, и обычно более комфортна. Следует учитывать, что эффективность использования авто-СиПАП-аппаратов разных производителей у одного и того же пациента может отличаться в связи с различными алгоритмами регулировки работы этих аппаратов (*рекомендация*). Если количество центральных дыхательных событий (при комплексном апноэ сна, хронической сердечной недостаточности, неврологических расстройствах и др.) существенно, то авто-СиПАП-терапия при некоторых алгоритмах работы может оказаться неэффективной, и в этих случаях требуется использование аппаратов с фиксированным давлением дыхательного потока [42].

Традиционно проводится ручная титрация параметров СиПАП-терапии подготовленным персоналом в течение одной ночи в условиях сомнологического центра под контролем полисомнографии (*стандарт*) [18]. Ручная титрация параметров СиПАП-терапии под контролем кардиореспираторного мониторинга также возможна (*рекомендация*). Ручная титрация предпочтительна при большей степени тяжести СОАС, вероятности высокого уровня дав-

ления воздушного потока для коррекции дыхательных нарушений, при выраженной степени гипоксемии во сне по данным диагностического исследования, при сочетании СОАС с синдромами гиповентиляции/гипоксемии во сне (*стандарт*). Ручная титрация также может быть более эффективной при необходимости контроля за поведением пациента во время пробной терапии, при его эмоциональной лабильности, наличии хронической инсомнии (*мнение*).

У пациентов без выраженной коморбидности допустим автоматический подбор параметров СиПАП-терапии, а в некоторых случаях – переход на БиПАП-терапию при помощи авто-СиПАП- и авто-БиПАП-аппаратов, в том числе в амбулаторном режиме (*рекомендация*) [20]. Программное обеспечение аппарата в этом случае должно давать возможность детально проанализировать дыхательные параметры во время автоматической титрации, а использование дополнительного пульсоксиметрического датчика – проконтролировать сатурацию крови кислородом, если исходно она была существенно снижена. Автоматическую титрацию параметров СиПАП-терапии рекомендуется проводить в соответствии с приведенными рекомендациями.

При лечении СОАС методом СиПАП-терапии предпочтение отдается носовым маскам, а не носоротовым, в связи с большей舒适ностью и эффективностью, однако при существенных нарушениях носового дыхания и преимущественно ротовом дыхании применяются носоротовые маски (*рекомендация*) [43]. Использование подогреваемого увлажнителя (*стандарт*) и функция снижения давления на выдохе (*рекомендация*) могут повысить комфортность терапии для некоторых пациентов и улучшить их приверженность лечению. Существенно повышает комфортность терапии

титрация комфортного давления для засыпания, которая проводится персоналом в ручном режиме до начала пробной СиПАП-терапии (*рекомендация*). Пробная СиПАП-терапия в течение трех – семи ночей до назначения постоянной СиПАП-терапии позволяет повысить приверженность лечению (*рекомендация*) [1].

СиПАП-терапия применяется на постоянной основе в течение длительного времени и может быть отменена только в случае инструментального подтверждения стойкого устранения обструкции верхних дыхательных путей во сне (*стандарт*). Минимальной продолжительностью СиПАП-терапии для обеспечения ее эффективности считается в среднем четыре часа в сутки за все время использования, не менее пяти ночей в неделю (*стандарт*) [17]. В то же время при тяжелой степени СОАС эффективность СиПАП-терапии возрастает при увеличении времени использования и в идеале должна охватывать все время сна (*рекомендация*).

Внутриротовые приспособления

Исходя из понимания процессов, приводящих к обструкции верхних дыхательных путей при СОАС, создан ряд специальных механических устройств, предотвращающих коллапс глотки во время сна. Использование внутриротовых аппликаторов на сегодняшний день является одним из основных методов лечения СОАС и устранения храпа [25, 26, 28].

Существует два принципиально отличающихся по механизму типа внутриротовых приспособлений: выдвигающие вперед нижнюю челюсть и удерживающие корень языка. Эффективность приспособлений, удерживающих во время сна корень языка, до настоящего времени не доказана. Предпочтительно использовать ротовые аппликаторы, обеспечивающие протрузию нижней



челюсти (*стандарт*) [28]. Все приводимые ниже рекомендации касаются внутриротовых устройств, обеспечивающих смещение нижней челюсти вперед во время сна.

Механические внутриротовые приспособления представляют собой возможную альтернативу терапии положительным давлением или хирургическому лечению при легком и среднетяжелом СОАС. Они не рекомендуются для рутинного лечения пациентов с тяжелым апноэ сна, у которых СИПАП-терапия более эффективна (*стандарт*). Однако при плохой переносимости и приверженности СИПАП-терапии ротовые аппликаторы можно рассматривать в качестве терапевтической опции даже при тяжелом СОАС (*стандарт*) [44, 45].

Ротовые аппликаторы должны изготавливаться индивидуально, из разрешенных для использования в стоматологии биологически безопасных для пациента материалов, с учетом всех анатомических особенностей больного, строения и состояния его зубов, опытным стоматологом, имеющим должную квалификацию в этой области (*стандарт*). Ротовой аппликатор должен быть титруемым – иметь механизм, позволяющий изменять величину выдвижения нижней челюсти вперед (*стандарт*) [28]. Постепенное изменение величины выдвижения нижней челюсти является аналогом титрации величины давления воздушного потока при подборе СИПАП-терапии.

Серийно выпускаемые стандартные внутриротовые приспособления, предполагающие самостоятельную подгонку пациентом, менее эффективны и безопасны и поэтому не рекомендуются для широкого применения (*стандарт*) [28].

Полученный при использовании ротового аппликатора клинический эффект обязательно должен быть подтвержден с помощью объективных методов

исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии (*стандарт*) [28].

При использовании ротовых устройств серьезные побочные эффекты обычно не возникают, тем не менее пациент, использующий ротовой аппликатор, должен проходить регулярные осмотры стоматолога-ортодонта для своевременного выявления возможных стоматологических осложнений и изменения прикуса (*стандарт*) [28].

Приверженность терапии с использованием внутриротовых устройств весьма индивидуальна, но в целом выше, чем приверженность СИПАП-терапии. Некоторые больные отмечают выраженный дискомфорт при использовании ротовых аппликаторов, и им требуется дополнительное время для привыкания. Эффективность внутриротовых устройств в отношении показателей нарушения дыхания во время сна, качества сна и клинической симптоматики СОАС ниже, чем эффективность СИПАП-терапии (*стандарт*) [26, 44].

Хирургическая модификация верхних дыхательных путей

Хирургическая коррекция СОАС ставит задачей устранение анатомических причин, лежащих в основе обструкции верхних дыхательных путей во время сна [46]. В настоящее время достигнут значительный прогресс в области хирургической модификации верхних дыхательных путей, и хирургические методы лечения занимают законное место в арсенале имеющихся способов борьбы с СОАС. В то же время оперативное лечение апноэ сна оказывается достаточно эффективным только при исходно правильном отборе кандидатов на хирургическую коррекцию (*стандарт*) и сопряжено с определенными рисками, характерными для любого инвазивного вмешательства.

Необходимо провести тщательное обследование больного,

и только после того, как будет инструментально подтверждено наличие и установлена тяжесть СОАС, выявлены имеющиеся анатомические предпосылки со стороны верхних дыхательных путей и уточнена локализация обструкции, в индивидуальном порядке может быть принято решение о возможности и необходимом объеме хирургического вмешательства (*стандарт*). Эффективность операции должна в последующем подтверждаться с помощью инструментальных методов исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии (*стандарт*) [26].

Пациент должен быть проинформирован о частоте успешных исходов предлагаемого хирургического вмешательства, потенциальных осложнениях операции, а также альтернативном лечении, в том числе СИПАП-терапии и внутриротовых приспособлениях (*стандарт*) [26, 46].

Трахеостомия является единственным абсолютно эффективным способом хирургической коррекции СОАС, однако в настоящее время рассматривается как калечащая операция, имеет эффективную альтернативу в виде СИПАП-терапии и применяется лишь в исключительных случаях при тяжелом СОАС, невозможности СИПАП-терапии и по жизненным показаниям (*рекомендация*) [47].

Ортогнатические операции на лицевом скелете подразумевают выдвижение вперед верхней и нижней челюстей (максилло-мандибулярное выдвижение) или только нижней челюсти, что у отобранных пациентов приводит к значительному увеличению просвета верхних дыхательных путей. Максилло-мандибулярное выдвижение в целом демонстрирует высокую эффективность, в том числе при средней и тяжелой степени СОАС, низкую частоту серьезных осложнений и может быть рекомендовано некоторым пациентам, которые



не переносят или не желают использовать СИПАП-терапию (рекомендация). Потенциальной целевой группой для таких хирургических вмешательств являются пациенты с выраженными челюстно-лицевыми аномалиями (стандарт) [48].

Увулопалатопластика предполагает расширение дыхательных путей, расположенных за нёбной занавеской, и включает резекцию и сшивание передних и задних нёбных дужек, иссечение слизистой оболочки мягкого нёба и нёбного язычка. Эта процедура может быть эффективна при СОАС легкой и средней степени тяжести в случае изолированной обструкции верхних дыхательных путей на уровне мягкого нёба (рекомендация) [6, 46, 49]. При увулопалатопластике перед коррекцией мягкого нёба проводятся тонзиллэктомия, выделение и сшивание нёбно-глоточной и нёбно-язычной мышц, что может устранить проявления выраженного СОАС у пациентов с гипертрофией нёбных миндалин второй-третьей степени (стандарт). Если обструкция верхних дыхательных путей связана только с гипертрофией нёбных миндалин, может быть эффективной изолированная тонзиллэктомия, без вмешательства на мягком нёбе (стандарт) [50]. Лазерная увулопалатопластика включает в себя двусторонние вертикальные надрезы или линейные ожоги при помощи лазера непосредственно с обеих сторон от нёбного язычка и его лазерную резекцию. Этот метод в целом недостаточно эффективен в отношении показателей тяжести СОАС, а в ряде случаев может приводить к утяжелению

СОАС либо даже к его появлению на фоне ранее неосложненного храпа за счет увеличения ригидности мягкого нёба или формирования рубцового стеноза. При избыточной резекции мягкого нёба возникает нёбно-глоточная недостаточность, существенно снижающая качество жизни пациента. В качестве метода лечения СОАС лазерная увулопалатопластика не показана (стандарт) [19, 51].

Радиочастотная редукция мягкого нёба и корня языка – воздействие волнами радиочастотного диапазона на соответствующие анатомические структуры глотки с целью их последующего уплотнения и уменьшения объема. Если при использовании лазера рубец образуется поверхностно, то при радиочастотной редукции участок повреждения возникает и рубцуется под слизистой оболочкой. В результате такое вмешательство менее болезненно и легче переносится, сопровождается небольшим числом побочных эффектов и может быть эффективно при СОАС легкой и иногда средней степени тяжести (рекомендация) [52].

При выборе метода хирургической модификации верхних дыхательных путей с целью лечения СОАС, устранения храпа и для уточнения хирургической тактики, локализации и объема вмешательства целесообразно проводить эндоскопическое обследование верхних дыхательных путей в условиях медикаментозного сна – слип-эндоскопию (рекомендация) [53].

Хирургическое восстановление носового дыхания может улучшить результат комплексного лечения в сочетании с другими

хирургическими методиками (рекомендация), но не является самостоятельным методом лечения СОАС (стандарт). Хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию носового дыхания, может повысить эффективность и переносимость СИПАП-терапии (стандарт) [54].

Заключение

СОАС – широко распространенная и негативно влияющая на качество жизни и общее состояние здоровья пациента патология. Это заболевание все еще недостаточно известно отечественным врачам. В результате пациенты годами наблюдаются у специалистов разного профиля, не получая адекватной помощи и приобретая тяжелые осложнения, сокращающие продолжительность жизни. Практический опыт показывает: даже при наличии минимально необходимого набора диагностической и лечебной аппаратуры можно адекватно выявлять и эффективно лечить значительную часть больных с СОАС не только в специализированных сомнологических центрах, но и в лечебных учреждениях терапевтического, хирургического и стоматологического профиля. Авторы рекомендаций выражают надежду, что их труд станет еще одним шагом в повышении уровня знаний врачей широкого профиля и улучшении качества клинической медицины сна в нашей стране. *

Утверждено Российским обществом сомнологов на IV Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая сомнология» 16.02.2018.

СОМНОЛОГИЯ

Литература

- Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2013.
- Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос Медиа, 2002.
- Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ во сне в клинике внутренних болезней. Пособие для врачей. М., 2007.
- Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016.
- Aurora R.N., Bista S.R., Casey K.R. et al. Updated adaptive servo-ventilation recommendations for the



- 2012 AASM guideline: 'The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses' // *J. Clin. Sleep Med.* 2016. Vol. 12. № 5. P. 757–761.
6. *Aurora R.N., Casey K.R., Kristo D. et al.* Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults // *Sleep.* 2010. Vol. 33. № 10. P. 1408–1413.
 7. *Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J. et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine // *J. Clin. Sleep Med.* 2012. Vol. 8. № 5. P. 597–596.
 8. *Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al.* The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, Version 2.4. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2017.
 9. *Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al.* Screening for obstructive sleep apnea in adults: US preventive services task force recommendation statement // *JAMA.* 2017. Vol. 317. № 4. P. 407–414.
 10. *Collop N.A., Anderson W.M., Boehlecke B. et al.* Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine // *J. Clin. Sleep Med.* 2007. Vol. 3. № 7. P. 737–747.
 11. *Epstein L.J., Kristo D., Strollo P.J. et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults // *J. Clin. Sleep Med.* 2009. Vol. 5. № 3. P. 263–276.
 12. *Fleetham J., Ayas N., Bradley D. et al.* Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: Diagnosis and treatment of sleep disordered breathing // *Can. Respir. J.* 2011. Vol. 18. № 1. P. 25–47.
 13. *Gurubhagavatula I., Sullivan S., Meoli A. et al.* Management of obstructive sleep apnea in commercial motor vehicle operators: recommendations of the AASM sleep and transportation safety awareness task force // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. № 5. P. 745–758.
 14. Home sleep apnea testing reference manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
 15. The international classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
 16. *Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al.* Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. № 3. P. 479–504.
 17. *Kushida C.A., Littner M.R., Hirshkowitz M. et al.* Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders // *Sleep.* 2006. Vol. 29. № 3. P. 375–380.
 18. *Kushida C.A., Chediak A., Berry R.B. et al.* Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea // *J. Clin. Sleep Med.* 2008. Vol. 4. № 2. P. 157–171.
 19. *Lloberes P., Durán-Cantolla J., Martínez-García M.A. et al.* Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery // *Arch. Bronconeumol.* 2011. Vol. 47. № 3. P. 143–156.
 20. *Morgenthaler T.I., Aurora R.N., Brown T. et al.* Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report // *Sleep.* 2008. Vol. 31. № 1. P. 141–147.
 21. *Morgenthaler T.I., Kapen S., Lee-Chiong T. et al.* Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea // *Sleep.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1031–1035.
 22. *Netzer N.C., Ancoli-Israel S., Bliwise D.L. et al.* Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol. 48. № 4. P. 992–1018.
 23. *Qaseem A., Holty J.E., Owens D.K. et al.* Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159. № 7. P. 471–483.
 24. *Qaseem A., Dallas P., Owens D.K. et al.* Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 161. № 3. P. 210–220.
 25. *Ramar K., Dort L.C., Katz S.G. et al.* Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015 // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 7. P. 773–827.
 26. *Randerath W.J., Verbraecken J., Andreas S. et al.* Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 5. P. 1000–1028.
 27. *Rosen I.M., Kirsch D.B., Chervin R.D. et al.* Clinical use of a home sleep apnea test: an American Academy of Sleep Medicine position statement // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. № 10. P. 1205–1207.
 28. *Scherr S.C., Almeida F.R., Bennett K.M. et al.* Definition of an effective oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring: a report of the American Academy of Dental Sleep Medicine // *JDSM.* 2014. Vol. 1. № 1. P. 39–50.
 29. *Sharma S.K., Katoch V.M., Mohan A. et al.* Consensus & evidence-based INOSA Guidelines 2014 (first edition) // *Indian J. Med. Res.* 2014. Vol. 140. № 3. P. 451–468.
 30. *Strohl K.P., Brown D.B., Collop N. et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 11. P. 1259–1266.
 31. *ElShayeb M., Topfer L.A., Stafinski T. et al.* Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2014. Vol. 186. № 1. P. E25–51.
 32. *Escourrou P., Grote L., Penzel T. et al.* The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea // *J. Sleep Res.* 2015. Vol. 24. № 6. P. 730–738.
 33. *Abrishami A., Khajehdehi A., Chung F.* A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea // *Can. J. Anaesth.* 2010. Vol. 57. № 5. P. 423–438.



34. Cooksey J.A., Balachandran J.S. Portable monitoring for the diagnosis of OSA // *Chest*. 2016. Vol. 149. № 4. P. 1074–1081.
35. Collop N.A., Tracy S.L., Kapur V. et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation // *J. Clin. Sleep Med*. 2011. Vol. 7. № 5. P. 531–548.
36. Jonas D.E., Amick H.R., Feltner C. et al. Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force // *JAMA*. 2017. Vol. 317. № 4. P. 415–433.
37. Dixon J.B., Schachter L.M., O'Brien P.E. et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2012. Vol. 308. № 11. P. 1142–1149.
38. Ravesloot M.J., van Maanen J.P., Dun L., de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea: a review of the literature // *Sleep Breath*. 2013. Vol. 17. № 1. P. 39–49.
39. Certal V.F., Zaghi S., Riaz M. et al. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis // *Laryngoscope*. 2015. Vol. 125. № 5. P. 1254–1264.
40. Araghi M.H., Chen Y.F., Jagielski A. et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2013. Vol. 36. № 10. P. 1553–1562, 1562A–1562E.
41. Cowie M.R., Woehrle H., Wegscheider K. et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. № 12. P. 1095–1105.
42. Ip S., D'Ambrosio C., Patel K. et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses // *Syst. Rev*. 2012. Vol. 1. ID 20.
43. Andrade R.G.S., Viana F.M., Nascimento J.A. et al. Nasal vs oronasal CPAP for OSA treatment: a meta-analysis // *Chest*. 2018. Vol. 153. № 3. P. 665–674.
44. Bratton D.J., Gaisl T., Schlatzer C., Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis // *Lancet Respir. Med*. 2015. Vol. 3. № 11. P. 869–878.
45. Kuhn E., Schwarz E.I., Bratton D.J. et al. Effects of CPAP and mandibular advancement devices on health-related quality of life in OSA: a systematic review and meta-analysis // *Chest*. 2017. Vol. 151. № 4. P. 786–794.
46. Caples S.M., Rowley J.A., Prinsell J.R. et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 1396–1407.
47. Camacho M., Certal V., Brietzke S.E. et al. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Laryngoscope*. 2014. Vol. 124. № 3. P. 803–811.
48. Zaghi S., Holty J.E., Certal V. et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea. A meta-analysis // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2016. Vol. 142. № 1. P. 58–66.
49. Yaremchuk K. Palatal procedures for obstructive sleep apnea // *Otolaryngol. Clin. North Am*. 2016. Vol. 49. № 6. P. 1383–1397.
50. Camacho M., Li D., Kawai M. et al. Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Laryngoscope*. 2016. Vol. 126. № 9. P. 2176–2186.
51. Camacho M., Nesbitt N.B., Lambert E. et al. Laser-assisted uvulopalatoplasty for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2017. Vol. 40. № 3. ID zsx004.
52. Veer V., Yang W.Y., Green R., Kotecha B. Long-term safety and efficacy of radiofrequency ablation in the treatment of sleep disordered breathing: a meta-analysis // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2014. Vol. 271. № 11. P. 2863–2870.
53. Blumen M., Bequignon E., Chabolle F. Drug-induced sleep endoscopy: a new gold standard for evaluating OSAS? Part II: Results // *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis*. 2017. Vol. 134. № 2. P. 109–115.
54. Camacho M., Riaz M., Capasso R. et al. The effect of nasal surgery on continuous positive airway pressure device use and therapeutic treatment pressures: a systematic review and meta-analysis // *Sleep*. 2015. Vol. 38. № 2. P. 279–286.

Diagnosics and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine

R.V. Buzunov¹, A.D. Palman², A.Yu. Melnikov³, V.M. Averbukh³, I.M. Madayeva⁴, A.N. Kulikov⁵

¹ *Clinical Sanatorium 'Barvikha' of the Business Administration of the President of the RF, Moscow*

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)*

³ *Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology FMBA of Russia, Moscow*

⁴ *Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk*

⁵ *Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg*

Contact person: Aleksandr Yuzefovich Melnikov, rossleep@yandex.ru

Clinical recommendations on the diagnosis and treatment of obstructive sleep syndrome in adults, based on international experience and systematic literature review, are the first in Russia guideline on this disease for practical physicians, prepared by the professional community of experts in sleep medicine. Key concepts, diagnostic criteria, classification by severity, classification of diagnostic equipment and various management of obstructive sleep apnea syndrome in adults are considered.

Key words: sleep apnea, obstructive sleep apnea, polysomnography, respiratory polygraphy, apnea treatment, CPAP



Нарушения ритма «сон – бодрствование» при трансмеридианных перелетах (синдром смены часовых поясов) и их коррекция

И.В. Пудиков

Адрес для переписки: Игорь Валерьевич Пудиков, pudys@yandex.ru

Описываются клинические проявления синдрома смены часовых поясов при авиаперелетах. Клинические нарушения и адаптационные реакции при трансмеридианных перелетах рассматриваются как симптомы десинхроноза, вызванного рассогласованием биологических ритмов человека с социальным ритмом активности – покоя и циклом «свет – темнота» в месте назначения. Обсуждаются вопросы профилактики и лечения синдрома смены часовых поясов.

Ключевые слова: биологические ритмы, нарушения ритма «сон – бодрствование», синдром смены часовых поясов, фототерапия, трансмеридианные перелеты, десинхроноз, мелатонин

Введение

Нарушения сна при быстрых перелетах через несколько часовых поясов, или джет-лаг (от англ. *jet* – реактивный самолет + от. англ. *lag* – запаздывание), вошло в структуру синдрома смены часовых поясов (ССЧП), выделенного в самостоятельный тип (307.45-0) группы «Расстройства цикла „сон – бодрствование“» в Международной классификации расстройств сна второго пересмотра [1] и практически без изменений было воспроизведено в классификации третьего пересмотра [2].

Известны следующие диагностические критерии ССЧП.

А. Жалобы на бессонницу или чрезмерную сонливость в дневное время, вызванные быстрым пере-

летом хотя бы через два часовых пояса.

Б. Нарушения работоспособности и самочувствия в течение одного или двух дней после перелета, общее недомогание или соматические симптомы, например расстройство желудочно-кишечного тракта.

В. Нарушения сна, не объяснимые другим текущим соматическим, неврологическим или психическим расстройством, использованием лекарств или психоактивных веществ [1].

Интенсивность и продолжительность симптомов ССЧП связаны с рядом факторов:

- количеством пересекаемых часовых поясов;
- направлением перелета;
- способностью спать во время путешествия;

- наличием и интенсивностью местных сигналов циркадианного времени по прибытии;
- индивидуальной разницей в склонности к циркадианному рассогласованию [3].

У людей, часто путешествующих, дипломатов, бизнесменов расстройство типа джет-лаг может быть рецидивирующим или даже хроническим [3].

По данным С.И. Eastman и Н.Д. Burgess, в 2007 г. более 31 млн жителей США вылетели за границу, около 12 млн – в Европу и 7 млн – в Азию. Лица, отправлявшиеся в деловые поездки, в среднем совершали 4,5 перелета в год [4]. Тема нарушений сна, сказывающихся на здоровье населения и общественной безопасности, актуальна и для России, территория которой расположена в девяти часовых зонах.

Ряд исследований убедительно доказали, что ССЧП развивался у спортсменов при дальних перелетах, негативно влияя на их результативность [5], в частности у футболистов [6] и баскетболистов [7]. Даже когда спортсмены не отмечали клинически значимых проявлений, их физическое и психическое состояние изменялось, что так или иначе отражалось на игре [8].

Особенно остро проблема быстрых трансмеридианных перемещений стоит перед пилотами реактивных самолетов и бортопроводниками



[9]. У стюардесс, обслуживающих дальние авиарейсы, чаще нарушался менструальный цикл, было выше число спонтанных аборт [10, 11]. Так, в год, предшествующий обследованию, нарушения менструального цикла чаще наблюдались среди работающих стюардесс, чем среди бывших – 20,6 против 10,4% (обследовались женщины до 40 лет) [10].

Значительное отрицательное воздействие перелетов через несколько часовых поясов на физическое состояние человека отмечалось при переброске военнослужащих в армии США [12] и Великобритании [13]. Установлено влияние частых перелетов на рост распространенности онкологических заболеваний у пилотов дальнемагистральной авиации [14], рака груди у женщин-стюардесс [15, 16].

По общему мнению специалистов в области хронобиологии и медицины сна, ССЧП после трансмеридианных перелетов развивается в результате циркадианного смещения. Оно происходит вследствие десинхроноза биологических ритмов организма [17] между внутренними часами и внешним циклом «свет – темнота», вызванным быстрым перемещением через несколько часовых поясов [18]. Мозговые и периферические механизмы циркадианного часов характеризуются определенной инертностью, обеспечивающей стабильность и сопряженность физиологических функций целостного организма. В силу этого одномоментная перестройка всех биологических ритмов организма невозможна. По некоторым оценкам, для повторной синхронизации циркадианной системы требуется около суток за каждый пересеченный часовой пояс [3].

Стоит отметить, что собственно десинхроноз – не патологическое состояние. Термин отражает разлаженность биологических ритмов, которая может не сопровождаться клинически выраженными проявлениями и полностью редуцироваться. В большинстве случаев десинхроноз носит физиологический характер, приводя к адаптивной пе-

рестройке биологической ритмики и поведения [19].

Физиологический десинхроноз означает напряжение механизмов адаптации, перестройку реакций организма в ответ на изменение внешних условий [20]. При этом отмечаются колебания амплитуды суточных ритмов (и снижение, и повышение), постепенное уменьшение их числа (до 50% [19]), нарушение синфазности (координированности). При такой форме десинхроноза достигается качественная адаптация с нормальными значениями мезоров ритмов и признаки патологии отсутствуют.

Патологический десинхроноз, по определению Ф.И. Комарова и соавт., представляет собой состояние «неудовлетворительной адаптации, которая проявляется снижением числа достоверных ритмов ниже 50%, изменением мезоров, резким уменьшением амплитуды, асинхронностью ритмов вплоть до противофазности, что свидетельствует о снижении емкости адаптационных возможностей системы. У лиц с этой формой десинхроноза нарушаются сон, аппетит, повышается утомляемость, снижается работоспособность, возникают головные боли» [19]. Лица, испытывающие десинхроноз, составляют группу риска манифестации хронических заболеваний.

Возможно, лучшему пониманию механизма взаимодействия внешнего синхронизатора и внутренних осцилляторов, а также особенностей индивидуальной чувствительности некоторых лиц будет способствовать понятие хронестезии, введенное Б.М. Гехтом и Ф.И. Комаровым (1989). Хронестезия – чувствительность биологической системы (организма) к комплексу дестабилизирующих ее хронофизиологическую организацию факторов внешней и внутренней среды. Очевидно, что отсутствие ночного сна, соматические заболевания, повторные перелеты в течение короткого промежутка времени приводят к появлению симптомов ССЧП.

Современные теории регуляции сна, в частности модель конкурентных процессов, сформулированная

D.M. Edgar и соавт. (1993), объясняют взаимодействие между циркадианными и гомеостатическими факторами сна и бодрствования. Гомеостатическое давление сна выражается тенденцией увеличения сонливости пропорционально длительности бодрствования. Оно начинает расти сразу после пробуждения и постепенно накапливается в течение дня [3]. Однако (в соответствии с моделью конкурентных процессов) это накопленное давление сна не проявляется как явная сонливость, потому что в течение дня циркадианная система генерирует сигнал активности, который противодействует выражению давления сна. Затем в конце дня, за час или два до привычного сна, циркадианный сигнал активности стихает и баланс между двумя противоположными процессами смещается: человек чувствует сонливость. С наступлением сна накопленное гомеостатическое давление сна начинает рассеиваться, а с полноценным ночным сном к утру пропадает. У нормально функционирующих людей, живущих по регулярному повседневному режиму, гомеостатические и циркадианные системы синхронизированы друг с другом и с 24-часовым астрономическим циклом «день – ночь».

В качестве показателей состояния биологических ритмов организма используют ритм базальной температуры тела и ритм секреции мелатонина. Характеристики ритма базальной температуры тела надежнее, точнее и доступнее. Момент минимальной температуры тела, температурный надир (T_{\min}), – наиболее точный и стабильный показатель (маркер) интегрального состояния биологических ритмов. В норме T_{\min} обладает определенной «инертностью», стабильно отмечается за три-четыре часа до пробуждения и, таким образом, относительно устойчиво связан с ритмом «сон – бодрствование» [21, 22]. Установлена четкая связь суточного ритма базальной и поверхностной температуры тела с началом сна и чувством сонливости [23], надиром суточного ритма температуры



тела, метаболическими процессами и дельта-сном [21]. Определена тесная корреляция мощности электрической активности головного мозга в различные фазы сна с базальной температурой тела и мозга [22]. Стоит отметить, что наиболее серьезные исследования биологических ритмов человека, в частности в военной авиации и на флоте, выполнены с опорой именно на показатели суточного ритма температуры тела.

Патофизиология синдрома смены часовых поясов

Считается, что ССЧП имеет общий патофизиологический механизм с другими расстройствами циркадианного ритма сна – несоответствие между эндогенными циркадианскими ритмами (генерируемыми циркадианными часами в центральной нервной системе) и желаемым (или требуемым) графиком сна и бодрствования.

При десинхронозе, вызванном сменой часовых поясов, гомеостатические и циркадианные процессы не согласованы. Это приводит к тому, что несвоевременный циркадианный сигнал активности сокращает продолжительность и ухудшает качество сна. Гомеостатическое давление сна может накапливаться в течение нескольких дней, если инсомния, спровоцированная перелетом, продолжается. Более того, при циркадианном рассогласовании циркадианный сигнал активности уменьшен или отсутствует в дневное время (в состоянии бодрствования), гомеостатическое давление сна не компенсируется и сонливость появляется даже тогда, когда, казалось, человек получил достаточное количество сна [3]. По данным D. Désir и соавт., сон и психологические показатели полностью нормализуются только через 11 дней после полета. Частичное смещение акрофазы к новому часовому времени происходит уже через день после полета, но полная синхронизация акрофазы завершается только через десять дней после перелета в обоих направлениях [24].

Измерение T_{\min} позволяет надежно дифференцировать физиологи-

ческие и дезадаптивные явления смены часовых поясов [18]. В первом случае отклонения надирас точного ритма температуры отсутствуют. Во втором случае T_{\min} может сместиться относительно времени начала и/или окончания сна, а в наиболее тяжелых эпизодах оказаться в противофазе с периодом сна. Длительность восстановления исходного момента T_{\min} указывает на выраженность дезадаптации. Так, при перелете в восточном направлении через восемь часовых зон фаза суточного ритма оральной температуры тела восстанавливалась в течение десяти суток, причем в первые дни наблюдалась положительная корреляция со скоростью решения задач [25]. При перелете на запад через девять часовых зон у экипажа самолета противолодочной разведки Р-3 «Орион» военно-воздушных сил Норвегии наблюдались меньшие изменения фазы суточного ритма базальной температуры тела, чем при обратном полете на восток. А у одного из членов экипажа зарегистрирована 15-часовая задержка ритма температуры тела [26].

Помимо нарушения фазовых отношений ритма температуры тела и цикла «сон – бодрствование» при ССЧП наблюдается нарушение суточной ритмики секреции гормонов гипоталамо-надпочечниковой системы [24], пролактина [27], гормона роста [28], мелатонина [29].

Индивидуальные различия в толерантности к лишению сна могут определяться полиморфизмом длины гена *PER3* [30]. В 2003 г. S.N. Archer и соавт. сообщили, что полиморфизм микросателлитов кодирующей области циркадианно-синхронизирующего гена *PERIOD3* (*PER3*, 5/5, 4/5, 5/5) определяет хронотип человека и переносимость депривации ночного сна [31]. Людям с вариантом генотипа 5/5 необходимо избегать, насколько это возможно, смены часовых поясов [30]. Фазовое распределение между всеми *PERIOD2*-экспрессирующими нейронами супрахиазматического ядра увеличивалось на следующий день после

шестичасового сдвига светового цикла [32].

Ритмичность экспрессии циркадианных генов часов играет жизненно важную роль в регулировании процесса деления клеток и контроле повреждения ДНК. Циркадианные часы непосредственно воздействуют на онкогенный белок, МYC и опухолевый супрессор p53. Смена часовых поясов и измененный график сна – бодрствования заметно влияют на экспрессию генов молекулярных часов. Результаты показывают, что смена часовых поясов нарушает нормальную экспрессию циркадианных часовых белков, что приводит к постоянной экспрессии MYC и подавлению экспрессии p53. Таким образом, изменение циркадианных часов при смене часовых поясов отрицательно сказывается на экспрессии регуляторных генов клеточного цикла и способствует, в частности, неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток [14].

Сон при смене часовых поясов

Центральный симптом ССЧП – нарушения сна [18, 30, 33–35]. Вокруг него группируются другие симптомы ССЧП, что отражает внутренние закономерности развития этого патологического состояния [3] и роднит его с клиническими проявлениями некоторых форм аффективных расстройств, развитие которых, кстати, смена часовых поясов зачастую провоцирует [35]. Как отмечалось, клиническая и патогенетическая общность ССЧП нашла отражение в Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра. Помимо клинических проявлений ССЧП немалый интерес для сомнологии и медицины сна представляют редкие в силу дороговизны и сложности данные натурной полисомнографии лиц, совершающих длительные трансмеридианные перелеты.

Группа ученых из Института авиационной медицины военно-воздушных сил Великобритании проводила полисомнографию шести здоровым людям при перелете из Лондона в Детройт (пять



часовых поясов) и обратно в течение пяти суток [34] (табл. 1 и 2). Исследователи отметили, что адаптация сна к новым условиям заняла больше времени после полета на восток, чем на запад. Помимо трудностей с засыпанием у испытуемых также сократилась доля медленного сна на четвертую ночь, уменьшились общее время сна и эффективность сна на пятую ночь. Первую ночь после ночного перелета в восточном направлении испытуемые спали лучше, чем перед полетом, поскольку первый период отдыха был задержан на 19 часов. Они легли спать в 23:30 по Гринвичу, но поскольку адаптировались к восточному стандартному времени (18:30), то теперь у них имели место длительные задержки

сна и отношение фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ) к остальным фазам (не БДГ-сон – НБДГ) также было уменьшено. Считается, что относительно медленная адаптация связана с внутренним периодом циркадианного ритма, который больше, чем период вращения Земли. Это вполне может побудить человека продлить свой день (после полета на запад), но может привести к трудностям, когда ему нужно сократить свой день (после полета на восток) [34].

Адаптация к смене часовых поясов

Адаптация к десинхронозу, вызванному сменой часовых поясов, зависит от нескольких условий [36]. Важнейший фактор, определяющий адаптацию, – число часовых

поясов, которые пересекает субъект, точнее меридианная протяженность перелета, выраженная в градусах. Считается, что изменения биологических ритмов при перелетах в пределах двух часовых поясов легко компенсируются организмом и не требуют особых мероприятий [20]. При протяженных перелетах (7–12 часовых поясов) явления джет-лага возникают практически у всех людей. Адаптацию затрудняет возможность как опережающего, так и запаздывающего дрейфа фазы биологических ритмов [20, 37–39]. Кроме того, для адаптации при быстрой смене часовых поясов важна длительность пребывания в месте перелета. При непродолжительном пребывании (один-два дня) в связи с тем, что циркадианная адаптация

Таблица 1. Показатели полисомнографии в течение пяти ночей после перелета в западном направлении (n = 6)

Показатель	Контроль	Ночь				
		первая	вторая	третья	четвертая	пятая
Общее время сна, мин	454,60	437,60	452,80	456,20	455,10	445,80
Латентность сна, мин	17,90	6,50**	13,50	16,80	14,30	13,50
Эффективность сна	0,94	0,91	0,94	0,95	0,95	0,93
Латентность БДГ-сна, мин	79,80	75,30	69,30	59,90	84,90	81,00
Отношение БДГ/НБДГ	0,34	0,26*	0,43	0,45*	0,39	0,33
<i>Длительность стадий сна в первые шесть часов, мин</i>						
Бодрствование	3,00	7,30	5,00	2,00	2,70	4,60
Первая стадия	17,10	22,00	16,40	21,50	19,30	24,50
Вторая стадия	198,80	176,70	163,20**	174,40	182,50	192,40
Третья + четвертая стадия	64,30	86,00*	72,80	51,20*	64,20	58,30
БДГ	73,00	63,70	101,10**	105,40**	89,00	77,00

* p < 0,05.

** p < 0,01.

Таблица 2. Показатели полисомнографии в течение пяти ночей после перелета в восточном направлении (n = 6)

Показатель	Контроль	Ночь				
		первая	вторая	третья	четвертая	пятая
Общее время сна, мин	447,10	464,80	450,80	444,20	437,00	428,30*
Латентность сна, мин	18,20	17,40	29,70**	31,30**	37,90**	36,90**
Эффективность сна	0,92	0,96	0,93	0,92	0,90	0,88*
Латентность БДГ-сна, мин	83,30	92,90	80,10	72,90	75,10	69,00
БДГ/НБДГ	0,31	0,22**	0,26*	0,31	0,27	0,27
<i>Длительность стадий сна в первые шесть часов, мин</i>						
Бодрствование	5,00	1,00**	5,30	5,40	5,30	6,30
Первая стадия	22,00	9,70**	19,20	20,60	27,00	27,30
Вторая стадия	187,70	229,30**	198,00	187,80	206,40	205,30
Третья + четвертая стадия	72,00	72,20	59,30	65,10	49,90**	48,50*
БДГ	68,50	56,80	74,10	77,70	67,70**	69,00**

* p < 0,05.

** p < 0,01.



практически невозможна, отсутствуют рекомендации по адаптации циркадианной системы [30]. Для поддержания режима сна и бодрствования предпочтительно использовать кратковременные меры, например рациональный режим сна, прием кофеина и короткодействующих снотворных средств. При пребывании в месте назначения средней длительности (три – шесть дней) желателен, но трудно достижим такой режим сна, при котором положение надгрудной базальной температуры тела совпадало бы с интервалом сна. При длительном пребывании (более шести дней) стратегии адаптации включают соблюдение режима сна – бодрствования и цикла «свет – темнота». Полезным может быть использование искусственного освещения, обогащенного коротковолновым излучением [30].

Еще один фактор, имеющий значение для адаптации к смене часовых поясов, – направление перелета: западное или восточное [4, 20, 40, 41]. Перелет в западном направлении большинство людей переносят легче, чем в восточном, что, вероятно, связано с преобладанием в популяции вечернего хронотипа («сова») [4, 18, 36]. Однако на практике это не всегда так. Например, у пилотов австралийских военно-вооруженных сил лучшая адаптация отмечалась при перелетах на восток, чем при перелетах на запад [42]. Изменения продолжительности сна с увеличением БДГ-сна и субъективный психологический дискомфорт, оцененный по Шкале тревоги и депрессии Гамильтона, были значительными именно после полета на восток [24].

В реальных условиях факторов, предопределяющих развитие явлений смены часовых поясов, гораздо больше. Например, на выраженность явлений смены часовых поясов и формирование клинического ССЧП влияют продолжительность светового дня в пунктах вылета и прилета, сезонная и широтная составляющие, изменения фотопериода, индивидуальные особенности человека, длительность самого перелета, промежуточные остановки, факт пересечения линии перемены дат и даже время вылета. Большие

индивидуальные различия в скорости и направлении адаптации создают сложности для планирования временного режима в соответствии с циркадианной фазой каждого человека.

Лечение синдрома смены часовых поясов

В лечении ССЧП применяются медикаментозные средства [5], физиотерапия [43], планирование и организация режима сна, естественного освещения [17, 36]. Наибольшее распространение получил комплексный метод терапии ССЧП с использованием хронобиологического подхода [40, 44].

Медикаментозное лечение ССЧП складывается из терапии дневной сонливости, сниженной работоспособности и собственно трудностей засыпания и поддержания сна в условиях нового местопребывания. Для повышения уровня бодрствования и преодоления дневной сонливости при ССЧП зарубежные авторы предлагают принимать кофеин [45], модафинил и армодафинил [46]. Модафинил – эффективный аналептик [47], несмотря на это, он не меняет хронобиологической реактивности организма. 18 мая 2012 г. модафинил включен в список наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых устанавливаются меры контроля [48]. Всемирным антидопинговым агентством препарат внесен в список запрещенных стимуляторов [49].

Для улучшения дневного сна применяются препараты различных фармакологических групп. В первую очередь, препараты бензодиазепинового ряда с коротким периодом полувыведения [50, 51]. В частности, в специализированной литературе сообщалось о приеме с этой целью темазепама [51–53], который широко использовали британские летчики и командос в ходе Фолклендского конфликта [13]. Вторых, гипнотики (снотворные средства): золпидем [54, 55] и зопиклон [56]. С целью достижения

комплексного эффекта терапии – уменьшения дневной сонливости, повышения работоспособности и нормализации сна предлагается сочетать препараты обеих групп [54]. Сообщалось о более выраженном стимулирующем эффекте кофеина и модафинила после приема золпидема [54].

При назначении медикаментозных средств для лечения ССЧП признанный авторитет в области терапии нарушений сна А.Н. Nicholson рекомендует учитывать направление перелета. По мнению этого специалиста, после полета на восток гипнотик может быть полезен, но не так необходим после полета на запад, особенно если пересекается менее пяти-шести часовых поясов [33].

Стоит отметить, что и бензодиазепины, и снотворные третьего поколения (тоже агонисты бензодиазепиновых рецепторов), особенно при систематическом употреблении, вызывают изменение архитектуры сна [57]. В отличие от них мелатонин – пептид, секретлируемый эпифизом в темное время суток, реализует сомногенный механизм, вероятно, через MT_1 - и MT_2 -рецепторы супрахиазматических ядер гипоталамуса [35]. Препараты мелатонина широко применяются для коррекции явлений смены часовых поясов и лечения ССЧП [29, 38, 39]. Считается, что мелатонин не нарушает архитектуру сна [35]. Однако некоторые авторы выражают сомнение в эффективности препаратов мелатонина в лечении ССЧП: «утверждение о том, что мелатонин ускоряет переход цикла „сон – бодрствование“ в новый часовой пояс, является спорным, и его рекомендуемое использование может ухудшить внимание в рабочее время» [33]. Это привело к попыткам сочетать мелатонин с другими медикаментозными препаратами [45, 53] и физиотерапевтическими методами [44].

Возможное решение проблемы инсомнии при смене часовых поясов – прием доксиламина, блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов



из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и М-холиноблокирующее действие, сокращает время засыпания, улучшает качество сна, не изменяя его структуры. Длительность действия доксиламина составляет шесть – восемь часов [58]. Рациональным прием доксиламина представляется при кратковременном (одни сутки – трое суток) пребывании в месте перелета, учитывая рекомендации [34]. Один из препаратов доксиламина, доступных в России, – Реслип (АО «Фармпредприятие «Оболенское»), содержащий 15 мг активного вещества.

За рубежом для коррекции физиологического десинхроноза при смене часовых поясов и лечения ССЧП широко применяется фототерапия – физиотерапевтический метод, основанный на воздействии яркого света на зрительные среды глаза [12, 43]. Считается, что фототерапия более эффективно, чем медикаменты, смещает фазу биологических ритмов, в частности ритмов секреции мелатонина и базальной температуры тела [43]. При этом важно соблюдать режим фототерапии, принципиально отличающийся при перелетах в западном и восточном направлении [40, 59].

Наиболее эффективной стратегией коррекции смены часовых поясов признается хронобиологический подход, совмещающий фототерапию и прием мелатонина (или гипнотиков) в определенное время суток в сочетании с пред- и после-полетным изменением режима сна и избеганием яркого освещения [4, 17, 36, 40, 44].

Рассмотрим подробнее хронобиологическую стратегию коррекции явлений смены часовых поясов на примере перелета по маршруту Хабаровск – Москва и обратно (рис. 1 и 2).

Если человек совершил перелет по маршруту Хабаровск – Москва в воскресенье и, стараясь соответствовать местному (московскому) ритму социальной активности и циклу «свет – темнота», пытается заснуть в 23:30 (по московскому времени), то его биологические



Рис. 1. Хронофизиологическая ситуация при перелете Хабаровск – Москва и обратно



Примечание. D – избегание естественного освещения с помощью солнцезащитных очков; L – искусственное освещение (фототерапия); M – прием мелатонина или гипнотика с коротким периодом полувыведения; S – пребывание в условиях естественного солнечного освещения.

Рис. 2. Перелет Хабаровск – Москва и обратно и комплексная хронобиологическая коррекция явлений смены часовых поясов



ритмы (рассчитанные по моменту T_{\min}) будут отставать от цикла «активность – покой» в Москве и задерживаться по отношению к хабаровскому времени в течение по крайней мере шести суток. Однако, как видно на рис. 1, надир ритма температуры тела не совпадает с интервалом сна только один раз – в день прилета. В остальные дни, хотя имеется отставание ритма температуры от ритма сна – бодрствования, T_{\min} расположен в зоне сна. При обратном перелете Москва – Хабаровск возможны два варианта: задержка и опережение – отставание фазы биологических ритмов по отношению к московскому времени. Так или иначе, исходное положение фазы в 04:00 часа утра будет достигнуто гораздо позже, чем при перелете в западном направлении – только на девятый день. Однако в случае опережающей фазы надир ритма температуры тела «войдет» в зону сна на пятые-шестые сутки, а в случае задержанной фазы – только на девятые.

Комплекс хронобиологических мер позволяет сгладить проявления смены часовых поясов (см. рис. 2). При полете в западном направлении большое значение имеет предполетное изменение расписания сна. Более поздний отход ко сну (на 1,5–2 часа в сутки) за два дня до вылета инициирует задержку T_{\min} , сокращая время адаптации к новым условиям примерно в два раза (дни, обозначенные –2, –1 и 0 на рис. 2). Сон в самолете также позволяет «затянуть» фазу цикла «сон – бодрствование», способствуя смещению надира ритма температуры тела в естественное для пункта прилета положение. Важный момент – искусственное освещение (фототерапия) непосредственно перед сном в предполетный период (L на рис. 2), которое помогает задержать фазу биологических ритмов, и ограничение естественного освещения с помощью темных солнцезащитных очков в первые часы после пробуждения в день вылета (D на рис. 2).

Пребывание в условиях естественного солнечного освещения в первый день, а при необходимости и вечерние сеансы искусственного освещения в первые двое-трое суток после прилета (S и L в верхней части рис. 2) также способствуют «затягиванию» биологических ритмов.

При возвращении из Москвы в Хабаровск хронобиологическая корректировка осуществляется с помощью приема мелатонина или гипновитика с коротким периодом полувыведения за одну ночь до вылета с дальнейшим приемом препарата после прибытия, что ведет к смещению фазы биологических ритмов на более раннее время (M на рис. 2), пребывания в условиях естественного освещения после пробуждения в день вылета и в течение недели после перелета (S в правой нижней части рис. 2).

Представленная схема комплексной коррекции явлений быстрой смены часовых поясов рекомендуется многими современными зарубежными хронофизиологами [4, 17, 30, 36, 40, 44]. К сожалению, на практике она зачастую не обеспечивает полного устранения явлений смены часовых поясов и симптомов ССЧП. Вероятно, основная проблема заключается в том, что ритм базальной температуры тела (в отличие, например, от ритма мелатонина) обладает значительной инертностью и его не всегда можно «сдвинуть» даже с помощью совокупных мер: модификации режима сна, фототерапии, приема мелатонина и регуляции цикла «свет – темнота». Тем не менее комплексная коррекция явлений смены часовых поясов позволяет уменьшить их глубину и выраженность, снизить риск хронического ССЧП.

Практические рекомендации

1. Единственный способ избежать ССЧП – адаптироваться или по крайней мере частично адаптироваться к новому времени перед полетом.

2. Правильный расчет комплексной коррекции явлений смены часовых поясов возможен только в том случае, если установлено положение циркадианной фазы человека.

3. Лица с явным утренним хронотипом («жаворонки») могут испытывать более выраженные явления смены часовых поясов. Им рекомендуется использовать соответствующие стратегии, чтобы избежать расстройств сна.

4. Наиболее эффективна комплексная коррекция явлений смены часовых поясов, включающая фототерапию, прием снотворного с коротким периодом полувыведения (или мелатонина), планирование режима сна до и после перелета, сон в самолете, избегание яркого освещения в определенные временные интервалы. Время проведения процедур определяется временем в зоне прилета.

5. При кратковременном пребывании в пункте назначения нет смысла пытаться адаптировать циркадианную систему к новому часовому поясу. Необходимо сохранить сон, насколько это возможно, мерами гигиены сна и/или снотворными средствами и поддерживать состояние бодрствования, например с помощью кофеина. Планировать мероприятия в пункте назначения желательно на момент максимальной работоспособности.

6. При длительном пребывании и в тех случаях, когда критически важно сохранить работоспособность сразу по прибытии, помимо комплекса коррекции явлений смены часовых поясов рекомендуется предполетное изменение графика сна.

7. При пребывании в пункте назначения от трех до шести дней используются те же рекомендации, что и для длительного пребывания, желательно смещение надира ритма температуры тела в период сна. *

Публикация поддержана компанией АО «Фармпредприятие «Оболenskое».

* В англоязычной литературе принят термин to advance – опережать. В русском языке из-за антонимичности слов «опережать» и «отставать» возможна смысловая путаница.



Литература

1. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. The international classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Sack R.L. The pathophysiology of jet lag // *Travel Med. Infect. Dis.* 2009. Vol. 7. № 2. P. 102–110.
4. Eastman C.I., Burgess H.J. How to travel the world without jet lag // *Sleep Med. Clin.* 2009. Vol. 4. № 2. P. 241–255.
5. Lagarde D. Pharmacological approach to desynchronization of the sleep-wakefulness cycle in the military and sport environment // *Ann. Pharm. Fr.* 2007. Vol. 65. № 4. P. 258–264.
6. Fullagar H.H., Duffield R., Skorski S. et al. Sleep, travel, and recovery responses of national footballers during and after long-haul international air travel // *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2016. Vol. 11. № 1. P. 86–95.
7. Huyghe T., Scanlan A.T., Dalbo V.J., Calleja-González J. The negative influence of air travel on health and performance in the national basketball association: a narrative review // *Sports (Basel)*. 2018. Vol. 6. № 3. ID E89.
8. Lee A., Galvez J.C. Jet lag in athletes // *Sports Health*. 2012. Vol. 4. № 3. P. 211–216.
9. Ariznavarreta C., Cardinali D.P., Villanua M.A. et al. Circadian rhythms in airline pilots submitted to long-haul transmeridian flights // *Aviat. Space Environ. Med.* 2002. Vol. 73. № 5. P. 445–455.
10. Lauria L., Ballard T.J., Caldora M. et al. Reproductive disorders and pregnancy outcomes among female flight attendants // *Aviat. Space Environ. Med.* 2006. Vol. 77. № 5. P. 533–539.
11. Radowicka M., Pietrzak B., Wielgoś M. Assessment of the occurrence of menstrual disorders in female flight attendants – preliminary report and literature review // *Neuroendocrinol. Lett.* 2013. Vol. 34. № 8. P. 809–813.
12. Moline M.L., Pollack C.P., Zendell S. et al. A laboratory study of the effects of diet and bright light countermeasures to jet lag // *Techn. Rep. Natick*. 1990. TR-90-024. P. 1–84.
13. Nicholson A.N. Long-range air capability and the South Atlantic Campaign // *Aviat. Space Environ. Med.* 1984. Vol. 55. № 4. P. 269–270.
14. Hassan A., Ahmad J., Ashraf H., Ali A. Modeling and analysis of the impacts of jet lag on circadian rhythm and its role in tumor growth // *Peer J*. 2018. Vol. 6. ID e4877.
15. Rafnsson V., Tulinius H., Jonasson J.G., Hrafnkelsson J. Risk of breast cancer in female flight attendants: a population-based study (Iceland) // *Cancer Causes Control*. 2001. Vol. 12. № 2. P. 95–101.
16. Reynolds P., Cone J., Layefsky M. et al. Cancer incidence in California flight attendants (United States) // *Cancer Causes Control*. 2002. Vol. 13. № 4. P. 317–324.
17. Comperatore C.A., Krueger G.P. Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies // *Occup. Med.* 1990. Vol. 5. № 2. P. 323–341.
18. Kolla B.P., Auger R.R. Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock // *Cleve Clin. J. Med.* 2011. Vol. 78. № 10. P. 675–684.
19. Комаров Ф.И., Романов Ю.А., Хетагурова Л.Г. Дизрегуляторная хронопатология // *Дизрегуляторная патология / под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002. С. 157–175.*
20. Матюхин В.А., Путилов А.А., Ежов С.Н. Рекомендации по прогнозированию и профилактике десинхронозов (хронофизиологические аспекты географических перемещений). Новосибирск, 1983.
21. Berger R.J., Palca J.W., Walker J.M., Phillips N.H. Correlations between body temperatures, metabolic rate and slow wave sleep in humans // *Neurosci. Lett.* 1988. Vol. 86. № 2. P. 230–234.
22. Dijk D.J., Cajochen C., Tobler I., Borbély A.A. Sleep extension in humans: sleep stages, EEG power spectra and body temperature // *Sleep*. 1991. Vol. 14. № 4. P. 294–306.
23. Gradisar M., Lack L. Relationships between the circadian rhythms of finger temperature, core temperature, sleep latency, and subjective sleepiness // *J. Biol. Rhythm.* 2004. Vol. 19. № 2. P. 157–163.
24. Désir D., Van Cauter E., Fang V.S. et al. Effects of “jet lag” on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981. Vol. 52. № 4. P. 628–641.
25. Colquhoun W.P. Effects of personality on body temperature and mental efficiency following transmeridian flight // *Aviat. Space Environ. Med.* 1984. Vol. 55. № 6. P. 493–496.
26. Gander P.H., Myhre G., Graeber R.C. et al. Adjustment of sleep and the circadian temperature rhythm after flights across nine time zones // *Aviat. Space Environ. Med.* 1989. Vol. 60. № 8. P. 733–743.
27. Van Cauter E., Désir D., Refetoff S. et al. The relationship between episodic variations of plasma prolactin and REM-non-REM cyclicity is an artifact // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982. Vol. 54. № 1. P. 70–75.
28. Golstein J., Van Cauter E., Désir D. et al. Effects of «jet lag» on hormonal patterns. IV. Time shifts increase growth hormone release // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983. Vol. 56. № 3. P. 433–440.
29. Arendt J., Aldhous M., Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: preliminary results of controlled double blind trial // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1986. Vol. 292. № 6529. ID 1170.
30. Arendt J. Managing jet lag: some of the problems and possible new solutions // *Sleep Med. Rev.* 2009. Vol. 13. № 4. P. 249–256.
31. Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J. et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // *Sleep*. 2003. Vol. 26. № 4. P. 413–415.
32. Davidson A.J., Castanon-Cervantes O., Leise T.L. et al. Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system // *Eur. J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. № 1. P. 171–180.
33. Nicholson A.N. Sleep and intercontinental flights // *Travel Med. Infect. Dis.* 2006. Vol. 4. № 6. P. 336–339.
34. Nicholson A.N., Pascoe P., Spencer M.B. et al. Sleep after transmeridian flights // *Lancet*. 1986. Vol. 328. № 8517. P. 1205–1208.
35. Srinivasan V., Singh J., Pandi-Perumal S.R. et al. Jet lag, circadian rhythm sleep disturbances, and depression: the role of melatonin and its analogs // *Adv. Ther.* 2010. Vol. 27. № 11. P. 796–813.



36. Daan S., Lewy A.J. Scheduled exposure to daylight: a potential strategy to reduce "jet lag" following transmeridian flight // *Psychopharmacol. Bull.* 1984. Vol. 20. № 3. P. 566–568.
37. Колпаков В.В. Хронофизиология меридиональных перемещений человека при вахтово-экспедиционной организации труда // *Хронобиология и хрономедицина. Тезисы докладов на 2-м симпозиуме СССР – ГДР (Тюмень, 23–27 ноября 1982 г.)*. Тюмень, 1982.
38. Edwards B.J., Atkinson G., Waterhouse J. et al. Use of melatonin in recovery from jet-lag following an eastward flight across 10 time-zones // *Ergonomics*. 2000. Vol. 43. № 10. P. 1501–1513.
39. Samel A., Wegmann H.M., Vejvoda M. et al. Influence of melatonin treatment on human circadian rhythmicity before and after a simulated 9-hr time shift // *J. Biol. Rhythms*. 1991. Vol. 6. № 3. P. 235–248.
40. Paul M.A., Miller J.C., Love R.J. et al. Timing light treatment for eastward and westward travel preparation // *Chronobiol. Int.* 2009. Vol. 26. № 5. P. 867–890.
41. Fowler P.M., Knez W., Crowcroft S. et al. Greater effect of East versus West travel on jet lag, sleep, and team sport performance // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017. Vol. 49. № 12. P. 2548–2561.
42. Roach G.D., Rodgers M., Dawson D. Circadian adaptation of aircrew to transmeridian flight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2002. Vol. 73. № 12. P. 1153–1160.
43. Wever R.A. Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms // *Ann. NY Acad. Sci.* 1985. Vol. 453. P. 282–304.
44. Parry B.L. Jet lag: minimizing its effects with critically timed bright light and melatonin administration // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2002. Vol. 4. № 5. P. 463–466.
45. Beaumont M., Batéjat D., Piérard C. et al. Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96. № 1. P. 50–58.
46. McCarty D.E. Ready for takeoff? A critical review of armodafinil and modafinil for the treatment of sleepiness associated with jet lag // *Nat. Sci. Sleep.* 2010. Vol. 2. P. 85–94.
47. Caldwell J.A., Caldwell J.L., Smith J.K., Brown D.L. Modafinil's effects on simulator performance and mood in pilots during 37 h without sleep // *Aviat. Space Environ. Med.* 2004. Vol. 75. № 9. P. 777–784.
48. О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров: постановление Правительства РФ от 18 мая 2012 г. № 491.
49. Prohibited list // www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf.
50. Buxton O.M., Copinschi G., van Onderbergen A. et al. A benzodiazepine hypnotic facilitates adaptation of circadian rhythms and sleep-wake homeostasis to an eight hour delay shift simulating westward jet lag // *Sleep*. 2000. Vol. 23. № 7. P. 915–927.
51. Donaldson E., Kennaway D.J. Effects of temazepam on sleep, performance, and rhythmic 6-sulphatoxymelatonin and cortisol excretion after transmeridian travel // *Aviat. Space Environ. Med.* 1991. Vol. 62. № 7. P. 654–660.
52. Caldwell J.L., Prazinko B.F., Rowe T. et al. Improving daytime sleep with temazepam as a countermeasure for shift lag // *Aviat. Space Environ. Med.* 2003. Vol. 74. № 2. P. 153–163.
53. Rogers N.L., Kennaway D.J., Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration // *J. Sleep Res.* 2003. Vol. 12. № 3. P. 207–212.
54. Batejat D., Coste O., Van Beers P. et al. Prior sleep with zolpidem enhances the effect of caffeine or modafinil during 18 hours continuous work // *Aviat. Space Environ. Med.* 2006. Vol. 77. № 5. P. 515–525.
55. Jamieson A.O., Zammit G.K., Rosenberg R.S. et al. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag // *Sleep Med.* 2001. Vol. 2. № 5. P. 423–430.
56. Daurat A., Benoit O., Buguet A. Effects of zopiclone on the rest/activity rhythm after a westward flight across five time zones // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2000. Vol. 149. № 3. P. 241–245.
57. Dujardin K., Guieu J.D., Leconte-Lambert C. et al. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions. A study of untreated snoring // *Pharmacopsychiatry*. 1998. Vol. 31. № 1. P. 14–18.
58. Стрыгин К.Н. Инсомния как симптом при расстройствах сна // *Эффективная фармакотерапия*. 2017. Вып. 35. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 5». С. 72–78.
59. Burgess H.J., Crowley S.J., Gazda C.J. et al. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light // *J. Biol. Rhythms*. 2003. Vol. 18. № 4. P. 318–328.

'Sleep-Wakefulness' Dysrhythmias in Transmeridian Flights (Time Zone Change Syndrome) and Their Correction

I.V. Pudikov

Alekseev's Clinical Psychiatric Hospital, Moscow

Contact person: Igor Valeryevich Pudikov, pudys@yandex.ru

Describe the clinical symptoms of jet lag associated with transmeridian travel. Clinical disorders and adaptive reactions in transmeridian flights are considered as manifestations of desynchronization caused by the mismatch of human biological rhythms with the social rhythm of activity-rest and light-dark cycle at the destination. The issues of prevention and treatment of time zone change syndrome are discussed.

Key words: biological rhythms, disorders of sleep-wake rhythm, jet lag, light therapy, transmeridian flights, desynchronization, melatonin



Министерство здравоохранения РФ
Союз реабилитологов России



Реклама

Российский конгресс с международным участием **ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА**

13 – 14 декабря 2018 г.

Место проведения:
здание правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Подробная информация на сайте
frm-congress.ru

Информационная поддержка:



Технический организатор:
ООО «МЦРК»
vasileva-icrk@mail.ru
8-495-637-68-98



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр
им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург

² Институт
эволюционной
физиологии
и биохимии
им. И.М. Сеченова,
Санкт-Петербург

Артериальная гипертензия и нарушения сна

Л.С. Коростовцева¹, М.В. Бочкарев¹, Ю.В. Свириев^{1,2}

Адрес для переписки: Людмила Сергеевна Коростовцева, korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

В статье представлены данные о связи нарушений сна и артериальной гипертензии. Основной акцент сделан на результатах клинических (когортных, кросс-секционных, проспективных) исследований, в которых оценивались наиболее часто встречающиеся нозологии: синдром обструктивного апноэ сна, инсомния, циркадианные нарушения, синдром периодических движений конечностей. Рассматриваются вопросы фармакотерапии сочетанных нарушений сна и артериальной гипертензии. Уделяется внимание возможным лекарственным взаимодействиям между антигипертензивными препаратами и средствами, применяющимися для коррекции расстройств сна.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, инсомния, циркадианные нарушения, десинхроноз, синдром периодических движений конечностей

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим фактором риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин, что обуславливает важность коррекции факторов, способствующих ее возникновению. Ведется постоянный поиск состояний, устранив которые, можно предотвратить повышение артериального давления (АД) или уменьшить степень выраженности АГ [1]. В качестве таких потенциальных факторов интенсивно изучаются нарушения сна. Так, по результатам исследования MESA выявлено восемь кластеров показателей, которые регистрируются при полисомнографии и ассоциируются с подъемом АД: 1) индекс электроэнцефалографических (ЭЭГ) активаций;

- 2) эпизоды апноэ (центрального и обструктивного) и гипопноэ, ассоциированные с десатурацией на 4% или ЭЭГ-активациями;
- 3) те же показатели, но регистрируемые только во время фазы быстрого сна;
- 4) центральные апноэ;
- 5) доля времени сна с сатурацией менее 90%;
- 6) периодические движения нижних конечностей, ассоциированные с пробуждениями;
- 7) эффективность сна;
- 8) доля второй стадии сна от общего периода сна [2].

Подобный подход позволяет выделить пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и распределить их по фенотипам, которые могут встречаться при различных патологических состояниях, что

целесообразно учитывать при планировании профилактических мероприятий.

В настоящем обзоре акцент сделан на имеющихся сегодня данных о связи АГ и наиболее часто встречающихся нозологических форм нарушений сна: синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), инсомнии, синдрома периодических движений конечностей (СПДК), нарушений цикла сна – бодрствования.

Артериальная гипертензия и нарушения дыхания во время сна

Наиболее изучена ассоциация АГ и нарушений дыхания во время сна (в частности, СОАС) [1], что подтверждают данные о распространенности АГ у пациентов с СОАС. Так, повышение АД отмечается у 30–50% больных АГ, а при резистентной АГ этот показатель достигает 80% и более [3]. Согласно опубликованным в сентябре 2018 г. результатам проспективного корейского исследования, в котором под наблюдением на протяжении 14 лет находились 4954 человека в возрасте 40–69 лет, храп увеличивает риск развития АГ [4]. Однако обнаруженная связь оказалась специфичной только для мужчин в возрасте 40–45 лет, а 1,5-кратный повышенный риск развития АГ сохранялся и при учете других факторов риска (возраста, пола, индекса массы тела, наследственности по АГ, курения, недостаточной физической активности, употребления алко-



голя, нарушений липидного обмена и сахарного диабета). В то же время в исследовании применялась субъективная оценка жалоб на храп по опроснику, поэтому нельзя исключить влияние СОАС [4].

Для пациентов с СОАС наиболее характерны подъем диастолического АД, АД в ночное время (причем не только средних показателей, но и индексов нагрузки и времени), недостаточное снижение АД ночью, то есть формирование профиля non-dipper [5]. Зачастую у пациентов с СОАС суточное мониторирование АД обнаруживает маскированную ночную АГ, хотя нередки случаи и стойкого повышения АД на протяжении 24 часов. С учетом столь типичного для пациентов с СОАС изменения суточного профиля АД европейские и российские эксперты предлагают алгоритм обследования, предусматривающий проведение на первом этапе суточного мониторирования АД, более доступного в рутинной практике, а выполнение углубленного обследования только при выявлении профиля non-dipper [6].

В качестве основных патогенетических факторов повышения АД при СОАС рассматриваются интермиттирующие гипоксия, гипоксемия и гиперкапния. Они способствуют усилению окислительного стресса, воспалительного ответа, развитию эндотелиальной дисфункции, изменению активности свертывающей системы крови в сторону увеличения уровня прокоагулянтных компонентов. Большая роль отводится изменению вегетативной регуляции, которое характеризуется усилением активности симпатической нервной системы, ассоциированным и с активацией ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы (РААС) [6]. Необходимо отметить повышение хеморефлекторной и снижение барорефлекторной чувствительности, вносящих дополнительный вклад в подъем уровня АД. В последние годы

обсуждается возможная роль перераспределения жидкости в организме при переходе в горизонтальное положение, что в большей степени выражено у лиц с заболеваниями, сопровождающимися задержкой жидкости (сердечная, почечная, печеночная недостаточность, резистентная АГ и др.) [7]. При этом в горизонтальном положении избыток жидкости аккумулируется в области шеи и верхних дыхательных путей, способствуя их обструкции.

Еще в 2000 г. F. Nieto и соавт. доказали прямую связь между степенью тяжести СОАС и вероятностью выявления АГ (чем больше индекс апноэ – гипопноэ и индекс десатурации, тем выше риск АГ) [8]. Данный факт нашел подтверждение в недавно опубликованном метаанализе: риск АГ значительно выше у лиц с более высокими показателями индекса апноэ – гипопноэ и возрастает на 17% при увеличении индекса апноэ – гипопноэ на каждые 10 эпизодов в час сна [9]. Более того, СОАС среднетяжелой степени признан одной из наиболее частых причин рефрактерности АГ к антигипертензивной терапии. При СОАС тяжелой степени риск резистентной АГ повышается в четыре раза независимо от других факторов риска [10]. В то же время ряд авторов не исключают и обратную связь. Об этом свидетельствуют результаты исследований, в которых большим резистентной АГ проводилась процедура денервации симпатических нервов почечных артерий. У пациентов с успешно выполненным вмешательством отмечено не только выраженное снижение АД, но и уменьшение степени тяжести СОАС [11, 12]. Авторы объясняют этот эффект несколькими возможными механизмами. Среди них уменьшение задержки жидкости, характерной для резистентной АГ, в результате ослабления активности симпатической и РААС и снижение непосредственно уровня АД, что приводит к изменению ба-

рорефлекторной и хеморефлекторной регуляции, в том числе играющей роль в контроле дыхания [12]. Косвенно эту гипотезу подтверждают результаты клинических исследований по применению у больных СОАС антигипертензивных препаратов, обладающих симпатолитической активностью, – блокаторов рецепторов к ангиотензину второго типа и агонистов имидазолиновых рецепторов. На фоне приема представителей этих классов препаратов наряду со снижением АД регистрировалось уменьшение выраженности дыхательных нарушений [13, 14].

Несмотря на большой объем накопленных данных, свидетельствующих о взаимосвязи АГ и СОАС, остается целый ряд вопросов. Можно было предположить, что устранение эпизодов обструкции верхних дыхательных путей должно приводить к нормализации АД. Однако результаты исследований, оценивающих антигипертензивный эффект патогенетически обусловленного режима неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапия), оказались противоречивыми. S.B. Montesi и соавт., проведя метаанализ, объединивший 2303 пациентов из 32 исследований, установили, что антигипертензивный эффект СиПАП-терапии можно охарактеризовать как крайне умеренный. Так, средние показатели систолического АД снизились на 2,58 мм рт. ст. (95%-ный доверительный интервал (ДИ) от -3,57 до -1,59, $p < 0,001$), а диастолического АД – на 2,01 мм рт. ст. (95% ДИ от -2,84 до -1,18, $p < 0,001$). Несколько более выраженный эффект отмечен в отношении среднечасового систолического АД – снижение на 4,09 мм рт. ст. (95% ДИ от -6,24 до -1,94, $p < 0,001$) [15]. Эти данные нашли подтверждение и в метаанализе C. Favo и соавт. (2014) [16].

В проспективном исследовании ($n = 1889$) J. Marin и соавт.



(2012) установили, что СиПАП-терапия снижает риск развития новых случаев АГ (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,53–0,94) у лиц, приверженных к лечению, по сравнению с пациентами контрольной группы без нарушений дыхания во время сна (индекс апноэ – гипопноэ < 5 эпизодов в час сна) [17]. Данный эффект сохранялся независимо от изменений индекса массы тела, но в то же время отсутствовал у бессимптомных пациентов (без дневной сонливости) [17, 18].

Противоречия в результатах исследований, оценивающих антигипертензивный эффект СиПАП-терапии, могут быть объяснены целым рядом факторов, среди которых на первом месте стоит приверженность пациентов к терапии. В большинстве исследований наиболее выраженный эффект наблюдался у тех пациентов, которые использовали приборы не менее четырех-пяти часов за ночь. Эффективность, как правило, была выше у пациентов с более тяжелым СОАС, а также у больных с исходно более высокими показателями АД. Могут оказывать влияние и факторы, связанные непосредственно с режимом работы прибора (автоматическим или неавтоматическим), интенсивностью врачебного контроля, дизайном исследований (контролируемое, плацебоконтролируемое и др.).

При ведении пациентов с АГ и СОАС необходимо руководствоваться общими принципами и рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике АГ [1, 3, 6]. При этом у пациентов с СОАС могут применяться антигипертензивные препараты любых классов. Однако с учетом патогенеза целесообразно назначение препаратов, обладающих симпатолитическим действием (блокаторов РААС, высокоспецифичных агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов), а также препаратов, уменьшающих задержку жидкости в организме (диуретиков, прежде

всего антагонистов альдостерона и минералокортикоидных рецепторов). Больным АГ в сочетании с СОАС следует рекомендовать изменить образ жизни, прежде всего снизить массу тела и увеличить аэробные физические нагрузки, которые не только способствуют снижению АД, но и сопровождаются уменьшением выраженности нарушений дыхания во сне. Обоснованно использование других методов лечения СОАС.

Артериальная гипертензия и инсомния

Несмотря на субъективность диагноза инсомнии, основывающегося только на жалобах пациента, некоторые объективно измеряемые параметры могут косвенно свидетельствовать о нарушении сна. Так, в уже упоминавшемся исследовании MESA из восьми кластеров показателей, ассоциированных с повышением АД, по крайней мере три могут быть отнесены к инсомническому паттерну: индекс ЭЭГ-активаций, эффективность сна и доля второй стадии сна от общего периода сна [2], характеризующие фрагментацию сна и его качество.

Кросс-секционные исследования подтверждают связь между инсомнией и подъемом уровня АД, хотя их данные противоречивы [19, 20]. Так, в исследовании S.E. Montag и соавт. (n = 510) установлена корреляция между АГ и фрагментацией сна, оцениваемой по актиграфии, независимо от других факторов риска (отношение шансов (ОШ) 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08). В то же время ассоциация АГ с продолжительностью и качеством сна не обнаружена [20]. Ряд авторов предполагают, что возможная связь инсомнии и АД опосредована другими факторами, такими как возраст, длительность инсомнии, особенность жалоб, длительность сна и др. Кроме того, противоречия могут быть обусловлены гетерогенностью пациентов с инсомнией, отличающихся по многим

соматическим, психологическим и физиологическим характеристикам.

Недавно опубликованный систематический обзор исследований, проведенный D. Jarrin и соавт. (2018), подтверждает высокий риск выявления и развития АГ при инсомнии [21]. По заключению авторов, это касается как инсомнии, установленной в соответствии с диагностическими критериями, так и отдельных инсомнических жалоб, однако большой вклад вносят другие сопутствующие социально-демографические и медицинские факторы (в частности, прием антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, жалобы на другие нарушения сна).

Проспективные исследования также свидетельствуют об ассоциации АГ и инсомнии. В метаанализе, включившем 11 проспективных исследований, оценивавших корреляцию инсомнии с новыми зарегистрированными случаями АГ у лиц без предшествующего подъема АД (n = 42 636), выявлена различная направленность связи в зависимости от жалоб на нарушения сна [22]. Так, сочетание всех жалоб (нарушения засыпания, поддержания сна и ранние пробуждения), по результатам метаанализа, приводило к увеличению риска возникновения АГ (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,01–1,08, p = 0,004). В то же время при оценке отдельных жалоб в общей группе связь трудностей засыпания с развитием АГ оказалась незначимой (p = 0,09), и лишь в подгруппе лиц азиатской расы отмечена более выраженная корреляция ($\chi^2 = 11,00$, p < 0,001). Напротив, жалобы на ранние пробуждения и нарушения поддержания сна ассоциировались с повышением риска возникновения АГ в общем пуле исследований (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,07–1,20, p < 0,0001 и ОШ 1,20, 95% ДИ 1,06–1,36, p = 0,004 соответственно), который также был более выражен для лиц азиатской расы. В большинстве случаев



ассоциация по крайней мере частично была опосредована другими нарушениями сна и психологическими факторами. Кроме того, авторы указали на высокий риск АГ у лиц с короткой (но не удлиненной) продолжительностью сна, которая может сочетаться с инсомническими жалобами. Необходимо отметить, что только в трех из 11 проанализированных исследований применялись методы объективной оценки сна.

Среди механизмов, лежащих в основе связи между инсомнией и АГ, обсуждаются повышенная активность симпатической нервной системы (продемонстрировано в работах с депривацией и фрагментацией сна), РААС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также эндотелиальная дисфункция, нарушения циркадианного ритма, изменение чувствительности к инсулину.

С учетом высокой встречаемости инсомнических жалоб у пациентов с АГ, преимущественно старшей возрастной группы, нужно учитывать возможные эффекты и взаимодействие лекарственных препаратов, направленных на коррекцию как АГ, так и нарушений сна [23]. Например, прием бета-блокаторов, обладающих высокой липофильностью и способных проникать через гематоэнцефалический барьер, ассоциировался с риском возникновения инсомнических жалоб, особенно у пожилых людей. В то же время, судя по последним данным, высокоселективным бета-блокаторам этот эффект присущ в значительно меньшей мере [24], а для других антигипертензивных препаратов не описан.

Для большинства современных снотворных препаратов установлено дополнительное гипотензивное действие при инсомнии, которое может рассматриваться как побочный эффект, но у пациентов с АГ оказывается полезным. Такое действие, с одной стороны, обусловлено центральными механизмами,

с другой – опосредовано нормализацией психофизиологических характеристик (в частности, уменьшением тревоги) [25].

Широко обсуждается возможность назначения мелатонина пациентам с инсомнией. Установлено, что мелатонин не только обладает синергическим гипотензивным эффектом в комбинации с антигипертензивными препаратами, но и может самостоятельно нормализовать дневные показатели АД и суточный профиль АД [26]. Эти наблюдения объясняются антиоксидантным действием мелатонина, способствующим уменьшению окислительного стресса, улучшению реологических свойств крови, подавлению активации транскрипционного фактора NF-κB и снижению воспалительной инфильтрации почечной ткани в эксперименте [26, 27]. У пациентов с сочетанием АГ и сахарного диабета добавление мелатонина к сахароснижающей терапии метформином приводило к значимому улучшению эндотелиальной функции, нормализации АД (среднедневных, средненочных показателей систолического и диастолического АД и суточного профиля АД) и показателей обмена липидов [28–30]. Потенциальные механизмы этих эффектов изучались в экспериментальных работах. На крысиных моделях синтетический мелатонин демонстрировал вазодилатирующее (вероятно, NO-зависимое) и отрицательное хронотропное действие за счет связывания с мелатониновыми рецепторами гладкомышечных и эндотелиальных клеток, хотя не исключается и его прямое центральное действие [31, 32]. Требуются дальнейшие исследования для определения оптимальных схем дозирования, приема мелатонина у пациентов с АГ, выявления групп пациентов, у которых применение препарата может дать наибольший эффект в отношении снижения показателей АД. Вероятно, в будущем накоп-

ленные доказательства позволят включить мелатонин в рекомендации по ведению пациентов с сочетанием АГ и инсомнии. В настоящее время среди показаний к применению препаратов мелатонина, доступных в России, в частности препарата Меларитм (АО «ФП «Оболенское»), есть указание на возможность его использования в качестве снотворного средства (рекомендованная доза 3 мг за 30–40 минут перед сном).

Артериальная гипертензия и нарушения цикла сна – бодрствования

Нарушения циркадианного ритма сна – бодрствования объединяют группу гетерогенных заболеваний, возникающих при несоответствии желаемого времени сна циркадианному ритму возможности сна, приводящему к дневной сонливости или симптомам инсомнии (трудностям засыпания, поддержания сна или ранним утренним пробуждениям) [25]. В основе нарушений лежит несоответствие биологических, социальных и поведенческих факторов. К нарушениям циркадианного ритма сна – бодрствования относят:

- синдром задержки фазы сна – бодрствования (чаще встречается у подростков и молодых людей – до 16%);
 - синдром опережения фазы сна – бодрствования (более распространен в старшей возрастной группе – до 1% лиц среднего и пожилого возраста);
 - нерегулярный ритм сна – бодрствования (чаще возникает у лиц, мало подверженных воздействию факторов, навязывающих циркадианный ритм: света, физической и социальной активности);
 - свободный ритм сна – бодрствования (чаще определяется у слепых);
 - джет-лаг (наблюдается у лиц, часто меняющих часовые пояса).
- Отдельно принято выделять циркадианные нарушения при сменной работе (чаще возника-



ют при утренних и ночных сменах, причем почти у 10% сменных рабочих развиваются нарушения сна в виде симптомов инсомнии и дневной сонливости) [25].

Большинству физиологических процессов в организме присуща циркадианная динамика. Изменение времени отхода ко сну, времени пробуждения и дневной активности влияет на многие параметры, такие как время начала секреции мелатонина и других биологических веществ, температура тела, АД. Например, изменение циркадианных ритмов способствует увеличению дневного АД, уменьшению степени снижения ночного АД, повышению вариабельности АД [25]. Учитывая, что уровень АД во время сна – наиболее важный предиктор смертности и сердечно-сосудистых событий [25], факторы, приводящие к его подъему, требуют своевременно выявления и устранения.

Согласно экспериментальным исследованиям, кратковременная десинхронизация биологических ритмов (инверсия ритма сна – бодрствования в течение трех дней) у здоровых добровольцев повышает среднесуточное систолическое АД на 3 мм рт. ст. и среднесуточное диастолическое АД на 1,5 мм рт. ст. преимущественно за счет подъема АД в период сна – на 5,6 и 1,9 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно. Кроме того, инверсия сна – бодрствования снижает суточную экскрецию эпинефрина в моче на 7%, увеличивает уровень интерлейкина 6, С-реактивного белка, резистина и фактора некроза опухоли альфа на 3–29% [25]. В другой работе изменение суточного ритма на 28-часовой день в течение недели приводило к повышению среднего АД на 3 мм рт. ст. у здоровых добровольцев [33]. В то же время депривация ночного сна (уже в течение восьми ночей) в сочетании с десинхронизацией биологических ритмов у здоровых добровольцев не вызвала су-

щественного подъема АД, хотя сопровождалась значимой реакцией со стороны вегетативной нервной системы, подтверждаемой снижением вариабельности сердечного ритма в ночное время и повышением экскреции норадреналина с мочой [34].

Большая часть исследований по ассоциации нарушений циркадианного ритма сна – бодрствования и АГ проведена среди сменных рабочих, составляющих почти четверть трудоспособного населения. Установлено, что во время четырехдневной ночной смены у рабочих с АГ в первую ночь регистрируется суточный профиль АД non-dipper, который возвращается к норме при переходе на дневные смены [33].

Проспективное наблюдение когорты японских рабочих в течение 14 лет показало, что сменная работа увеличивает риск развития АГ на 23%, а тяжесть АГ прогрессирует независимо от индекса массы тела, курения и употребления алкоголя [33]. Сменная работа ассоциировалась с высоким риском АГ, ишемической болезни сердца и смертности от них [35]. Это стало следствием комплекса нарушений, связанных с десинхронизацией биологических ритмов, хронической депривацией сна, ассоциированной с усилением симпатической активности, а также расстройством пищевого поведения, более высокой частотой вредных привычек, влиянием освещения в ночные часы [36].

Несколько эпидемиологических исследований оценивали ассоциацию хронотипа и АГ. Так, по данным финского исследования FINRISK, у респондентов с вечерним хронотипом относительный риск встречаемости АГ был в 1,3 раза выше (95% ДИ 1,0–1,8, $p < 0,05$), чем у респондентов с утренним хронотипом [37]. Известно, что вечерний хронотип у подростков ассоциирован с более высокой распространенностью модифицируемых факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем

и низкая физическая активность [36], что может вносить дополнительный вклад в повышение риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытым остается вопрос, касающийся времени приема антигипертензивных препаратов. Принятые вечером антигипертензивные препараты проявляют более выраженный эффект и в большей степени способствуют нормализации суточного профиля АД [36]. Однако нет опубликованных исследований о связи времени приема препаратов при нарушениях ритма сна – бодрствования с гемодинамическими показателями и сердечно-сосудистыми исходами.

Как уже упоминалось ранее, мелатонин, будучи физиологическим модулятором циркадианных ритмов, оказывает гипотензивное действие в зависимости от времени суток. Это свойство в последние годы привлекает внимание ученых, поскольку открывает перспективы использования синтетических аналогов мелатонина в комплексной терапии пациентов с АГ и нарушениями сна, в частности с изменениями циркадианных ритмов. Физиологические эффекты синтетического (экзогенного) мелатонина зависят не только от назначаемой дозы препарата, но и от времени приема, а также формы лекарственного вещества (медленного или быстрого высвобождения) и длительности терапии, что, возможно, связано с его накопительным действием и включением дополнительных путей синхронизации биологических ритмов [38]. Кроме того, могут иметь значение пол, возраст и другие модифицируемые и немодифицируемые факторы. Косвенно о таком влиянии свидетельствуют результаты японского исследования, в котором в когорте пожилых пациентов выявлена обратная корреляция между ночной экскрецией мелатонина с мочой и снижением систолического АД ночью [39].



Интерес представляют и другие пути немедикаментозной модуляции циркадианных ритмов, в частности с помощью иных физиологических факторов – светотерапии с различными режимами освещения, изменения режима приема пищи, физической активности. Были проведены экспериментальные работы с применением различных модификаций протокола constant routine. Они предполагают изменение циркадианного ритма за счет поддержания определенного, как правило, неизменно низкого уровня физической активности, контролируемого внешнего освещения, отсутствия сна и равномерно питания малыми порциями в течение всего периода исследования, отличного от 24 часов и обычно длящегося 26 часов. Было показано, что освещение способно повышать уровень АД, и этот эффект в большей степени выражен для систолического АД и чаще отмечается у женщин [38, 40]. В экспериментальных работах продемонстрировано, что добавление экзогенного мелатонина способно частично предотвращать негативные гемодинамические (подъем АД) эффекты постоянного освещения в ночное время [41].

Необходимо отметить, что эндогенная секреция мелатонина в эпифизе опосредована стимуляцией бета- и альфа-адренорецепторов и снижается при их блокаде [42]. Экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что бета-блокаторы могут подавлять секрецию мелатонина [23]. Предполагается, что полиморфизм генов адренорецепторов ассоциирован с количественными, качественными, временными изменениями синтеза мелатонина. Одним из последствий таких изменений является нарушение циркадианного ритма АД, резистентное к стандартной антигипертензивной терапии, что открывает перспективы для персонализированной тактики ведения таких пациентов и может стать основанием для использо-

вания экзогенного мелатонина или препаратов, регулирующих его выработку, в комплексном лечении резистентной АГ (по крайней мере некоторых ее форм). В то же время это позволяет предположить менее благоприятное влияние бета-адреноблокаторов (в частности, при их приеме в вечернее время перед сном), снижающих синтез мелатонина. Данные о воздействии других антигипертензивных препаратов на циркадианные ритмы в литературе не встречаются.

Артериальная гипертензия и синдром периодических движений конечностей

Все больше внимания уделяется взаимосвязи СПДК и АГ, чему способствует и частое сочетание этих состояний, особенно среди пациентов с индексом СПДК > 30 эпизодов в час [43]. Как и в случае нарушений дыхания во время сна, АД чаще повышается в ночное время, но может сохраняться и днем.

Уже более 20 лет назад J. Espinar-Sierra и соавт. указали на более частое выявление СПДК у пациентов с АГ, как правило, старшего возраста и имеющих более высокую степень АГ (13 и 36,4% у лиц с первой-второй и третьей степенью АГ соответственно, $p < 0,02$) [44]. Было высказано предположение о возможном влиянии СПДК на возникновение и течение АГ, что на текущий момент не нашло однозначного подтверждения в клинических исследованиях. Вместе с тем АГ может быть фактором, действующим на функционирование центральной нервной системы, и способствовать развитию двигательных нарушений. Однако данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

В то же время анализ показателей, регистрируемых в ходе полисомнографического исследования, демонстрирует, что почти каждое отдельно взятое движение нижних конечностей, составляющее последовательность СПДК, сопровождается ЭЭГ-активацией,

резким подъемом АД (в среднем на 10–20 мм рт. ст.) и увеличением частоты сердечных сокращений (в среднем на 10 уд/мин) [45]. Однако M. Manconi и соавт., опираясь на результаты исследований с фармакологической диссоциацией СПДК и ЭЭГ-активаций, отрицают прямую связь между этими феноменами, ставя, таким образом, под сомнение и влияние СПДК на повышение АД [46].

В упоминавшемся ранее крупномасштабном кросс-секционном исследовании MESA с участием 1740 человек, которым была выполнена полисомнография, из связанных с АГ показателей сна отдельно выделен кластер, включивший СПДК, ассоциированный с микропробуждениями [2]. Несмотря на то что в общей группе связь между индексом СПДК и АГ носила слабый характер и нивелировалась при учете других факторов риска, анализ в подгруппах, выделенных по расово-этнической принадлежности, подтвердил значимую ассоциацию среди афроамериканцев [47]. При этом увеличение индекса СПДК на 10 единиц сопровождалось повышением риска развития АГ на 21% (ОШ 1,21, 95% ДИ 1,01–1,45, $p = 0,02$). Кроме того, при введении поправки на все значимые факторы (пол, возраст, индекс массы тела, принадлежность к расово-этнической группе, образование, уровень дохода, курение, употребление алкоголя, физическая активность, депрессия, индекс апноэ – гипопноэ, индекс пробуждений) в подгруппе афроамериканцев сохранялась связь между риском АГ и индексом пробуждений, ассоциированных с СПДК. Так, увеличение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, на 1 единицу приводило к 20%-ному росту риска АГ (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,02–1,42, $p = 0,005$). Аналогичные данные получены и в отношении уровня систолического (но не диастолического) АД. Только в группе афроамериканцев установлена связь приводило к увеличению уровня АД



и индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК. При выделении подгруппы тех участников, кто не принимал антигипертензивную терапию, обнаружено, что повышение индекса СПДК приводило к увеличению уровня систолического АД у афроамериканцев почти на 2,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а повышение индекса пробуждений, ассоциированных с СПДК, – почти на 4 мм рт. ст. ($p = 0,0004$). В меньшей степени влияние СПДК было выражено в группе американцев китайского происхождения [47].

Однако при проспективном наблюдении мужской выборки ($n = 2911$) в исследовании *MtOS Sleep Study* не обнаружено связи между возникновением новых случаев АГ и СПДК [42].

Более убедительные данные получены в популяции детей школьного возраста, у которых СПДК (индекс СПДК ≥ 5 в час) ассоциировались с 4–6-кратным повышением риска ночной гипертензии. Даже без развития АГ частота СПДК и пробуждений, ассоциированных с СПДК, превышающая норму в 2,72 раза, сопровождалась значимым подъемом АД не только ночью (на 2,09 мм рт. ст. для диастолического АД), но и в дневные часы (на 8,04 мм рт. ст. для систолического АД и 5,28 мм рт. ст. для диастолического АД) [48].

Среди возможных механизмов, лежащих в основе взаимосвязи СПДК и АГ, обсуждаются изменение автономной регуляции (с усилением симпатической активности и/или снижением тонуса парасимпатической нервной системы) и дисфункция дофаминергической системы, которая может быть опосредована дефицитом железа. Косвенным аргументом в пользу этой гипотезы выступают данные эпидемиологических исследований, в которых употребление железосодержащих продуктов питания сопровождалось более низкими показателями АД [49]. В то же время нельзя исключить вклад других факторов, в частности

сопутствующих дыхательных нарушений, которые могут сопровождаться движениями нижних конечностей, сходными с картиной при СПДК, что не всегда учитывалось в ранних исследованиях [50, 51].

Данные о влиянии антигипертензивных препаратов на СПДК практически отсутствуют. С учетом характерной для лиц с СПДК автономной дисфункции (с преимущественным повышением активности симпатической нервной системы) требуются дальнейшие исследования по применению симпатолитических препаратов в этой группе больных. Единичные работы свидетельствуют об эффективности препаратов центрального действия. В частности, описаны успешные случаи использования клонидина при синдроме беспокойных ног [52]. Однако в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании отмечено улучшение субъективных симптомов, в то время как эффективность этого препарата в отношении СПДК не подтвердилась [53, 54]. В то же время работ по оценке селективных препаратов центрального действия (агонистов I-имидазолиновых рецепторов) в настоящее время в литературе не встречается. Интерес представляет также изучение влияния ингибиторов РААС и бета-блокаторов. Среди последних представляется наиболее обоснованным изучение липофильных препаратов, способных проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на центральную нервную систему, тем более что препараты этой группы успешно используются при других двигательных нарушениях. Отдельные экспериментальные работы свидетельствуют о том, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вызывают изменения в функционировании дофаминергической системы на уровне полосатого тела [55], в частности за счет увеличения экспрессии

дофаминовых D_2 -рецепторов. У пациентов с болезнью Паркинсона, в патогенезе которой ведущую роль играет дегенерация нейронов в системе черной субстанции и полосатого тела, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента приводило к улучшению клинической картины [56]. Однако данных о преимуществе этой группы препаратов у пациентов с АГ и СПДК в настоящее время нет.

Важны и гемодинамические эффекты средств, используемых для лечения двигательных нарушений. Леводопа оказывает гипотензивный эффект как в экспериментальных условиях, так и в клинических исследованиях, что объясняется различными точками приложения активной субстанции:

- 1) вазодилатация в результате стимуляции периферических D_1 -дофаминовых рецепторов;
- 2) подавление симпатической активности за счет стимуляции пресинаптических дофаминовых D_2 -рецепторов [57];
- 3) действие на центральную нервную систему [58];
- 4) действие на РААС и снижение активности ренина плазмы.

Агонисты дофаминовых D_2 -рецепторов (прамипексол и ропинирол), по данным экспериментальных исследований, демонстрируют разнонаправленные эффекты в отношении АД. Так, в малых дозах, стимулируя пресинаптические дофаминовые D_2 -рецепторы, они оказывают гипотензивное действие, в то время как в высоких дозах вызывают противоположный эффект, приводя к повышению АД, что опосредовано стимуляцией постсинаптических альфа-2-рецепторов [59]. Кроме того, агонисты дофаминовых рецепторов могут влиять на водно-солевой обмен и в частности за счет усиления натрийуреза также способствовать снижению АД вплоть до ортостатической гипотензии [57, 59]. Однако у пациентов с сочетанием двигательных на-



рушений и АГ гипотензивный эффект агонистов дофаминовых рецепторов может оказаться полезным. Но необходимо учитывать возможное их взаимное и синергическое действие при одновременном назначении с антигипертензивными препаратами, особенно это важно для комбинации леводопы с диуретиками и антагонистами кальция. Наиболее безопасным можно считать сочетание агонистов дофаминовых рецепторов с блокаторами РААС и бета-адреноблокаторами [60]. Для структурных аналогов гамма-аминомасляной кислоты (габапентина и прегабалина) хотя и неоднозначно [61], но описано гипотензивное действие, благодаря чему они используются для премедикации при хирургических вмешательствах [61, 62].

Заключение

Значению нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых заболеваний уделяют все больше

внимания в медицинском сообществе. Этому способствует накопленный опыт крупномасштабных эпидемиологических, кросс-секционных и проспективных исследований. В то же время уровень доказательности данных сильно варьируется в зависимости от конкретных нозологических форм как сердечно-сосудистых заболеваний, так и нарушений сна. В настоящее время можно считать доказанной связь нарушений дыхания во время сна с развитием АГ, о чем свидетельствует и опубликованный пересмотр рекомендаций экспертов Европейского общества кардиологов 2018 г. [1]. В них СОАС, наряду с ожирением, гиподинамией, гипертрофией левого желудочка и другими состояниями, включен в перечень факторов, модифицирующих уровень сердечно-сосудистого риска. Эксперты Американской кардиологической ассоциации в числе факторов, способствующих развитию резистентной

АГ, приводят не только СОАС, но и низкое качество сна, которое ассоциируется с частыми эпизодами резкого подъема АД, обусловленного усилением симпатической активности [3].

Значимый аспект ведения пациентов с АГ с сочетанием нарушений сна – выбор медикаментозной терапии. Следует учитывать как возможное синергическое действие антигипертензивных препаратов и средств, направленных на коррекцию нарушений сна, так и вероятность развития нежелательных явлений, во-первых, в отношении изменения структуры и качества сна, а во-вторых, в отношении гемодинамических эффектов.

Таким образом, при определении тактики ведения лиц с нарушениями сна и повышением АД представляется важным взаимодействие специалистов в области кардиологии и сомнологии. *

Публикация поддержана компанией АО «Фармпроект» «Оболenskое».

Литература

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.
- Dean D.A., Wang R., Jacobs D.R. et al. A systematic assessment of the association of polysomnographic indices with blood pressure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Sleep. 2015. Vol. 38. № 4. P. 587–596.
- Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. 2018. Vol. 72. № 5. P. e53–e90.
- Lee S.K., Choi K., Chang Y.H. et al. Increased risk for new-onset hypertension in midlife male snorers: the 14-year follow-up study // J. Sleep Res. 2018. ID e12757.
- Звартау Н.Э., Свиричев Ю.В., Ротарь О.П. и др. Параметры суточного мониторирования артериального давления у пациентов с ожирением, артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ во время сна // Артериальная гипертензия. 2005. Т. 11. № 4. С. 239–244.
- Parati G., Lombardi C., Hedner J. et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST
- White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea // J. Physiol. 2013. Vol. 591. № 5. P. 1179–1193.
- Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study for the Sleep Heart Health Study // JAMA. 2000. Vol. 283. № 14. P. 1829–1836.
- Xia W., Huang Y., Peng B. et al. Relationship between obstructive sleep apnoea syndrome and essential hypertension: a dose-response meta-analysis // Sleep Med. 2018. Vol. 47. P. 11–18.
- Walia H.K., Li H., Rueschman M. et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use // J. Clin. Sleep Med. 2014. Vol. 10. № 8. P. 835–843.
- Jaén-Aguila F., Vargas-Hitos J.A., Mediavilla-García J.D. Implications of renal denervation therapy in patients with sleep apnea // Int. J. Hypertens. 2015. Vol. 2015. ID 408574.
- Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E. et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // Hypertension. 2011. Vol. 58. № 4. P. 559–565.
- Свиричев Ю.В., Киталева К.Т., Коростовцева Л.С. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне – рилменидин про-



- тив бисопролола // Артериальная гипертензия. 2007. Т. 13. № 4. С. 280–286.
14. Свиряев Ю.В., Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Преимущества применения антагонистов рецепторов 1-го типа ангиотензина II у больных артериальной гипертензией с синдромом обструктивного апноэ во сне // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 2. С. 156–163.
 15. Montesi S.B., Edwards B.A., Malhotra A., Bakker J.P. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // J. Clin. Sleep Med. 2012. Vol. 8. № 5. P. 587–596.
 16. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F. et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis // Chest. 2014. Vol. 145. № 4. P. 762–771.
 17. Marin J.M., Agusti A., Villar I. et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension // JAMA. 2012. Vol. 307. № 20. P. 2169–2176.
 18. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial // JAMA. 2012. Vol. 307. № 20. P. 2161–2168.
 19. Vozoris N.T. Insomnia symptom frequency and hypertension risk: a population-based study // J. Clin. Psychiatry. 2014. Vol. 75. № 6. P. 616–623.
 20. Montag S.E., Knutson K.L., Zee P.C. et al. Association of sleep characteristics with cardiovascular and metabolic risk factors in a population sample: the Chicago Area Sleep Study // Sleep Health. 2017. Vol. 3. № 2. P. 107–112.
 21. Jarrin D.C., Alvaro P.K., Bouchard M.A. et al. Insomnia and hypertension: a systematic review // Sleep Med. Rev. 2018. Vol. 41. P. 3–38.
 22. Meng L., Zheng Y., Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies // Hypertens. Res. 2013. Vol. 36. № 11. P. 985–995.
 23. Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I. et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial // Sleep. 2012. Vol. 35. № 10. P. 1395–1402.
 24. Chang C.H., Yang Y.H., Lin S.J. et al. Risk of insomnia attributable to β -blockers in elderly patients with newly diagnosed hypertension // Drug Metab. Pharmacokinet. 2013. Vol. 28. № 1. P. 53–58.
 25. Дзержинская Н.А., Сыропятов О.Г., Селюк М.Н. и др. Применение Сомнола® как адьювантного средства в лечении инсомнии при артериальной гипертензии // Медицинские новости. 2009. № 5. С. 55–58.
 26. Kario K. Are melatonin and its receptor agonist specific antihypertensive modulators of resistant hypertension caused by disrupted circadian rhythm? // J. Am. Soc. Hypertens. 2011. Vol. 5. № 5. P. 354–358.
 27. Nava M., Quiroz Y., Vaziri N. et al. Melatonin reduces renal interstitial inflammation and improves hypertension in spontaneously hypertensive rats // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2003. Vol. 284. № 3. P. F447–F454.
 28. Недогода С.В., Смирнова В.О., Барыкина И.Н. и др. Влияние терапии препаратом мелатонина на функцию эндотелия, артериальное давление и сосудистую жесткость у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями сна // Артериальная гипертензия. 2017. Т. 23. № 2. P. 150–159.
 29. Możdżan M., Możdżan M., Chałubiński M. et al. The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension // Arch. Med. Sci. 2014. Vol. 10. № 4. P. 669–675.
 30. Raygan F., Ostadmohammadi V., Bahmani F. et al. Melatonin administration lowers biomarkers of oxidative stress and cardio-metabolic risk in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Clin. Nutr. 2017. [Epub. ahead of print].
 31. Беляков В.И., Кучин С.С., Чернышов В.Н., Антипов Е.В. Сравнительное влияние мелатонина и агомелатина на параметры кровообращения // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. № 6. С. 213–218.
 32. Klimentova J., Cebova M., Barta A. et al. Effect of melatonin on blood pressure and nitric oxide generation in rats with metabolic syndrome // Physiol. Res. 2016. Vol. 65. Suppl. 3. P. 373–380.
 33. Scheer F.A., Hilton M.F., Mantzoros C.S., Shea S.A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // Proc. Natl. Acad. Sci. 2009. Vol. 106. № 11. P. 4453–4458.
 34. Grimaldi D., Carter J.R., Van Cauter E., Leproult R. Adverse impact of sleep restriction and circadian misalignment on autonomic function in healthy young adults // Hypertension. 2016. Vol. 68. № 1. P. 243–250.
 35. Suwazono Y., Dochi M., Sakata K. et al. Shift work is a risk factor for increased blood pressure in Japanese men: a 14-year historical cohort study // Hypertension. 2008. Vol. 52. № 3. P. 581–586.
 36. Merikanto I., Lahti T., Puolijoki H. et al. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes // Chronobiol. Int. 2011. Vol. 30. № 4. P. 470–477.
 37. Esquirol Y., Perret B., Ruidavets J. et al. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade // Arch. Cardiovasc. Dis. 2011. Vol. 104. № 12. P. 636–638.
 38. Губин Д.Г., Вайнерт Д., Соловьева С.В., Дуров А.М. Роль активности, сна и внешней освещенности в суточной динамике артериального давления // Медицинский алфавит. 2018. № 3. С. 20–23.
 39. Obayashi K., Saeki K., Tone N., Kurumatani N. Relationship between melatonin secretion and nighttime blood pressure in elderly individuals with and without antihypertensive treatment: a cross-sectional study of the HEIJO-KYO cohort // Hypertens. Res. 2014. Vol. 37. № 10. P. 908–913.
 40. Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V. et al. Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms // Chronobiol. Int. 2017. Vol. 34. № 5. P. 632–649.



41. Simko F, Baka T, Krajcirovicova K. et al. Effect of melatonin on the renin-angiotensin-aldosterone system in l-NAME-induced hypertension // *Molecules*. 2018. Vol. 23. № 2. ID 265.
42. Enzlinger H., Witte K., Lemmer B. Altered melatonin production in TGR(mREN2)27 rats: on the regulation by adrenergic agonists, antagonists and angiotensin II in cultured pinealocytes // *J. Pineal Res.* 2001. Vol. 31. № 3. P. 256–263.
43. Koo B.B., Blackwell T., Ancoli-Israel S. et al. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 11. P. 1223–1231.
44. Espinar-Sierra J., Vela-Bueno A., Luque-Otero M. Periodic leg movements in sleep in essential hypertension // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1997. Vol. 51. № 3. P. 103–107.
45. Sieminski M., Pyrzowski J., Partinen M. Periodic limb movements in sleep are followed by increases in EEG activity, blood pressure, and heart rate during sleep // *Sleep Breath.* 2017. Vol. 21. № 2. P. 497–503.
46. Manconi M., Ferri R., Zucconi M. et al. Dissociation of periodic leg movements from arousals in restless legs syndrome // *Ann. Neurol.* 2012. Vol. 71. № 6. P. 834–844.
47. Koo B.B., Sillau S., Dean D.A. et al. Periodic limb movements during sleep and prevalent hypertension in the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Hypertension*. 2016. Vol. 65. № 1. P. 70–77.
48. Wing Y.K., Zhang J., Ho C.K. et al. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children // *Sleep*. 2010. Vol. 33. № 6. P. 759–765.
49. Tzoulaki I., Brown I.J., Chan Q. et al. Relation of iron and red meat intake to blood pressure: cross sectional epidemiological study // *BMJ*. 2008. Vol. 337. ID a258.
50. Manconi M., Zavalko I., Fanfulla F. et al. An evidence-based recommendation for a new definition of respiratory-related leg movements // *Sleep*. 2015. Vol. 38. № 2. P. 295–304.
51. Ferri R., Fulda S. Quantifying leg movement activity during sleep // *Sleep Med. Clin.* 2016. Vol. 11. № 4. P. 413–420.
52. Aurora R.N., Kristo D.A., Bista S.R. et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults: an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // *Sleep*. 2012. Vol. 35. № 8. P. 1039–1062.
53. Wetter T.C., Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes // *J. Neurol.* 1997. Vol. 244. № 4. Suppl. 1. P. S37–S45.
54. Wagner M.L., Walters A.S., Coleman R.G. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome // *Sleep*. 1996. Vol. 19. № 1. P. 52–58.
55. Frank M.K., de Mello M.T., Lee K.S. et al. Sleep-related movement disorder symptoms in SHR are attenuated by physical exercise and an angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Physiol. Behav.* 2016. Vol. 154. P. 161–168.
56. Reardon K.A., Mendelsohn F.A., Chai S.Y. et al. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease // *Aust. N. Z. J. Med.* 2000. Vol. 30. № 1. P. 48–53.
57. Chen Y., Asico L.D., Zheng S. et al. Gastrin and d1 dopamine receptor interact to induce natriuresis and diuresis // *Hypertension*. 2013. Vol. 62. № 5. P. 927–933.
58. Saito I., Kawabe H., Hasegawa C. et al. Effect of L-dopa in young patients with hypertension // *Angiology*. 1991. Vol. 42. № 9. P. 691–695.
59. Brooks D.P., Weinstock J. The pharmacology of pramipexole in the spontaneously hypertensive rat // *Eur. J. Pharmacol.* 1991. Vol. 200. № 2–3. P. 339–341.
60. Bitner A., Zalewski P., Klawe J.J., Newton J.L. Drug interactions in Parkinson's disease: safety of pharmacotherapy for arterial hypertension // *Drugs Real World Outcomes*. 2015. Vol. 2. № 1. P. 1–12.
61. Kapse U.K., Bhalerao P.M. Oral clonidine and gabapentin suppress pressor response: a prospective, randomized, double-blind study // *Anesth. Essays Res.* 2016. Vol. 10. № 1. P. 17–22.
62. Doleman B., Sherwin M., Lund J.N., Williams J.P. Gabapentin for the hemodynamic response to intubation: systematic review and meta-analysis // *Can. J. Anesth.* 2016. Vol. 63. № 9. P. 1042–1058.

Hypertension and Sleep Disorders

L.S. Korostovtseva¹, M.V. Bochkarev¹, Yu.V. Sviryaev^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg

Contact person: Lyudmila Sergeevna Korostovtseva, korostovtseva_ls@almazovcentre.ru

The paper reviews the evidence on the association between sleep disorders and hypertension with the focus on the clinical studies (cohort, cross-sectional and prospective) of the most common pathological conditions, i.e. obstructive sleep apnea, insomnia, circadian disorders, periodic limb movements. We also consider the pharmacotherapy of the comorbid sleep disorders and hypertension, including the potential drug interaction between antihypertensive medications and those indicating in patients with sleep disorders.

Key words: sleep, sleep disorders, hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, insomnia, circadian disorders, desynchronosis, periodic limb movement disorder



Острая инсомния глазами интерниста

А.Д. Пальман

Адрес для переписки: Александр Давидович Пальман, doctorpalman@mail.ru

Острая инсомния отрицательно сказывается не только на качестве жизни, но и на состоянии здоровья человека. Даже короткие периоды нехватки сна могут сопровождаться нарастанием инсулинорезистентности и нарушением толерантности к глюкозе, симпатической активацией, эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением. Во многих случаях таким пациентам необходимо назначать снотворные препараты. Классические бензодиазепины весьма эффективны, но у терапевтических больных могут приводить к большому числу серьезных побочных эффектов. Z-препараты сравнимы по эффективности с классическими бензодиазепинами, но гораздо более безопасны. Антагонист H_1 -гистаминовых рецепторов доксиламин по снотворному действию способен составить адекватную конкуренцию бензодиазепиновым гипнотикам, включая Z-препараты, отличается низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Доксиламин можно рассматривать в качестве альтернативы Z-гипнотикам при лечении острой инсомнии в общей терапевтической практике.

Ключевые слова: острая инсомния, снотворные препараты, доксиламин

Недостаточное количество и качество сна – широко распространенная в современном обществе проблема, обусловленная как социальными факторами, так и чисто медицинскими причинами, важное место среди которых занимают расстройства сна и в первую очередь инсомния [1].

Согласно актуальным представлениям, под инсомнией понимают клинический синдром, характеризующийся повторяющимися нарушениями инициации, продолжительности, непрерывности или качества сна, которые возникают несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и в дальнейшем

обнаруживаются различными нарушениями дневной деятельности [2].

Инсомния может быть острой или хронической. Под острой, или адаптационной, инсомнией понимают регулярно повторяющиеся эпизоды нарушения сна длительностью менее трех месяцев. Подобный вариант инсомнии часто развивается у пациентов, изначально имевших адекватное качество сна. На практике это нередко оказываются больные с избыточной реакцией на стресс по сравнению с нормально спящими [3]. Для постановки диагноза острой инсомнии обязательно наличие известного провоцирующего фактора – стресса, конфликта

или неблагоприятных жизненных обстоятельств (например, болезнь и последующая госпитализация). С одной стороны, острая инсомния как типичная составляющая реакции на стресс у пациентов с патологией внутренних органов нередко сопутствует и острым заболеваниям, и обострению хронических. С другой стороны, инсомния сама по себе может снизить порог индивидуальной устойчивости к испытываемому стрессу.

Впрочем, на практике иногда бывает сложно провести границу между тем, где заканчивается психоэмоциональная реакция, и тем, где начинаются собственно симптомы болезни (лихорадка, боль, аритмичное сердцебиение или одышка) и внешние факторы, например свойственные лечебному учреждению посторонние шумы. Среди других причин нарушений сна необходимо упомянуть побочные эффекты широко распространенных в терапевтической практике лекарственных препаратов, таких как кортикостероиды, бета-блокаторы, некоторые бронхорасширяющие средства и антибиотики.

Модифицирующее влияние острого стресса и других психогенных факторов на течение соматических заболеваний в клинической практике тоже хорошо известно. Разнообразные психосоматические взаимодействия в общей медицине широко распространены и неоднократно описаны у кардиологических, гастроэнтерологических и пульмонологических пациентов



[4]. Таким образом, может сформироваться порочный круг, когда острая инсомния усугубляет тяжесть течения терапевтического заболевания, что в свою очередь приводит к еще большему нарушению качества сна. Пожалуй, наиболее известный и показательный клинический пример подобного взаимодействия – связь остро и хронического стресса, различных нарушений сна и повышенного артериального давления. При этом речь идет не только о том, что инсомния может стать самостоятельной причиной возникновения артериальной гипертензии, но и о том, что она модифицирует и утяжеляет течение заболевания у больных, исходно уже имеющих повышенное артериальное давление. Назначение таким пациентам снотворных препаратов одновременно с улучшением качества сна приводит к снижению артериального давления не только в ночные часы, но и в период бодрствования [5]. Пациенты с острой инсомнией предъявляют широкий спектр жалоб на низкое качество сна, начиная со значительного удлинения времени засыпания и заканчивая частыми пробуждениями с длительными периодами последующего бодрствования. В дневные часы они отмечают тревогу, пониженный уровень настроения, беспокойство и навязчивые негативные размышления в отношении провоцирующего проблему стрессового фактора. Параллельно может наблюдаться широкий спектр психоэмоциональных симптомов: ощущение мышечного напряжения, головные боли, нарушения функции желудочно-кишечного тракта, одышка, сердцебиение или боли в груди. В сочетании с нарушениями когнитивных функций, включая трудности сосредоточения, запоминания и планирования, это может быть как прямым следствием расстройства сна, так и опосредованным результатом системного воздействия имевшего место стрессового фактора [2].

Принято считать, что адаптационная инсомния, связанная с ситуационным стрессовым событием, имеет благоприятный прогноз. Предполагается, что при прекращении стрессового воздействия или по мере адаптации к нему у пациентов с острой инсомнией происходит постепенное спонтанное уменьшение выраженности расстройств сна. Однако в случае определенного сочетания эндогенных и экзогенных составляющих у части больных непосредственная психологическая связь с провоцирующим фактором постепенно утрачивается, формируются стойкие негативные ассоциации, мешающие засыпанию, и острая инсомния может трансформироваться в хроническую [6]. Недостаток сна ведет к целому ряду негативных психологических, физиологических и когнитивных последствий, тяжесть которых напрямую зависит от того, в какой степени и сколь длительное время наблюдаются проблемы со сном. Однако значимое ухудшение качества жизни – не единственное негативное последствие хронических нарушений сна. На сегодняшний день убедительно доказано, что хроническая инсомния, особенно в тех случаях, когда она характеризуется значительным укорочением времени сна, является самостоятельным фактором риска развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и сахарного диабета, что в итоге приводит к возрастанию сердечно-сосудистой смертности [7, 8]. Аналогичные данные были получены в ходе исследований, проведенных отечественными авторами [9]. Влияние острой инсомнии на физическое здоровье не столь очевидно. Транзиторный характер подобных нарушений сна затрудняет проведение объемных контролируемых исследований. В этой связи приходится основываться на работах, посвященных изучению эффектов острой депривации сна, исходя из допущения, что они в целом должны быть

идентичны последствиям острой инсомнии.

Нехватка сна сказывается на самочувствии человека незамедлительно. В ряде исследований показано, что при длительности сна менее семи часов в сутки уже через одну-две недели начинают страдать память и внимание, замедляется скорость принятия решений [10]. В экспериментальной работе D.F. Dinges и соавт. (1997) выявили драматическое ухудшение качества бодрствования при ограничении длительности сна до четырех-пяти часов в течение одной недели [11]. При этом негативные эффекты от ограничения длительности сна с течением времени суммировались и прогрессивно нарастали. H.P. Van Dongen и соавт. (2004) установили, что две недели сна по четыре часа за ночь по физиологическим и поведенческим последствиям равнозначны полной депривации сна в течение трех суток [12]. Таким образом, уже после нескольких ночей с низким качеством или продолжительностью сна возникает и начинает усугубляться когнитивный дефицит, причем до степени, сравнимой с таковой при полной депривации сна. А для адекватного восстановления даже после короткого периода неполноценного сна требуется не менее трех ночей с достаточной или даже избыточной его длительностью [10, 11].

Известно, что даже короткие периоды нехватки сна могут сопровождаться усилением состояния инсулинорезистентности и нарушением толерантности к глюкозе, избыточной секрецией кортизола, симпатической активацией, эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением [13–15].

Так, по данным K. Spiegel и соавт. (1999), ограничение сна до четырех часов за ночь в течение одной недели может провоцировать нарушение толерантности к глюкозе [13]. Одновременно в экспериментальном исследовании A.M. Spaeth и соавт. (2013) установили, что искусственное укорочение продолжительности сна до четырех



часов в течение пяти ночей приводит к небольшой, но статистически достоверной прибавке массы тела по сравнению с контролем [16]. Впрочем, авторы объяснили этот феномен не метаболическими аномалиями, а ассоциированным с ограничением времени сна нарушением модели нормального пищевого поведения испытуемых. Н.К. Meier-Ewert и соавт. (2004) сообщили о том, что даже короткий период недосыпания ведет к повышению уровня С-реактивного белка, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарастании системного воспаления и, вероятно, увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [17].

По данным P.L. Franzen и соавт. (2011), после одной бессонной ночи появляется склонность к повышению артериального давления в ответ на внешние стрессовые факторы [18], в основе которой может лежать активация симпатического отдела вегетативной нервной системы [19].

В то же время M. Sunbul и соавт. (2014) установили, что одной ночи полной депривации сна достаточно для увеличения жесткости сосудистой стенки [20] – одного из маркеров эндотелиальной дисфункции, напрямую определяющего риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полная депривация сна в течение одной ночи, как выяснили M. Sakici и соавт. (2015), приводит к умеренной диастолической дисфункции левого желудочка и удлинению интервала QT на электрокардиограмме [21].

Все эти находки указывают на весьма вероятную причинно-следственную связь даже между короткими периодами недостаточного количества сна и негативным воздействием не только на качество жизни, но и на состояние здоровья человека. Необходимо подчеркнуть, что большая часть этих исследований носила экспериментальный характер и проводилась на молодых здоровых добровольцах или по-смененно работающем персонале.

Соответственно можно предположить, что острая инсомния как клинический аналог короткой депривации сна оказывает гораздо более выраженное влияние на состояние здоровья пациентов, уже имеющих те или иные заболевания внутренних органов.

В представлении многих врачей адаптационная инсомния вторична по отношению к происходящему стрессовому событию, а значит, проблема будет успешно решена по окончании воздействия провоцирующего фактора. На практике нарушения сна часто сохраняются и после разрешения стрессовой ситуации. Кроме того, клиницисты должны понимать, что острая, отражающая процесс адаптации к перенесенному стрессу инсомния требует лечения как минимум с целью улучшения самочувствия и качества жизни пациента, а также предупреждения ее хронизации.

Острая инсомния может рассматриваться в качестве коморбидного состояния при широком спектре внутренних болезней и требует коррекции. В то же время стандарты лечения острой адаптационной инсомнии не разработаны и остаются предметом дискуссий. Если при лечении хронической инсомнии общепризнанным методом выбора является когнитивная поведенческая терапия, то при острой инсомнии эффективность этой методики представляется сомнительной [22], а на первый план выходит фармакологическое воздействие.

До настоящего времени для коррекции как острых, так и хронических нарушений сна терапевты рутинно назначают агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Обладая анксиолитическим, седативным и снотворным действием, они укорачивают время засыпания, увеличивают продолжительность сна и снижают количество ночных пробуждений. Однако при их применении, особенно препаратов с длительным периодом полувыведения, также высока вероятность развития побочных эффектов [23].

Классические производные бензодиазепина способны вызывать угнетение дыхания, гипотензию, миорелаксацию, приводить к нарушению памяти и внимания. Их отмена может сопровождаться возникновением так называемой рикошетной инсомнии, а неконтролируемый прием препаратов этой группы ассоциирован с высоким риском возникновения лекарственной зависимости [24]. По всей видимости, прием агонистов бензодиазепиновых рецепторов в качестве гипнотиков следует ограничить, назначая их только молодым пациентам без тяжелой соматической патологии, у которых острая инсомния сочетается с выраженным тревожным компонентом.

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, или Z-препараты, оказывают преимущественно снотворное действие и вызывают меньшее число побочных эффектов. Z-гипнотики сравнимы по эффективности с классическими бензодиазепинами, но гораздо более безопасны. Они редко влияют на параметры дыхания [25] и в меньшей степени способны вызывать привыкание, зависимость, рикошетную инсомнию, а также ухудшать когнитивные функции в бодрствовании [26]. Опубликовано большое количество клинических исследований отечественных авторов, подтверждающих положительное влияние Z-препаратов на показатели сна, в том числе при острой инсомнии [27, 28].

Еще одна группа снотворных препаратов – антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов, наиболее известным представителем которых является доксиламин. Отечественным врачам он знаком под названием Донормил [29]. Основные показания к его применению – кратковременные расстройства сна [30].

В ряде работ установлено, что доксиламин по снотворному действию может составить адекватную конкуренцию бензодиазепиновым гипнотикам, включая Z-препараты. При этом доксила-

ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

-  Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,2}
-  Применяется за 15–30 мин. до сна¹
-  Не выявлено признаков синдрома отмены³
-  Может применяться на протяжении всей беременности¹



Ночь для сна! Рекомендуемать спать!

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сульфат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеварат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Селиспер AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушения зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,
тел.: +7(495)775 9267,
факс: +7(495)775 9273



мин характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью [31, 32]. С. Hausser-Hauw и соавт. (1995) сравнивали изменения структуры сна, состояния когнитивных функций, памяти и скорости реакций на фоне применения доксиламина и плацебо у здоровых добровольцев [31]. После приема доксиламина значительно улучшалось качество сна, в то время как общее состояние и ясность сознания после пробуждения при приеме лекарственного препарата и плацебо не отличались.

Еще в одном исследовании авторы оценивали эффективность, переносимость и возможность проявления синдрома отмены при лечении доксиламином и золпидемом в сравнении с плацебо [32]. Золпидем и доксиламин продемонстрировали сопоставимое значимо превосходящее плацебо снотворное действие. Кроме того, после прекращения приема доксиламина не обнаружен синдром отмены.

Отечественные авторы [33, 34] получили аналогичные данные о положительном объективном и субъек-

тивном влиянии доксиламина на качество сна. Исследователи особо подчеркивают, что на фоне проводимой терапии не ухудшалось или даже улучшалось течение сопутствующих соматических и неврологических заболеваний.

Побочные эффекты препарата большей частью обусловлены его холиноблокирующими свойствами и сравнительно редко становятся причиной отмены терапии. О признанной безопасности доксиламина косвенно свидетельствует тот факт, что в большом числе стран он включен в перечень средств безрецептурного отпуска и находится в свободной продаже. В нашей стране доксиламин отпускается по рецепту, но не относится к препаратам со строгим учетом, поэтому в отличие от тех же снотворных из Z-группы может быть выписан любым врачом терапевтической специальности.

Обобщая данные литературы о проблеме острой инсомнии применительно к клинике внутренних болезней, можно заключить, что даже краткосрочные нарушения сна у терапевтических пациентов требуют внимания и лечения.

Оптимальная коррекция острой инсомнии у пациентов с заболеваниями внутренних органов предполагает необходимость не только улучшения качества сна, но и минимизации риска побочных эффектов лечения, чтобы не усугублять тяжесть имеющейся у них соматической патологии. У пациентов с различными соматическими заболеваниями наиболее оправданным представляется использование и Z-препаратов, и небензодиазепиновых гипнотиков. Накопленный на сегодняшний день опыт использования доксиламина позволяет говорить о высокой эффективности и достаточной безопасности этого препарата при лечении острых нарушений сна у большей части пациентов с заболеваниями внутренних органов. Антагонист H₁-гистаминовых рецепторов доксиламин можно рассматривать в качестве адекватной альтернативы Z-гипнотикам при лечении острой инсомнии в общей медицинской практике. *

Публикация
поддержана компанией
«Бристол-Майерс Сквибб».

Литература

1. Basner M., Fomberstein K.M., Razavi F.M. et al. American time use survey: sleep time and its relationship to waking activities // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 9. P. 1085–1095.
2. Полуэктов М.Г. Инсомнии // *Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова*. М.: Медфорум, 2016. С. 298–318.
3. Воробьева О.В. Острая (адаптационная) инсомния: терапевтическая дилемма // *Медицинский совет*. 2016. № 9. С. 23–27.
4. Психосоматические расстройства в клинической практике / под ред. А.Б. Смулевича. М.: Медпрес-информ, 2016.
5. Сыркин А.Л., Пальман А.Д., Полуэктов М.Г. Сон и артериальная гипертензия // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. Вып. 12. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». С. 64–71.
6. Ong J.C., Arnedt J.T., Gehrman P.R. Insomnia diagnosis, assessment and evaluation // *Principles and practice of sleep medicine*. 6th ed. / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 785–793.
7. Sofi F., Cesari F., Casini A. et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2014. Vol. 21. № 1. P. 57–64.
8. Cappuccio F.P., D'Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 2. P. 414–420.
9. Ольбинская Л.И., Ханаев Б.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией – возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений // *Кардиология*. 1999. Т. 39. № 6. С. 18–22.
10. Belenky G., Wesensten N.J., Thorne D.R. et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study // *J. Sleep Res*. 2003. Vol. 12. № 1. P. 1–12.
11. Dinges D.F., Pack F., Williams K. et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night // *Sleep*. 1997. Vol. 20. № 4. P. 267–277.
12. Van Dongen H.P., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation // *Sleep*. 2003. Vol. 26. № 2. P. 117–126.
13. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function // *Lancet*. 1999. Vol. 354. № 9188. P. 1435–1439.



14. Buxton O.M., Pavlova M., Reid E.W. et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men // *Diabetes*. 2010. Vol. 59. № 9. P. 2126–2133.
15. Dettoni J.L., Consolim-Colombo F.M., Drager L.F. et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers // *J. Appl. Physiol.* 2012. Vol. 113. № 2. P. 232–236.
16. Spaeth A.M., Dinges D.F., Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake and meal timing in healthy adults // *Sleep*. 2013. Vol. 36. № 7. P. 981–990.
17. Meier-Ewert H.K., Ridker P.M., Rifai N. et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. № 4. P. 678–683.
18. Franzen P.L., Gianaros P.J., Marsland A.L. et al. Cardiovascular reactivity to acute psychological stress following sleep deprivation // *Psychosom. Med.* 2011. Vol. 73. № 8. P. 679–682.
19. Tobaldini E., Cogliati C., Fiorelli E.M. et al. One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians // *Eur. J. Intern. Med.* 2013. Vol. 24. № 7. P. 664–670.
20. Sunbul M., Kanar B.G., Durmus E. et al. Acute sleep deprivation is associated with increased arterial stiffness in healthy young adults // *Sleep Breath.* 2014. Vol. 18. № 1. P. 215–220.
21. Cakici M., Dogan A., Cetin M. et al. Negative effects of acute sleep deprivation on left ventricular functions and cardiac repolarization in healthy young adults // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2015. Vol. 38. № 6. P. 713–722.
22. Morgenthaler T., Kramer M., Alessi C. et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine Report // *Sleep*. 2006. Vol. 29. № 11. P. 1415–1419.
23. Lader M. Benzodiazepine harm: how can it be reduced? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 77. № 2. P. 295–301.
24. Walsh J.K., Roth T. Pharmacologic treatment of insomnia: benzodiazepine receptor agonists // *Principles and practice of sleep medicine*. 6th ed. / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 832–841.
25. Girault C., Muir J.F., Mihaltan F. et al. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance and physical performance in patients with COPD // *Chest*. 1996. Vol. 110. № 5. P. 1203–1211.
26. Montplaisir J., Hawa R., Moller H. et al. Zopiclone and zaleplon vs benzodiazepines in the treatment of insomnia: Canadian consensus statement // *Hum. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 29–38.
27. Шмыров В.И., Клачкова Л.Б. Открытое многоцентровое исследование золпидема (Ивадала) при лечении инсомнии // *Фарматека*. 2001. № 5. С. 32–43.
28. Левин Я.И. Клинический опыт применения Зопиклона (Релаксон) при инсомнии // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2011. № 1. С. 14–20.
29. Донормил (Donormyl): инструкция по применению // www.vidal.ru/drugs/donormyl__10973.
30. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016. № 2. С. 41–51.
31. Hausser-Hauw C., Fleury B., Scheck F. et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers // *Sem. Hop. Paris*. 1995. Vol. 71. № 23-24. P. 742–750.
32. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D. et al. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study // *Sem. Hop. Paris*. 1996. Vol. 72. № 13-14. P. 428–439.
33. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Мадаев В.В. Применение доксиламина при инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11. № 9. С. 69–72.
34. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии // *Лечение нервных болезней*. 2005. Т. 6. № 2. С. 23–26.

Acute Insomnia by the Eyes of Internist

A.D. Palman

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy University)

Contact person: Aleksandr Davidovich Palman, doctorpalman@mail.ru

Acute insomnia adversely affects both the quality of life and the state of human health. Even short periods of lack of sleep can be accompanied by an increase of insulin resistance and impaired glucose tolerance, sympathetic activation, endothelial dysfunction and systemic inflammation. In many cases, these patients require therapy with hypnotics. Classic benzodiazepines are very effective, but in therapeutic patients they can lead to a large number of serious adverse effects. Z-drugs are comparable in its effectiveness with the classical benzodiazepines, but much safer. Antagonist of the H₁-histamine receptor doxylamine in its hypnotic action can compete adequately with benzodiazepine hypnotics, including Z-drugs, is characterized by low toxicity and good tolerability. Doxylamine can be considered as an alternative to Z-hypnotics in the treatment of acute insomnia in general clinical practice.

Key words: acute insomnia, hypnotics, doxylamine



Взаимосвязь нарушений сна и головной боли

М.И. Корешкина

Адрес для переписки: Марина Игоревна Корешкина, koreshkina-mi@avaclinic.ru

В статье рассмотрены патофизиологические и поведенческие механизмы развития хронической инсомнии при головной боли. Особое внимание уделено влиянию нарушений сна на первичные головные боли – мигрень и кластерную головную боль. Приводятся данные по применению мелатонина в комплексном лечении хронических головных болей.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, головная боль, мигрень, кластерная головная боль, мелатонин

Нарушениями сна страдает более 45% населения на земном шаре, и в последние десятилетия они стали глобальной проблемой здравоохранения [1].

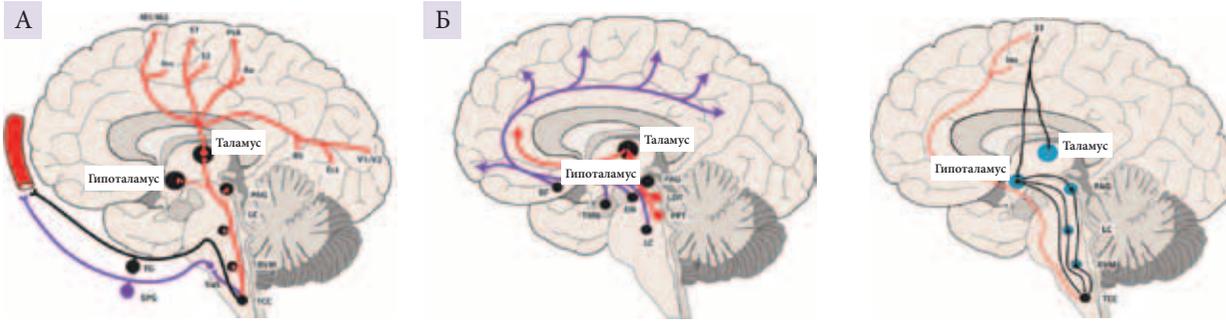
Связь сна и головной боли хорошо известна: недостаточность сна может выступить триггером очередного приступа, а хороший сон может купировать боль. Еще в 1853 г. М. Romberg предположил, что «приступ (мигрени) обычно заканчивается глубоким и освежающим сном» [2]. А в 1873 г. Е. Living высказал мнение, что «легче всего прекратить приступ мигрени, погрузившись в сон» [3].

В Международной классификации головной боли третьего пересмотра (МКГБ-3, 2018) сон упоминается 38 раз [4], а головная боль указывается в Международной классификации нарушений сна среди симптомов расстройств сна [5]. Головную боль, связанную со сном, Американская академия медицины сна называет одной из характерных жалоб при головной боли (мигрени или другого типа).

Нейроанатомические структуры, обеспечивающие болевую перцепцию и сон

Изучение патофизиологии и функции гипоталамуса одновременно при головной боли и расстройствах сна может объяснить связь между восприятием боли с участием тройничного нерва и индукцией сна. Тригемино-цервикальный комплекс, играющий важную роль в формировании головной боли, соединен с целым рядом стволовых структур. Ноцицептивная информация поступает в ядра таламуса, активация которого имеет большое значение в развитии мигрени и кластерной головной боли. Тройничный нерв отправляет афферентные импульсы в интра- и экстракраниальные структуры и кровеносные сосуды, спинальный тригемино-цервикальный комплекс (рис. 1А) [6]. В модуляции сенсорной тригеминальной активации важны такие вазоактивные вещества, как кальцитонин-ген-связанный пептид и субстанция Р. Вторичные нейроны тригеминальной системы посылают восходящие

импульсы к таламокортикальным нейронам. Кроме того, существуют прямые и непрямые связи с околосредоводопроводным серым веществом и гипоталамусом. Третий таламокортикальный нейрон в свою очередь имеет синаптическую связь с корой, в том числе моторной, соматосенсорной и зрительной. Моноаминергические нейроны, в частности норадренергические, серотонинергические, дофаминергические, и околосредоводопроводное серое вещество воздействуют на таламус (орексин) и базальный передний мозг. Таким образом при развитии головной боли передается возбуждение (рис. 1Б). Тригемино-васкулярный комплекс получает прямые и непрямые модулирующие импульсы: прямые идут из соматосенсорной коры и островка, а непрямые – из гипоталамуса. Этот комплекс обеспечивает про- и антиноцицептивное взаимодействия (рис. 2). Супрахиазматическое ядро гипоталамуса получает прямые импульсы от клеток ретинального ганглия и непрямые сигналы от окружающей среды (свет – тьма). Задние нейроны таламуса получают световые сигналы с сетчатки, эти нейроны проецируют на сенсорную и зрительную кору, что является нейрональным субстратом для развития фотобии во время приступа мигрени и повышенной чувствительности к свету (см. рис. 1Б). Моноаминергическое ядро тормозит вентролатеральное преоптическое ядро, что



Примечание. Аи – слуховой нерв; BF – базальный передний мозг; DR – дорзальные ядра шва; GABA – гамма-аминомасляная кислота; Ect – экторинальная область; Ins. – островок; LC – голубое пятно; LDT – заднелатеральное ядро покрышки; M1/M2 – моторная кора; RVM – вентромедиальная часть продолговатого мозга; S1/S2 – сенсорная кора; SPG – крылонебный ганглий; Sus – верхнее спиноотделительное ядро; TCC – тригемино-цервикальный комплекс; TG – ганглий тройничного нерва; TMN – туберомамиллярное ядро; PAG – околоводопроводное серое вещество; PPT – ножкомостовое ядро покрышки; PtA – теменная ассоциативная кора; RS – ретроспленальная кора; V1/V2 – зрительная кора.

Рис. 1. Патофизиология головной боли (А) и возбуждения (Б)

ведет к стимуляции гипоталамической (орексинергической) системы и ядра моста. При переходе ко сну орексинергическая система активирует вентролатеральное преоптическое ядро. Прямое торможение системы и снижение орексинергической поддержки состояния сна определяют быстрые переходы от сна к бодрствованию и наоборот. Орексинергическая система, включающая нейропептиды (орексин А и В), представлена в заднем, латеральном и паравентрикулярном гипоталамусе [7]. Орексиновые рецепторы располагаются в префронтальной коре, таламусе и подкорковых областях и участвуют в модуляции ноцицептивной нейротрансмиссии, терморегуляции, нейроэндокринных и вегетативных функций [8]. Эти зоны задействованы и в модуляции ноцицептивной активации тригемино-вазкулярного комплекса [9]. Перед приступом мигрени пациенты часто зевают, испытывают голод и чувствуют сонливость, что может быть вызвано изменениями в гипоталамусе и орексиновых нейронах и подтверждается при нейровизуализационных исследованиях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии до и во время приступов

мигрени [10]. Таким образом осуществляется связь между системами, регулирующими процессы сна и бодрствования, и системами, участвующими в формировании головной боли.

Была предложена биоповеденческая модель механизмов связи хронической инсомнии и хронической головной боли, которая предполагает три базисных пункта:

- 1) попытки преодоления головной боли могут ускорять и усиливать нарушения сна;
- 2) нарушение физиологии сна увеличивает склонность к головной боли;
- 3) со временем эти циклы взаимодействуют и служат для преобразования или перехода эпизодической головной боли в хроническую (рис. 3) [11].

Среди важных предпосылок отмечены черты тревожной личности, склонность к активации симпатической нервной системы, что вместе с психологическим стрессом может быть триггером расстройств сна. Усилия по преодолению расстройств сна (компенсаторный дневной сон, прием снотворных медикаментозных препаратов перед сном и кофеина в дневное время) приводят к закреплению хронической инсомнии. Данная модель объясняет взаимодействие между биоло-

Примечание. Ins. – островок; LC – голубое пятно; PAG – околоводопроводное серое вещество; RVM – вентромедиальная часть продолговатого мозга; S1 – соматосенсорная кора; TCC – тригемино-цервикальный комплекс.

Рис. 2. Нисходящие тригемино-вазкулярные модуляции

гическими и психологическими факторами развития расстройств сна [11].

Коморбидность расстройств сна и различных вариантов головной боли

Согласно МКГБ-3 (2018), различают:

- первичные головные боли, которые не являются результатом какого-либо заболевания;
- вторичные, или симптоматические головные боли, при которых боль – симптом основного заболевания;
- краниальные невралгии и другие лицевые боли;
- боли вследствие психиатрических расстройств.

Группа первичных головных болей включает мигрень, головную боль напряжения, кластерную головную боль и другие, более редкие варианты. Первичные головные боли более распространены в популяции – на них приходится 85–90% всех случаев головной боли. Именно первичные головные боли, например мигрень и кластерная головная боль, чаще сопровождаются нарушениями сна.

Связь головной боли и нарушений сна многогранна. С одной стороны, головные боли могут быть следствием нарушений сна, типичный пример – гипничес-

СОМНОЛОГИЯ

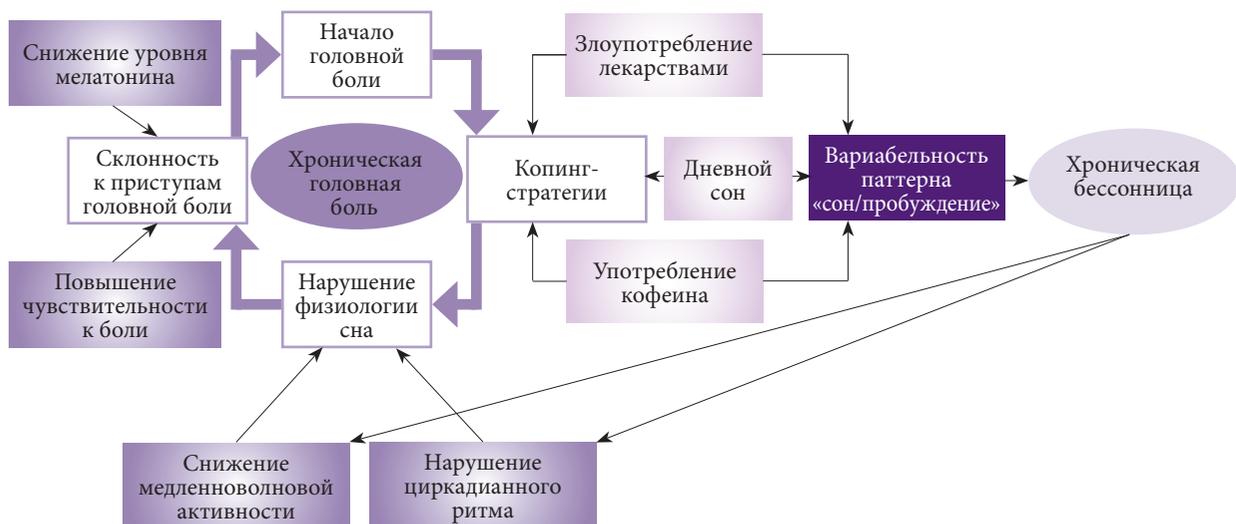


Рис. 3. Предполагаемая биоповеденческая модель базовых механизмов взаимосвязи хронической бессонницы и хронической головной боли

кая головная боль. Пациенты с мигренью и тригеминальными автономными цефалгиями, к которым относится кластерная головная боль, отмечают приступы головной боли во время сна. С другой стороны, инсомния может обуславливать развитие головной боли. В популяционных исследованиях выявлена коморбидность мигрени и синдрома беспокойных ног, мигрени и нарколепсии. Еще один аспект – некоторые препараты, используемые для лечения головной боли, могут становиться причиной нарушений сна. Бета-блокаторы, которые входят в первую линию профилактической терапии частых приступов мигрени, вызывают тяжелые сновидения и частые ночные пробуждения. Они снижают секрецию эндогенного мелатонина, что приводит к подавлению сигнала ко сну и может вызвать нарушения сна и его фрагментацию. Так, по данным полисомнографии, было показано увеличение пробуждений на фоне приема пропранолола по сравнению с плацебо. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин), применяемые в терапии частых приступов мигрени, не только снижают общую про-

должительность сна, но и увеличивают утреннюю и дневную сонливость. Триптаны – селективные специализированные препараты для купирования приступов мигрени входят в стандарты и рекомендации по лечению мигрени. Частая сонливость может быть одним из побочных эффектов данной группы препаратов, что, по-видимому, является результатом прямого воздействия на серотонинергическую систему. Бензодиазепины, назначаемые при нарушениях сна, могут не только усиливать головную боль, но и быть причиной ее возникновения. Головная боль из-за злоупотребления лекарственными средствами усиливается при назначении препаратов, действующих на центральную нервную систему. Напротив, при профилактическом лечении мигрени антиконвульсантами (топираматом и вальпроатами) прежде всего улучшается сон, что дает первый быстрый эффект – уменьшение интенсивности и частоты приступов мигрени [12]. В Дании проведено первое масштабное эпидемиологическое исследование, которое оценивало частоту коморбидности головной боли и нарушений сна [13]. В оп-

росе участвовали 68 518 человек, большинство из которых были моложе 55 лет (80% отвечали на вопросы офлайн, 20% – онлайн). 18,1% человек сообщили о наличии головной боли и инсомнии одновременно (высокая частота коморбидности этих заболеваний обусловлена общими патофизиологическими механизмами). Еще 16,3% страдали только от головной боли, а 21,1% имели только проблемы со сном. Коморбидная патология чаще наблюдалась у женщин и лиц среднего возраста. Среди факторов риска также отмечались низкий уровень социально-экономического статуса, нездоровый образ жизни (лишний вес/ожирение), высокий уровень стресса, тревога и депрессия. Исследователи сделали вывод о необходимости активного выявления в клинической практике пациентов с головной болью и нарушениями сна. Изменение образа жизни, снижение влияния стресса, скрининг на депрессию и тревогу могут иметь большое значение для лечения и профилактики сочетания головной боли и нарушений сна [14]. Из всех видов головной боли внимание ученых прежде всего привлекает мигрень как заболевание, значительно ухудша-



ющее трудоспособность [13]. Частота мигрени в популяции – 14,5%. Головная боль при мигрени обычно носит пульсирующий односторонний характер, реже бывает двусторонней. Мигрени часто сопутствуют тошнота, фото- и фонофобия. Женщины страдают мигренью чаще, чем мужчины, в соотношении 5:2.

Хронобиологический паттерн мигрени был показан в многочисленных работах. Так, проспективное исследование хронобиологии мигрени ($n = 1698$) установило, что более половины приступов возникало с 04:00 до 09:00 часов [15].

У пациентов с мигренью нарушения сна могут быть не только триггерами приступов (в 49,8% случаев) [16], но и фактором хронизации заболевания.

По результатам исследования, посвященного анализу связи мигрени и нарушений сна, у 60,5% из 1750 пациентов, страдающих мигренью, выявлены различные варианты нарушений сна: короткая продолжительность сна, длительное засыпание, дневная сонливость, плохое качество сна, применение снотворных [17].

В другом исследовании, посвященном связи мигрени и нарушений сна, приняли участие 33 пациента с мигренью (15 с мигренью сна и 18 с обычной мигренью) [18]. Пациенты с мигренью сна чаще просыпались ночью, а у пациентов с обычной мигренью была выше частота медленноволнового сна и коротких пробуждений.

В данном исследовании, как и в ряде предыдущих, у пациентов с мигренью чаще, чем у больных контрольной группы, наблюдались симптомы тревоги. Интересно отметить, что пациенты с мигренью сна уставали днем больше, чем пациенты с обычной мигренью. Есть предположение, что низкая «возбудимость» пациентов с мигренью сна может быть связана с околотоводопроводным серым веществом, структуры которого играют значимую роль в патогенезе мигрени [19].

Пациенты с мигренью чаще жалуются на бессонницу, дневную сонливость, обструктивное апноэ сна. Есть и обратная сторона – нарушения сна и уменьшение его продолжительности могут быть триггерами приступов боли. Для уточнения связи продолжительности сна и частоты приступов мигрени было проведено исследование в Южной Корее [20]. В нем приняли участие 2695 человек в возрасте 19–69 лет, из них 143 (5,3%) страдали от мигрени. Короткая продолжительность сна и плохое его качество наблюдались у 47,6% пациентов. У пациентов с мигренью распространенность сна плохого качества была статистически выше, чем в популяции. По результатам исследования отмечено, что при короткой продолжительности и плохом качестве сна приступы мигрени развивались в два раза чаще. Интенсивность головной боли не отличалась у пациентов с мигренью с коротким сном и низким качеством сна. Однако у пациентов с мигренью чаще, чем в популяции, встречались тревога (30,1 и 13,2% соответственно), депрессия (16,8 и 5,9% соответственно) и бессонница (37,8 и 9,2% соответственно).

Статистический анализ показал, что наиболее важным и независимым фактором учащения приступов мигрени была именно продолжительность сна. Полученные данные позволяют предположить, что изменение длительности сна открывает новые перспективы в лечении пациентов с мигренью [21].

Другой вид первичной головной боли – кластерная головная боль, наиболее частая среди тригеминальных автономных цефалгий. Она характеризуется выраженной односторонней головной болью и сопровождается вегетативными синдромами: покраснением глаз/лица, слезотечением, ринореей, заложенностью носа. Боль захватывает лобно-височную область и зону глазницы, обычно достигает 10 бал-

лов по Визуальной аналоговой шкале и носит мучительный для пациента характер. Ей сопутствуют не только вегетативные симптомы в лицевой области, но и возбуждение, ажитация. Кластерная головная боль встречается в 0,1% популяции и чаще у мужчин, чем у женщин, в соотношении 4:1. Важная особенность заболевания – серии приступов головной боли с длительным межприступным периодом [22]. Кластерную боль от других головных болей отличает четкая связь атак с циркадианным ритмом. Более 75% приступов как эпизодической, так и хронической кластерной головной боли начинаются между 21:00 и 10:00 часами, как правило между 05:00 и 07:00 часами. Кластерная головная боль у шести больных из десяти сопровождается обструктивным апноэ сна, и в ряде случаев в результате лечения апноэ достигается ремиссия этой головной боли.

Проведен ряд исследований связи кластерной головной боли и секреции гормонов: мелатонина, кортизола, тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, пролактина, гормона роста, тиреотропного гормона и бета-липопротейна. При кластерной головной боли концентрация большинства из них изменяется только во время приступа. Снижение уровня мелатонина в моче у пациентов с кластерной головной болью установлено именно во время серии атак головной боли. По результатам нейровизуализации, в том числе позитронной эмиссионной и функциональной магнитно-резонансной томографии, во время приступа регистрируется нейрональная активация гипоталамуса, который тесно связан с секрецией этих веществ, на стороне головной боли. С учетом полученных данных необходимо дальше изучать возможность активного использования мелатонина в лечении кластерной головной боли.



Еще один достаточно редкий вариант первичной головной боли – гипническая. Она развивается только в период ночного сна, впервые появляется после 50 лет и прогрессирует с возрастом. Большинство пациентов отмечают единичный эпизод головной боли, который возникает в середине или второй половине сна и приводит к пробуждению. В исследовании с участием 255 пациентов с гипнической головной болью у большинства развивались приступы длительностью более двух часов, начинающиеся с двух до четырех часов утра в одно и то же время.

Патофизиологические причины возникновения гипнической головной боли до сих пор не известны. Полисомнография не выявила никаких особенностей. Целый ряд исследований посвящен медикаментозному лечению гипнической головной боли с использованием лития, кофеина и индометацина.

Мелатонин в дозе 3–5 мг/сут, который применяется в лечении хронобиологических расстройств, был предложен в качестве метода лечения при гипнической головной боли и показал высокий позитивный результат [23]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дополнительно изучать возможность применения мелатонина при головной боли, имея в виду не только его снотворный эффект, но и противоболевое, антиноцицептивное действие.

В отличие от эпизодической хронической головная боль значительно влияет на качество жизни и становится причиной нетрудоспособности пациентов. Хроническая головная боль отмечена у 3–5% в популяции и у 70–80% пациентов, обращающихся в центры по лечению головной боли. Надо отметить, что в МКГБ-3 под хронической головной болью понимается не длительность состояния, а количество приступов в месяц. К хроническим мигрени и головной боли напряжения отно-

сятся головная боль, приступы которой развиваются 15 и более дней в месяц на протяжении трех и более месяцев и имеют типичные для мигрени и головной боли напряжения диагностические критерии. В исследованиях по мигрени и головной боли напряжения установлена связь между головной болью и жалобами на различные расстройства сна и укорочение продолжительности ночного сна. Эта связь более выражена при хронических головных болях, нежели чем при эпизодических. Данные полисомнографии подтверждают сокращение продолжительности сна среди пациентов с мигренью и головной болью напряжения. Кроме того, были выявлены нарушение фаз медленного сна и быстрого сна при мигрени, изменение бета-ритма по результатам электроэнцефалографии в ночное время перед приступом мигрени, сопровождающееся снижением кортикальной активности [18].

Ученые из Норвегии изучали дневную сонливость как при хронической мигрени, так и при хронической головной боли напряжения [24]. Из 30 000 человек в возрасте 30–44 лет 935 пациентов, страдающих частой головной болью, были опрошены специалистами по головной боли. В итоге было выделено 405 пациентов с хронической головной болью (мигренью и головной болью напряжения), 328 (81%) из них имели дневную сонливость. Получен ряд интересных результатов. Так, отсутствовали различия между пациентами с хронической мигренью и головной болью напряжения. Дневная сонливость чаще отмечалась у пациентов с высокой частотой приступов головной боли (более 80 приступов за три месяца). Не установлена связь между результатами изменений нетрудоспособности по Шкале оценки влияния мигрени на повседневную активность, злоупотреблением лекарственными средствами и дневной сонливостью. Авторы сделали вывод

о необходимости активного обнаружения нарушений сна у пациентов с хронической головной болью и одновременного лечения обоих состояний для повышения эффективности терапии и улучшения ее результатов.

Нарушения циркадианного ритма – важная составляющая в портрете пациента, страдающего не только хронической головной болью, но и депрессией. В оригинальном исследовании оценивалась связь между географическими координатами и распространенностью зимней депрессии в РФ. Проанализировано состояние 3435 подростков (1517 юношей и 1918 девушек) от 10 до 20 лет. Позднее засыпание и позднее вставание, уменьшение общей длительности сна, низкое качество сна ассоциировались с зимней депрессией у подростков обоего пола. Среди факторов, которые повышали вероятность развития зимней депрессии, были пол (выше у девушек в 1,87 раза), возраст, широта (выше на севере в 1,49 раза), часовой пояс (выше на западной границе пояса в 1,61 раза) [25].

Интересны результаты исследования связи головной боли с нарушениями сна при определенных условиях труда, включающих сменный график, напряжение и стрессы. В нем приняли участие 1102 медсестры из различных отделений трех госпиталей. Качество сна оценивали по Питтсбургскому индексу качества сна. Диагнозы (мигрень, головная боль напряжения, хроническая ежедневная головная боль) ставились на основе бета-версии МКГБ-3 (2013). Нарушения сна выявлены у 56,7% медсестер, в 34,1% случаев отмечена коморбидность нарушений сна и головной боли. У женщин с ежедневной головной болью нарушения сна встречались в 82,1% случаев. При мигрени нарушения сна наблюдались в 78,9% случаев, головная боль напряжения сочеталась с плохим качеством сна в 59% случаев [26].

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



**Мелатонин в коррекции нарушений сна и головной боли**

При обсуждении взаимосвязи нарушений сна и головной боли нельзя не отметить роль циркадианного ритма, вовлеченного в регуляцию режима сна – бодрствования. На циркадианный ритм влияет мелатонин – нейрогормон, продуцируемый преимущественно шишковидной железой и регулируемый супрахиазматическим ядром. Мелатонин играет решающую роль в регулировании циркадианных ритмов, включая инициацию сна и поддержание его ритмов. Секреция мелатонина подвержена суточному циклу – она усиливается в темное время суток и подавляется в присутствии света, процесс регулируется посредством супрахиазматических ядер гипоталамуса. Как правило, приступы мигрени возникают ранним утром, что подтверждает связь мигрени с циркадианным ритмом. Проведен ряд исследований значения мелатонина у пациентов, страдающих головной болью. Так, изучались возможность использования мелатонина как потенциально противовоспалительного вещества, его влияние на свободные радикалы и синтез цитокинов, его помощь в стабилизации мембран, модуляции серотонина и др.

Получены данные о снижении уровня мелатонина у пациентов с мигренью с аурой и без ауры, причем как в крови, так и в моче. Если у пациентов помимо мигрени отмечалась депрессия, то дефицит мелатонина был значительно больше. Показано уменьшение выраженности болевого синдрома при приеме мелатонина у пациентов с мигренью [27]. Применение мелатонина в течение трех месяцев у пациентов

с нарушениями сна и коморбидной головной болью позволило уменьшить интенсивность и частоту приступов головной боли [28]. В пилотном исследовании взрослые пациенты, страдающие мигренью и головной болью напряжения, принимали мелатонин в дозе 4 мг. Из 49 включенных в исследование пациентов 41 окончил шестимесячную фазу лечения. Оказалось, что после шестимесячного лечения мелатонином частота приступов головной боли и уровень влияния головной боли на качество жизни статистически достоверно снизились по сравнению с исходным уровнем [29].

Мелаксен® («Юнифарм Инк») – препарат мелатонина в дозе 3 мг используется для нормализации циркадианного ритма. Препарат успешно регулирует цикл «сон – бодрствование», способствует нормализации ночного сна (ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает качество сна и самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, что важно для работающих пациентов). Высказывается предположение о собственном антиноцицептивном эффекте мелатонина, который реализуется через ряд нейротрансмиттерных систем и взаимодействие с собственными мелатониновыми рецепторами. В клиническом исследовании был продемонстрирован анальгетический эффект Мелаксена при лечении боли в спине [30]. С учетом воздействия на нормализацию циркадианного ритма и улучшение продолжительности сна Мелаксен может применяться у пациентов с различными вариантами головной боли (мигренью, кластерной голов-

ной болью, гипнической головной болью) как дополнительное средство медикаментозной терапии. Использование мелатонина в качестве профилактического средства при лечении частых приступов мигрени получило экспериментальное подтверждение в двойном слепом рандомизированном исследовании. Эффективность мелатонина превосходила плацебо и amitriptilin в снижении количества приступов мигрени на протяжении трех месяцев терапии [31].

Таким образом, проведенные исследования позволили накопить достаточно большой материал, свидетельствующий о взаимосвязи различных нарушений сна и головной боли, общих патофизиологических и психологических причин развития этих состояний. Полученные данные позволяют применять мелатонин не только для нормализации циркадианного ритма и лечения нарушений сна, но и в комплексной терапии головной боли, особенно хронической.

Заключение

Развитие новых медикаментозных стратегий, воздействующих на таргетные специфические рецепторы, может дать новое понимание одновременно механизмов регуляции сна и связи между системами сна и бодрствования и системами, генерирующими головную боль. Новые молекулы, действующие на контрольные цели (орексिनорецепторы, кальцитонин-генсвязанный пептид и 5-HT_{1F}-рецепторы), должны изучаться на предмет одновременного влияния как на нарушения сна, так и на головную боль. *

Публикация поддержана компанией «Юнифарм Инк» (США).

Литература

1. *Stranges S., Tigbe W., Gómez-Olivé F.X. 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. Vol. 35. № 8. P. 1173–118.

2. *Romberg M.* A manual of the nervous diseases of man. London: Sydenham Society, 1853.

3. *Living E.* On megrim, sick headache, and some allied disorders. London: Churchill, 1873.



4. The international classification of headache disorders, 3rd ed. / Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. № 1. P. 1–211.
5. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. *Holland P.R.* Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 725–744.
7. *Gotter A.L., Roecker A.J., Hargreaves R. et al.* Orexin receptors as therapeutic drug targets // *Prog. Brain Res.* 2012. Vol. 198. P. 163–188.
8. *Holland P.R., Goadsby P.J.* The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches // *Headache*. 2007. Vol. 47. № 6. P. 951–962.
9. *Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D. et al.* Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33. № 20. P. 8827–8840.
10. *Goadsby P.J.* Putting migraine to sleep: reboxants as a preventive strategy // *Cephalalgia*. 2015. Vol. 35. № 5. P. 377–378.
11. *Ong J.C., Park M.* Chronic headaches and insomnia: working toward a biobehavioral model // *Cephalalgia*. 2012. Vol. 32. № 14. P. 1059–1070.
12. *Evers S.* Special issue on headache and sleep // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 723–724.
13. *Lund N., Westergaard M.L., Barloese M. et al.* Epidemiology of concurrent headache and sleep problems in Denmark // *Cephalalgia*. 2014. Vol. 34. № 10. P. 833–845.
14. *Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T. et al.* Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? // *J. Headache Pain*. 2018. Vol. 19. № 1. ID 17.
15. *Fox A.W., Davis R.L.* Migraine chronobiology // *Headache*. 1998. Vol. 38. № 6. P. 436–441.
16. *Kelman L.* The triggers or precipitants of the acute migraine attack // *Cephalalgia*. 2007. Vol. 27. № 5. P. 394–402.
17. *Bigal M.E., Lipton R.B.* Modifiable risk factors for migraine progression // *Headache*. 2006. Vol. 46. № 9. P. 1334–1343.
18. *Engström M., Hagen K., Björk M. et al.* Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds // *J. Headache Pain*. 2013. Vol. 14. ID 68.
19. *Morgan I., Eguia F., Gelaye B. et al.* Sleep disturbances and quality of life in Sub-Saharan African migraineurs // *J. Headache Pain*. 2015. Vol. 16. ID 18.
20. *Kim J., Cho S.J., Kim W.J. et al.* Impact of migraine on the clinical presentation of insomnia: a population-based study // *J. Headache Pain*. 2018. Vol. 19. № 1. ID 86.
21. *Song T.J., Yun C.H., Cho S.J. et al.* Short sleep duration and poor sleep quality among migraineurs: a population based study // *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. № 5. P. 855–864.
22. *Fischer M., Marziniak M., Gralow I., Evers S.* The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies // *Cephalalgia*. 2008. Vol. 28. № 6. P. 614–668.
23. *Holle D., Naegel S., Krebs S. et al.* Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache // *Cephalalgia*. 2010. Vol. 30. № 12. P. 1435–1442.
24. *Krisoffersen E.S., Stavem K., Lundqvist C., Russell M.B.* Excessive daytime sleepiness in chronic migraine and chronic tension-type headache from general population // *Cephalalgia*. 2018. Vol. 38. № 5. P. 993–997.
25. *Borisenkov M., Petrova N.B., Timonin V.D. et al.* Sleep characteristics, chronotype and winter depression in 10–20-year-olds in northern European Russia // *J. Sleep Res.* 2015. Vol. 24. № 3. P. 288–295.
26. *Wang Y., Xie J., Yang F. et al.* Comorbidity of poor sleep and primary headaches among nursing staff in north China // *J. Headache Pain*. 2015. Vol. 16. ID 88.
27. *Peres M.F., Zukerman E., da Cunha Tanuri F. et al.* Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention // *Neurology*. 2004. Vol. 63. № 4. ID 757.
28. *Nagtegaal J.E., Smits M.G., Swart A.C. et al.* Melatonin responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations // *Headache*. 1998. Vol. 38. № 4. P. 303–307.
29. *Bougea A., Spantideas N., Lyras V. et al.* Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study // *Funct. Neurol.* 2016. Vol. 31. № 1. P. 33–37.
30. *Курганова Ю.М., Данилов А.Б.* Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 10. С. 49–54.
31. *Gonçalves A.L., Martini Ferreira A., Ribeiro R.T. et al.* Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2016. Vol. 87. № 10. P. 1127–1132.

СОМНОЛОГИЯ

Relationships of Sleep Disorders and Headache

M.I. Koreshkina

Scandinavia Clinic, Saint Petersburg

Contact person: Marina Igorevna Koreshkina, koreshkina-mi@avaclinic.ru

The article deals with the pathophysiological and behavioral mechanisms of the relationships between disordered sleep and headache. Particular attention is paid to the effect of sleep disorders in primary headaches – migraine and cluster headache. The article presents data the use of melatonin in complex treatment of chronic headaches.

Key words: *sleep, sleep disorders, headache, migraine, cluster headache, melatonin*



¹ Ростовский
государственный
медицинский
университет,
Ростов-на-Дону

² Южный
федеральный
университет,
Ростов-на-Дону

Влияние морфофункциональных асимметрий системы «мать – плацента – плод» на сомнологический статус беременных в зависимости от характера метаболизма

Т.Л. Боташева¹, В.В. Васильева¹, Е.Б. Гудзь¹, Н.В. Палиева¹,
А.В. Черноситов^{1,2}, Е.В. Железнякова¹, О.П. Заводнов¹

Адрес для переписки: Татьяна Леонидовна Боташева, t_botasheva@mail.ru

В статье рассмотрены особенности сомнологического статуса беременных с метаболическими нарушениями в зависимости от морфофункциональных асимметрий системы «мать – плацента – плод». Ранее было доказано, что структурная организация и функционирование женского организма и репродуктивной системы напрямую связаны с доминантно-асимметричными процессами, которые опосредуют специфику функционального «поведения» материнского организма в суточном цикле «сон – бодрствование». В процессе становления менструального цикла до наступления первой беременности в контрлатеральном к овулирующему яичнику полушарии головного мозга женщины формируются и рефлекторно закрепляются многократно повторяющиеся и пространственно сонаправленные фолликуло-овуляторные системы, выступающие в качестве основы для последующих гестационных центрально-периферических отношений и влияющие на структуру сна. Преимущество в системной организации овуляторных и гестационных процессов в женском организме, которые протекают с преобладанием правосторонних овуляций, определяет доминирование в популяции правоориентированного типа системы «мать – плацента – плод» при наступлении беременности, а также существование левоориентированного и амбидекстрального ее вариантов с присущими для каждого из них сомнологическими особенностями. На основании результатов анкетирования и полисомнографического исследования у женщин с правоориентированной латеральной конституцией и различным расположением плаценты при метаболическом синдроме установлено нарастание нарушений сна (снижение эффективности и качества сна, утомляемость, ощутимая сонливость в бодрствовании, расстройства дыхания во сне и др.). В зависимости от расположения плаценты указанные проявления чаще отмечались в случае левосторонней ее локализации в матке, при которой имеется гестационно обусловленная активация контрлатеральных (по отношению к плаценте) правополушарных обмен-ассоциированных структур головного мозга.

Ключевые слова: беременность, нормальный и нарушенный метаболизм, латерализация плаценты, сомнологический статус, полисомнография



Введение

Во время беременности происходит существенная перестройка всех видов обмена в материнском организме, направленная на процессы вынашивания, питания, роста и развития плода, по сути аналогичная механизмам формирования метаболического синдрома вне гестации [1–3]. Такие изменения метаболизма устраняются после родов. Однако у части женщин они выходят за пределы нормы [4–6], особенно это касается углеводного обмена, в результате чего могут развиваться метаболический синдром, предиабет и гестационный диабет, поскольку в их основе лежит инсулинорезистентность [7, 8].

Доказано, что метаболическая перестройка в организме беременных связана с функционированием лимбико-ретикулярных структур, которая проявляется в том числе изменением характера суточных ритмов [9–11]. Значимость изучения ритма «сон – бодрствование» с учетом метаболизма обусловлена тем, что биоритмологические расстройства – важнейшие факторы, определяющие исход беременности и влияющие на здоровье новорожденных [12–14]. Кроме того, доказано, что метаболический синдром – один из предикторов многочисленных акушерских осложнений [15–17].

В число возможных подходов к профилактике перинатальных осложнений входит исследование механизмов взаимодействия в рамках функциональной системы «мать – плацента – плод». Ряд авторов установили, что адаптивность системы женской репродукции при беременности тесно связана с пространственной согласованностью центральных (корковое представительство гестационной доминанты) и периферических (фетоплацентарный комплекс) звеньев функциональной системы «мать – плацента – плод» [18–23]. Согласно разрабатываемой нами концепции, исходя из фактора латеральности, можно выделить три типа функциональной системы «мать – плацента – плод»

(декстральный, синистральный и амбидекстральный) с различной хронофизиологической организацией [1, 6]. Возникновение центрально-периферической дезинтеграции в каждом из них обуславливает снижение резистентности функциональной системы «мать – плацента – плод», в том числе к расстройствам цикла «сон – бодрствование», что увеличивает вероятность возникновения осложнений гестации [5, 16, 24].

Цель исследования

Изучение сомнологического статуса беременных с нарушенным и нормальным метаболизмом в динамике в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса.

Материал и методы

У 1256 женщин с помощью теста Аннет выявили латеральный поведенческий профиль асимметрий. Были отобраны 280 женщин с правым профилем асимметрий (беременные-правши). В зависимости от характера метаболизма сформированы две клинические группы: основная (124 беременные с метаболическим синдромом) и контрольная (156 беременных с нормальным метаболизмом).

Метаболический синдром диагностировали при определении одного главного и двух дополнительных критериев. Главные критерии – индекс резистентности НОМА-IR $\geq 2,77$, уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,1$ ммоль/л. К дополнительным критериям относились:

- уровень липопротеинов высокой плотности $< 1,2$ ммоль/л;
- уровень липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л;
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- уровень экскреции альбумина с мочой > 20 мкг/мин;
- уровень артериального давления 140/90 мм рт. ст.;
- отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,85$ (для женщин на 7–10-й неделе беременности).

При проведении ультразвукового исследования (аппарат Toshiba SSA-340) определяли область преимущественной локализации плаценты относительно сагиттальной маточной оси.

Для установления сомнологического статуса использовалась Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (модификация анкеты Шпигеля). При сумме баллов менее 19 диагностировалось нарушение сна.

Чтобы определить нарушения дыхания во сне, женщинам предлагалось заполнить Анкету для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна. Сумма баллов > 4 означала отклонение от нормы.

С целью выявления уровня дневной сонливости применялась Эпвортская шкала сонливости. При сумме баллов 5–9 диагностировалась выраженная дневная сонливость.

Сомнографическое обследование выполнялось с помощью программно-аппаратного комплекса «Энцефалан – ЭЭГР-19/26» в ночное время. Регистрировали электроэнцефалограмму (ЭЭГ), электрокардиограмму, электроокулограмму, электромиограмму подъязычной мышцы, частоту дыхания, пульсоксиграмм, актиграмму. ЭЭГ записывалась монополярно по системе 10/20 в симметричных лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отведениях с постоянной времени 0,3 с. Анализ ЭЭГ проводился на эпохах длительностью 20 с при определении частотно-амплитудных и спектральных характеристик методом быстрого преобразования Фурье и определением событий сна кластерным методом. Рассчитывались индекс выраженности частотных диапазонов ЭЭГ: дельта-активности (0,5–2 Гц), дельта-2-активности (2–4 Гц), тета-активности (4–8 Гц), альфа-активности (8–12 Гц), сигма-активности (12–18 Гц), бета-активности (18–36 Гц), а также локализация максимальной амплитуды ритмов ЭЭГ для каждой стадии сна. Характеристики ЭЭГ



изучались в бодрствовании с закрытыми глазами до сна, во всех фазах сна и после пробуждения. Структура сна (фазы, циклы, стадии, гипнограммы) оценивалась при использовании показателей ЭЭГ, электромиограммы, электрокардиограммы, частоты дыхания. Эффективность сна (ЭС) определялась в минутах по формуле: $ЭС = (ДС + ДД) / (ЛПС + ВБ)$, где ДС – общая длительность сна, ДД – продолжительность дельта-сна, ЛПС – латентный период наступления сна, ВБ – время бодрствования внутри ночи. Чем меньше величина показателя эффективности сна, тем более продуктивным считался сон. Оценивали также сегментарные показатели сна при расчете числа сегментов (участков однородной глубины сна) в стадиях сна [9, 13]. Вычислялась доля сегментов в каждой стадии при общей продолжительности стадии 100%. Кроме того, определялись количество и продолжительность разных типов межсегментных эпизодов в стадиях сна.

Данные обрабатывались с помощью методов описательной статистики, которые предусматривали поиск и оценку значений медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Анализ временных рядов проводился с помощью быстрого преобразования Фурье. Для определения межгрупповых различий применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела – Уоллиса). Статистическая обработка полученных эмпирических данных велась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 10.01, Excel 2010, IBM SPSS 24.0, Deductor Studio 5.3. В соответствии с юридическими аспектами все женщины подписывали информированное согласие на участие в обследовании.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ анкетных данных сомнологического статуса

показал значимые различия в группах (табл. 1). Продолжительность сна у всех женщин находилась в диапазоне 7,2–7,9 часа. Пациентки основной группы отмечали более выраженное ухудшение качества сна, утомляемость и сонливость в период бодрствования. Кроме того, у беременных с метаболическим синдромом были выше результаты по Анкете для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна, что также указывало на наличие расстройств сна в этой группе.

На следующем этапе проводился анализ анкет в зависимости от срока беременности и плацентарной латерализации.

У женщин с нормальным уровнем метаболизма при любой локализации плаценты во втором триместре качество сна соответствовало норме. В первом и третьем триместрах у женщин контрольной группы с левосторонним расположением плаценты наблюдались ухудшение качества сна, увеличение риска возникновения ночных апноэ, более выраженная сонливость в период бодрствования. Для пациенток этой же группы с правосторонним и амбилатеральным расположением плаценты ухудшение сна прослеживалось только на уровне тренда в третьем триместре. Согласно результатам оценки по Эпвортской шкале сонливости, у всех женщин были более высокие значения в первом триместре, однако к концу гестации эти показатели нормализовались (табл. 2). В основной группе женщины во всех триместрах гестации независимо от плацентарной латерализации имели различные по степени выраженности нарушения сна. Однако наиболее значимо качество сна ухудшалось у беременных с левосторонним расположением плаценты в третьем триместре (табл. 3).

Оценка объективных показателей сна, к которым относятся характеристики кардиореспираторной системы, свидетельствовала об уменьшении частоты и амплитуды дыхания при снижении частоты сердечных сокращений

Таблица 1. Результаты анкетирования женщин основной и контрольной групп, баллы ($M \pm m$)

Тест	Контрольная группа	Основная группа	p^1
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	24,5 ± 2,0	17,1 ± 2,1	0,0415
Анкета для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна	2,1 ± 1,4	7,9 ± 2,0	0,0325
Эпвортская шкала сонливости	3,8 ± 0,4	6,1 ± 1,1	0,0429

¹ Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты анкетирования беременных с нормальным метаболизмом (контрольная группа) в зависимости от срока гестации и плацентарной латерализации, баллы ($M \pm m$)

Тест	Срок беременности (триместр)	Правостороннее расположение плаценты	Левостороннее расположение плаценты	Амбилатеральное расположение плаценты
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	I	21,3 ± 1,3 ^{1,2}	17,2 ± 1,5 ²	20,6 ± 1,1 ¹
	II	24,4 ± 0,1	22,2 ± 2,2	23,5 ± 1,7
	III	19,8 ± 0,8 ^{1,2}	17,5 ± 1,0 ²	19,1 ± 2,1 ²
Анкета для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна	I	2,3 ± 1,4	3,7 ± 1,0	2,8 ± 2,1
	II	3,8 ± 1,2	4,1 ± 0,8	3,8 ± 2,2
	III	4,0 ± 0,8	5,2 ± 0,6	4,4 ± 1,1
Эпвортская шкала сонливости	I	6,0 ± 2,2	7,7 ± 2,8	6,8 ± 2,0
	II	4,2 ± 0,8	5,8 ± 2,0	4,8 ± 2,2
	III	3,8 ± 1,8	4,1 ± 1,6	3,8 ± 1,3

¹ Различия одноименных показателей в обследуемых подгруппах в рамках одного триместра относительно левосторонней плацентарной латерализации статистически значимы ($p < 0,05$).

² Различия одноименных показателей в обследуемых группах в зависимости от срока беременности относительно II триместра статистически значимы ($p < 0,05$).



(ЧСС) в медленноволновой фазе сна у всех пациенток. Обнаружены периоды повышенной variability кардиоритма в фазе парадоксального сна и на первой, и на второй стадиях медленноволнового сна. В то же время наблюдались участки относительной стабильности ЧСС, отмеченные на второй и четвертой стадиях медленного сна, в большей степени характерные для пациенток с метаболическим синдромом. При анализе показателей дыхания установлено, что у пациенток основной группы было больше эпизодов храпа. Кроме того, для женщин с метаболическим синдромом были характерны высокие показатели индекса «апноэ – гипопноэ сна» и большее число десатураций в течение сна, что свидетельствует о гипоксемии. Эпизоды десатураций стали следствием нарушения дыхания по типу синдрома обструктивного апноэ сна, выраженного у женщин основной группы. В результате этих процессов нарушалась структура ночного сна с развитием депривации глубоких фаз сна при нарушении секреции соответствующих гормонов на фоне метаболического синдрома (табл. 4). При сравнительном анализе показателей кардиореспираторной системы у женщин обеих групп в зависимости от срока гестации и плацентарной латерализации статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,0628$). На уровне тренда показано увеличение эпизодов храпа и индекса апноэ по мере течения гестации. Для пациенток с левосторонним расположением плаценты наблюдалась тенденция к уменьшению ЧСС при поверхностном сне, что может свидетельствовать о преобладании вагусного влияния в этой подгруппе. У пациенток с метаболическим синдромом и леволокализированной плацентой был выше индекс апноэ на фоне снижения сатурации крови ($p = 0,0396$), что указывает на более частое развитие у них ночной гипоксемии. Сравнительный анализ структуры сна по данным ЭЭГ обнаружил значимые различия в длительности

Таблица 3. Результаты анкетирования женщин с метаболическим синдромом (основная группа) в зависимости от срока гестации и плацентарной латерализации, баллы ($M \pm t$)

Тест	Срок беременности (триместр)	Правостороннее расположение плаценты	Левостороннее расположение плаценты	Амбилатеральное расположение плаценты
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна	I	17,3 ± 1,1	15,6 ± 1,8	18,3 ± 1,3
	II	19,2 ± 1,8	16,1 ± 2,0	17,7 ± 1,4
	III	15,4 ± 0,7 ¹	14,2 ± 2,3	15,0 ± 1,5 ²
Анкета для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна	I	3,1 ± 1,1	4,8 ± 1,5	3,7 ± 1,0
	II	4,4 ± 1,4	5,8 ± 1,0	4,9 ± 1,5
	III	6,1 ± 0,1 ^{1,2,3}	6,8 ± 0,3 ²	6,3 ± 0,3 ²
Эпвортская шкала сонливости	I	8,1 ± 1,4	9,1 ± 1,9	8,3 ± 1,8
	II	7,2 ± 1,6	8,2 ± 1,5	7,7 ± 2,2
	III	6,4 ± 1,4	7,0 ± 1,5	6,8 ± 1,4

¹ Различия одноименных показателей в обследуемых группах в зависимости от срока беременности относительно II триместра статистически значимы ($p < 0,05$).

² Различия одноименных показателей в обследуемых группах в зависимости от срока беременности относительно I триместра статистически значимы ($p < 0,05$).

³ Различия одноименных показателей в обследуемых подгруппах в рамках одного триместра относительно левосторонней плацентарной латерализации статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Показатели деятельности кардиореспираторной системы беременных во время сна в зависимости от характера метаболизма

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p^1
Средняя ЧСС в бодрствовании, уд/мин	83,1 ± 4,4	89,0 ± 4,1	0,0572
Средняя ЧСС во сне, уд/мин	71,1 ± 3,5	79,2 ± 3,1	0,0644
Минимальная ЧСС, уд/мин	49,9 ± 2,7	59,7 ± 4,7	0,0630
Максимальная ЧСС, уд/мин	127,8 ± 7,7	134,0 ± 2,2	0,0683
Средняя ЧСС в поверхностном сне (первая и вторая стадия), уд/мин	68,3 ± 2,1	72,9 ± 1,5	0,2371
Средняя ЧСС в дельта-сне (третья и четвертая стадия), уд/мин	62,7 ± 2,5	68,8 ± 4,2	0,2421
Средняя ЧСС в парадоксальной фазе сна, уд/мин	72,1 ± 1,3	78,7 ± 5,0	0,4257
Индекс апноэ	0,9 ± 0,01	2,6 ± 0,9	0,0444
Индекс апноэ – гипопноэ	4,2 ± 0,2	12,5 ± 5,1	0,0263
Минимальное насыщение крови кислородом, %	92,4 ± 0,8	85,1 ± 0,8	0,0252
Длительность десатураций, с	40,8 ± 4,5	150,4 ± 138,1	0,0069
Количество эпизодов храпа	241,4 ± 21,5	852,7 ± 75,2	0,0072

¹ Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$.

ности латентного периода парадоксальной фазы сна у пациенток основной и контрольной групп. Так, при ухудшении качества сна у женщин с метаболическим синдромом удлинялись первая и вторая стадии сна и сокращалась продолжительность фаз медленного и быстрого сна. В то же время в обеих группах по мере увеличения срока беременности регистрировался рост

длительности первой стадии сна при укорочении четвертой стадии медленного сна и уменьшении времени быстрого сна. Кроме того, у всех беременных отмечено снижение представленности фаз быстрого сна при увеличении длительности эпизодов бодрствования в течение ночи. По количеству циклов сна значимые различия между пациентками выделенных групп отсутствовали



($p = 0,0695$). В среднем у каждой пациентки определялось по пять циклов сна, причем у женщин контрольной группы наиболее продолжительным был третий цикл ($p = 0,0472$), а у женщин основной группы – второй цикл сна ($p = 0,3691$). При анализе соотношения фаз в циклах обнаружено, что у беременных контрольной группы в первых трех циклах сна доминировала медленноволновая фаза сна, в то время как в четвертом и пятом циклах – парадоксальная фаза сна.

У пациенток с метаболическим синдромом во всех циклах сна была более выражена медленноволновая фаза с преобладанием первой и второй ее стадий. В то же время у этих пациенток выраженность медленноволновой фазы за счет поверхностного сна в четвертом и пятом циклах была больше, а парадоксальной фазы – меньше, нежели у пациенток контрольной группы. Полученные результаты позволили установить, что у женщин группы контроля в первых трех циклах сна в медленноволновой фазе преобладали глубокие стадии, а в четвертом и пятом циклах – поверхностные. Был проведен анализ структуры ночного сна у женщин с различной локализацией плаценты. Для пациенток с метаболическим

синдромом при левостороннем расположении плаценты были характерны минимальные значения сегментации медленноволновой и максимальные значения сегментации быстроволновой фаз сна. У женщин с нормальным метаболизмом преобладали максимальные значения сегментации обеих фаз сна независимо от плацентарной латерализации.

Заключение

Полученные результаты анализировались с учетом основных положений концепции о гестационной доминанте, разработанной И.А. Аршавским (1957) и затем дополненной другими исследователями [5, 16, 18]. В настоящее время доказано, что наиболее прогностически благоприятны для физиологического течения гестации у женщин-правшей формирование гестационной доминанты в левом полушарии и контрлатеральная (правосторонняя) по отношению к доминантному полушарию локализация плаценты в матке. Результаты исследования свидетельствуют о том, что беременные без метаболического синдрома и с правосторонним расположением плаценты имели нормальные показатели ночного сна по всем используемым тестам. А сомнологические нарушения во

время гестации были наиболее выражены у пациенток с метаболическим синдромом и левосторонним расположением плаценты. Это может быть связано с нарушением центрально-периферической интеграции, возникающей у женщин-правшей при формировании гестационной доминанты в правом полушарии за счет афферентной импульсации из левых отделов матки (в случае левосторонней локализации плаценты). Указанный механизм может быть причиной формирования самого метаболического синдрома во время беременности, поскольку возникновение гестационной доминанты у женщин-правшей с левоориентированной плацентой отмечается в недоминантном правом обмен-ассоциированном полушарии. Таким образом, левосторонняя локализация плаценты у женщин-правшей – фактор риска развития дисфункциональных отклонений в подсистемах, отвечающих за регуляцию сна. В случае правого латерального фенотипа и правоориентированной плаценты при формировании гестационной доминанты в исходно доминантном левом полушарии наблюдаются более благоприятные сомнологические показатели, а также потенцируется реализация нормального метаболизма. *

Литература

1. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. Руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
2. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. v. 2.0. М.: Медиа-бюро StatusPraesens, 2016.
3. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Трошина И.А. Метаболические нарушения при адипоцитокриновом дисбалансе и гестационные осложнения // Ожирение и метаболизм. 2017. Т. 14. № 1. С. 9–16.
4. Струева Н.В., Гегель Н.В., Полуэктов М.Г. и др. Особенности психического состояния больных с ожирением в зависимости от сопутствующих нарушений сна // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 11. С. 88–91.
5. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Линде В.А. и др. Особенности некоторых вазоактивных гормонов и сосудистых факторов у женщин с метаболическим синдромом и их влияние на формирование акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 48–54.
6. Линде В.А., Палиева Н.В., Боташева Т.Л. и др. Роль про- и контринсулярных факторов в формировании акушерской патологии // Акушерство и гинекология. 2017. № 2. С. 32–38.
7. Edalat B., Sharifi F., Badamchizadeh Z. et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus // J. Diabetes Metab. Disord. 2013. Vol. 12. № 1. ID 8.
8. Horvath B., Bodecs T., Boncz I., Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2013. Vol. 11. № 3. P. 185–188.
9. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в детском возрасте // Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум, 2016. С. 449–473.
10. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». 3-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.



11. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование – сон // Неврологический журнал. 2016. Т. 21. № 6. С. 316–322.
12. Вербицкий Е.В. Тревожность и сон // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. Т. 63. № 1. С. 6–12.
13. Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
14. Lim M.M., Szymusiak R. Neurobiology of arousal and sleep: updates and insights into neurological disorders // Curr. Sleep Med. Rep. 2015. Vol. 1. № 2. P. 91–100.
15. Ding F, O'Donnell J, Xu Q. et al. Changes in the composition of brain interstitial ions control the sleep–wake cycle // Science. 2016. Vol. 352. № 6285. P. 550–555.
16. Гудзь Е.Б., Боташева Т.Л., Радьш В.И., Авруцкая В.В. Особенности суточного цикла «сон-бодрствование» при физиологической и осложненной беременности // Экология человека. 2012. № 1. С. 33–38.
17. Román-Gálvez R.M., Amezcua-Prieto C., Salcedo-Bellido I. et al. Factors associated with insomnia in pregnancy: a prospective cohort study // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018. Vol. 221. P. 70–75.
18. Васильева В.В. Пространственно-временная организация биоэлектрической активности мозга при гестационной доминанте // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2007. Т. 57. № 3. С. 292–302.
19. Васильева В.В. Механизмы формирования и функционирования репродуктивных доминант в спонтанных и стимулированных циклах // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 3. С. 55–65.
20. Saadati F, Sehhatiei Shafaei F, Mirghafourvand M. Sleep quality and its relationship with quality of life among high-risk pregnant women (gestational diabetes and hypertension) // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018. Vol. 31. № 2. P. 150–157.
21. Bublitz M.H., Monteiro J.F., Caraganis A. et al. Obstructive sleep apnea in gestational diabetes: a pilot study of the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // J. Clin. Sleep Med. 2018. Vol. 14. № 1. P. 87–93.
22. Wilson D.L., Walker S.P., Fung A.M. et al. Periodic limb movements in sleep during pregnancy: a common but benign disorder? // Sleep Biol. Rhythms. 2018. Vol. 16. № 1. P. 11–20.
23. Stone P.R., Burgess W., McIntyre J. et al. An investigation of fetal behavioral states during maternal sleep in healthy late gestation pregnancy: an observational study // J. Physiol. 2017. Vol. 595. № 24. P. 7441–7450.
24. Васильева В.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В. и др. Исследование миграции плаценты в зависимости от центрo-периферических асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод» // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 1. С. 68.

Influence of Morpho-Functional Asymmetries of the System 'Mother – Placenta – Fetus' on the Somnological Status of Pregnant Women Depending on the Nature of Metabolism

T.L. Botasheva¹, V.V. Vasilyeva¹, Ye.B. Gudzh¹, N.V. Paliyeva¹, A.V. Chernositov^{1, 2}, Ye.V. Zheleznyakova¹, O.P. Zavodnov¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

² Southern Federal University, Rostov-on-Don

Contact person: Tatyana Leonidovna Botasheva, t_botasheva@mail.ru

The article presents data on the features of the somnological status in pregnant women with metabolic disorders, depending on the morpho-functional asymmetries of the mother-placenta-fetus system. Previously, it was proved that the structural organization and functioning of the female body and the reproductive system are directly related to the dominant asymmetric processes that mediate the specificity of the functional 'behavior' of the maternal organism in the 24-hour sleep-wake cycle. In the process of the formation of the menstrual cycle, before the first pregnancy begins, numerous repeated and spatially co-directed follicle-ovulatory systems are forming in the contra-lateral to the ovulating ovary hemisphere of the woman's brain, which are the basis for subsequent gestational centropерipheral relations and also they affect the structure of sleep. Continuity in the systemic organization of ovulatory and gestational processes in the female body, which proceed with the predominance of right-sided ovulations, also determines the prevalence of the right-handed type of 'mother-placenta-fetus' system in the population in pregnancy, as well as the existence of the left-oriented and ambidextral variants, with inherent somnological features. Based on the results of the questionnaire survey and the polysomnographic study in women with a right-handed lateral constitution and different localization of placenta in the metabolic syndrome, the increase in manifestations of depressed efficiency and quality of sleep, fatigue, drowsiness in wakefulness, respiratory disturbance in sleep, and other sleep disorders were found. Depending on the location of the placenta, these disturbances were most often found in the case of left-sided localization of placenta in the uterus, due to the fact, that there is a gestationally conditioned activation of the right-hemisphere exchange-associated structures of the brain.

Key words: pregnancy, normal and disturbed metabolism, placental lateralization, somnological status, polysomnography



К 60-летию открытия мелатонина. Перевод оригинальной статьи А. Лернера

Открытие мелатонина связано с именем профессора дерматологии из Йельского университета Аарона Лернера, который занимался изучением природы витилиго. Он обратил внимание на публикацию К. Маккорда и Ф. Аллена (1917), которые обнаружили, что применение экстракта шишковидных желез коров приводило к осветлению покрова головастиков путем сжимания темных эпидермальных меланофор. Профессор А. Лернер пришел к выводу, что в эпифизе образуется некое вещество, отвечающее за пигментацию и разрушение пигментов, и решил, что оно, возможно, поможет при лечении заболеваний кожи. В начале 1950-х гг. у группы Лернера получилось выделить из коровьих эпифизов экстракт, осветляющий кожу лягушек. Далее необходимо было выделить активный компонент этой смеси, что было непростой задачей. Эксперимент затянулся настолько, что было принято решение завершить работу над ним, однако незадолго до окончания срока команде удалось выделить и определить структуру основного вещества – это оказался N-ацетил-5-метокситриптамин, который был назван мелатонином. Свое открытие Лернер описал в статье, опубликованной в 1958 г. в *Journal of American Chemical Society* (Lerner A., Case J., Takahashi Y. et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. Vol. 80. № 10. P. 2587–2587). В ней он объяснил, почему открытое им вещество получило такое название. Проблему витилиго Аарон Лернер так и не решил... Приводим перевод статьи, подготовленный А.Б. КАСУМЯН и М.Г. ПОЛУЭКТОВЫМ.

Выделение мелатонина, фактора шишковидной железы, вызывающего осветление меланоцитов (письмо редактору)

В течение последних 40 лет в различных публикациях сообщалось, что инъекция экстрактов шишковидной железы в головастиков, лягушек, жаб и рыб способствует осветлению их кожи¹⁻³. Недавно было обнаружено, что такие экстракты, вызывая агрегацию гранул ме-

ланина в меланоцитах изолированных кусочков кожи лягушки, ингибируют эффект меланостимулирующего гормона (МСГ), приводящего к потемнению кожи⁴. Мы хотим сообщить о выделении из коровьих шишковидных желез активного фактора, который может осветлить кожу и ингибировать МСГ. Предлагаем называть это вещество мелатонином. 50 г порошкообразных лиофилизированных говяжьих

шишковидных желез экстрагировали петролейным эфиром в течение двух часов в экстракторе Сокслета. Обезжиренный порошок смешали с 900 мл воды в Waring Blendor. После центрифугирования при 16 000 g в течение 30 минут надосадочную жидкость экстрагировали с помощью 900 мл этилацетата. Этилацетатный слой концентрировали в вакууме при 50 °С и подвергали распределению в 30-трубном

¹ McCord C.P., Allen F.P. Evidence associating pineal gland function with alterations in pigmentation // *J. Exp. Zool.* 1917. Vol. 23. P. 207–224.

² Bors A., Ralston W.C. A simple assay of mammalian pineal extracts // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1951. Vol. 77. № 4. P. 807–808.

³ Kitay J.O., Altschule M.D. The pineal gland: a review of the physiologic literature. Cambridge: Harvard University Press, 1954.

⁴ Takahashi Y., Lerner A.B. To be published.



противоточном аппарате с системой растворителей этилацетатом, гептаном, водой в соотношении 1:1:2. Трубы 8–15 комбинировали. Водный слой дважды экстрагировали с помощью 80 мл этилацетата. Экстракты органического растворителя объединяли и выпаривали досуха в вакууме при 50 °С. Остаток сублимировали при 80 °С в вакууме. Сублимат переносили с этанолом на фильтровальную бумагу Whatman № 1 и хроматографировали по нисходящей методике с помощью системы бензола, этилацетата, воды в соотношении 19:1:20. Тест-полоска при реакции с реагентом Эрлиха (р-диметиламинобензальдегид) стала синей при $R_f = 0,38$. Непрореагировавшую полосу разрезали на секции и промывали этанолом. Биоанализ проводили с использованием изолированной кожи *Rana pipiens* (леопардовых лягушек), затемненной кофеином. Осветляющий эффект испытуемого вещества на меланоцитах измерялся фотометрически проходящим светом. Оказалось, что 95% восстановившейся биологической активности присутствовало при синей реакции индикатора. Спектрофотометрический анализ активного элюата продемонстрировал один флуоресцентный пик при 8380 Å, который был максимально активен при 2930 Å. Анализ ультрафиолетового поглощения выявил максимум при 2728 Å с переходами при 2950 и 3080 Å. Флуоресценция и поглощение ультрафиолета были характерны для гидроксинидолов. Активный материал рехроматографировали и вымывали в трех последовательных сменах растворителей. Биологическая активность, характерная флуоресценция и синий цвет с реактивом Эрлиха оставались вместе на этих хроматограммах. Растворителями служи-

May 20, 1958
COMMUNICATIONS TO THE EDITOR
2587

berg for stimulating discussions, and to Esso Standard Oil Company for financial support.

(7) Esso Standard Oil Company Fellow, 1955-57.

CHEMISTRY DEPARTMENT TULANE UNIVERSITY NEW ORLEANS, LOUISIANA U. S. NAVAL ORDONANCE TEST STATION CHINA LAKE, CALIFORNIA	HANS B. JONASSEN ROBERT I. STARKS* JOURO KENTYÄMÄA DONALD W. MOORE A. GREENVILLE WHITTAKER
--	--

RECEIVED MARCH 25, 1958

ISOLATION OF MELATONIN, THE PINEAL GLAND FACTOR THAT LIGHTENS MELANOCYTES¹

Sir:

During the past forty years investigators have reported that injection of pineal gland extracts into tadpoles, frogs, toads and fish produces lightening of skin color.²⁻⁴ Recently it was found that such extracts, by causing aggregation of melanin granules within the melanocytes of isolated pieces of frog skin, reverse the darkening effect of the melanocyte stimulating hormone (MSH).⁵ We wish to report isolation from beef pineal glands of the active factor that can lighten skin color and inhibit MSH. It is suggested that this substance be called *melatonin*.

Fifty grams of powdered lyophilized beef pineal glands⁶ was extracted with petroleum ether for two hours in a Soxhlet extractor. The defatted powder was mixed with 900 ml. water in a Waring Blender. After centrifugation at 16,000 × g for 30 minutes the supernatant was extracted with 900 ml. ethyl acetate. The ethyl acetate layer was concentrated *in vacuo* at 50° and subjected to distribution in a 30-tube countercurrent apparatus with the solvent system ethyl acetate, heptane, water (1:1:2 v./v.). Tubes 8-15 were combined. The water layer was extracted twice with 80 ml. portions of ethyl acetate. All the organic solvent extracts were combined and evaporated to dryness *in vacuo* at 50°. The residue was sublimed at 80° *in vacuo*. The sublimate was transferred with ethanol to Whatman No. 1 filter paper and chromatographed by descending technique with solvent system benzene, ethyl acetate, water (19:1:20). A test strip on reaction with Ehrlich reagent (*p*-dimethylamino-benzaldehyde) showed a blue spot at R_f 0.38. The unreacted strip was cut into sections and eluted with ethanol. Bioassay was performed using isolated *Rana pipiens* skin darkened with caffeine. The lightening effect of the test substance on the melanocytes was measured photometrically with transmitted light. This revealed that 95% of recoverable biologic activity was present at the position of the blue spot. Spectrophotofluorometric analysis of the active eluate showed a single fluorescent peak at 3380 Å, which was excited maximally at 2950 Å. Ultraviolet absorption analysis showed

(1) This investigation was supported by grants from the American Cancer Society and the United States Public Health Service.
 (2) C. P. McCord and F. P. Allen, *J. Exp. Zool.*, **21**, 207 (1917).
 (3) O. Bors and W. C. Ralston, *Proc. Soc. Exp. Biol.*, **77**, 807 (1951).
 (4) J. O. Kitay and M. D. Altschule, "The Pineal Gland," Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1954, p. 56.
 (5) Y. Takahashi and A. R. Lerner, to be published.
 (6) We are grateful to the Armour Laboratories for supplying us with several kilograms of beef pineal glands.

THE STRUCTURE OF BOVINE CORTICOTROPIN^{1,2}

Sir:

The isolation of bovine corticotropin, a 39 amino-acid polypeptide possessing ACTH activity, has been reported from this laboratory³; its amino acid composition is identical with that found for ovine α -corticotropin but different from that of the porcine hormone. It was further demonstrated that the porcine, ovine and bovine hormones possess identical N- and C-terminal residues. We wish to report herein the complete amino acid sequence of bovine corticotropin. It will be noted that there is a difference in certain portions of the amino acid sequence among the hormones of all three species.

By means of the paper-strip modification⁴ of the phenyl isothiocyanate method,⁵ the N-terminal amino acid sequence Ser.Tyr.Ser.Met.Glu... was established for bovine corticotropin. The rate of release of amino acids from the carboxyl end of the peptide hormone by the carboxypeptidase procedure⁶ indicated the sequence...Leu.Glu.Phe at the C-terminus.

Chymotryptic digests of the hormone (substrate/enzyme = 100/0.6 (w./w.), pH 9.0, 40°, for 24 hours) were fractionated by zone electrophoresis on paper for 7 hours at 200 volts with a collidine-acetic acid buffer of pH 7; after elution of each band, the peptide fragments were further purified by paper chromatography in either *n*-BuOH/

(1) Paper XIV of the corticotropins (ACTH) series; for Paper XIII, see C. H. Li, R. D. Cole, D. Chung and J. Lennis, *J. Biol. Chem.*, **227**, 207 (1957).
 (2) This work is supported in part by the U. S. Public Health Service (G-2907) and the Albert and Mary Lasker Foundation.
 (3) C. H. Li and J. S. Dixon, *Science*, **124**, 934 (1954).
 (4) H. Fraenkel-Conrat, *This Journal*, **76**, 3506 (1951).
 (5) P. Edman, *Acta Chem. Scand.*, **4**, 283 (1950).
 (6) J. I. Harris and C. H. Li, *J. Biol. Chem.*, **212**, 199 (1955).

a maximum at 2725 Å, with inflections at 2950 and 3080 Å. The fluorescence and ultraviolet absorption were characteristic of hydroxyindoles.

The active material was rechromatographed and eluted in three successive solvent systems. The biologic activity, characteristic fluorescence, and blue color with Ehrlich reagent remained exclusively together as a spot on these chromatograms. The solvent systems were isopropyl alcohol, concentrated ammonium hydroxide, water (16:1:3) $R_f = 0.83$; 1-butanol, acetic acid, water (4:1:5) $R_f = 0.87$; isopropyl alcohol, concentrated ammonium hydroxide, water (10:1:1) $R_f = 0.86$.

In preventing darkening of frog skin by MSH, melatonin, the active pineal gland factor, was at least 100 times as active on a weight basis as adrenaline or noradrenaline, 200 times as active as triiodothyronine and 5,000 times as active as serotonin.⁷ Melatonin had no adrenaline nor noradrenaline-like activity on rat uterus and no serotonin-like activity on clam heart. No melatonin activity was detected in beef pituitary, hypothalamus, thymus, thyroid, adrenal, ovary, testis or eye.

SECTION OF DERMATOLOGY
 DEPARTMENT OF MEDICINE
 YALE UNIVERSITY SCHOOL
 OF MEDICINE
 NEW HAVEN 11, CONNECTICUT
 RECEIVED MARCH 28, 1958

AARON B. LERNER
 JAMES D. CASE
 YOSHIVATA TAKAMASHI
 TEE H. LEE
 WATARU MORI

Первая публикация о мелатонине

ли изопропиловый спирт, концентрированный гидроксид аммония, вода в соотношении 16:1:3 $R_f = 0,83$; 1-бутанол, уксусная кислота, вода в соотношении 4:1:5 $R_f = 0,87$; изопропиловый спирт, концентрированный гидроксид аммония, вода в соотношении 1:1:1 $R_f = 0,86$. В предотвращении потемнения кожи лягушки под действием меланоцитостимулирующего гормона мелатонин, активный фактор шишковидной железы, оказался по мень-

шей мере в 100 раз активнее адреналина или норадреналина, в 200 раз активнее триiodтиронина и в 5000 раз активнее серотонина. Мелатонин не оказывал адреналино- или норадреналиноподобного влияния на матку крыс и серотониноподобного влияния на сердце моллюска. Не обнаружено активности мелатонина в коровьем гипофизе, гипоталамусе, тимусе, щитовидной железе, надпочечниках, яичниках, яичках или глазах. *



Евгений Васильевич Вербицкий. К 70-летию со дня рождения

Замечательному нейрофизиологу и сомнологу, доктору биологических наук, профессору, главному научному сотруднику Южного научного центра Российской академии наук в Ростове-на-Дону Евгению Васильевичу Вербицкому исполнилось 70 лет.

Евгений Васильевич родился в Караганде в семье врачей. Окончив кафедру физиологии Ростовского государственного университета (РГУ), учился в аспирантуре и работал в Институте нейрокибернетики при РГУ под руководством известных нейрофизиологов профессора А.Б. Когана и доцента Г.Л. Фельдмана, которые воспитали в нем высококлассного нейрофизиолога-экспериментатора и пробудили интерес к изучению механизмов бодрствования и сна.

В 1980 г. Евгений Васильевич защитил в РГУ кандидатскую диссертацию на тему «Исследование организации таламо-кортикальной системы по показателям пространственно-временного распределения веретенообразной активности в медленноволновом сне». В дальнейшем увлекся теоретически мало разработанной и практически важной темой влияния повышенной тревожности человека в дневное время на последующий ночной сон. Исследования в области психофизиологии потребовали новых знаний и навыков. С этой целью Евгений Васильевич приобрел квалификацию клинического электроэнцефалографа и полисомнографа в Научно-исследовательском институте неврологии РАМН в Москве. Результаты обширных исследований Евгения Васильевича были обобщены в его монографии «Психофизиология тревожности» (2003) и изданной под его редакцией коллективной монографии «Сон и тревожность» (2008). В 2006 г. Евгений Васильевич защитил докторскую диссертацию на тему «Нейрофизиологические механизмы тревожности в цикле сон – бодрствование» в Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН в Санкт-Петербурге. В настоящее время научные интересы Евгения Васильевича направлены главным образом на изучение сомнологических механизмов адаптации организма к факторам внешней среды в лабораторных, а также полевых условиях аридных зон и степей Дона.

Евгений Васильевич входит в руководство нескольких профессиональных сомнологических ассоциаций России, в том числе секции сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова, является членом редколлегии нескольких научных журналов. Много времени и сил уделяет воспитанию молодежи. Под его руководством защищены шесть кандидатских и одна докторская диссертации. Евгений Васильевич – прекрасный лектор. Бессменный сопредседатель оргкомитета молодежных школ-конференций с международным участием «Сон – окно в мир бодрствования», три из которых (2005, 2009 и 2013) были проведены в Ростове-на-Дону с большим успехом.

Дорогой друг и коллега! Желаем тебе крепкого здоровья, бодрости духа и дальнейших творческих успехов на благо нашей любимой сомнологии! *

В.М. Ковальзон

Кафедра неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Ежегодная научно-практическая конференция

Неврология в клинических примерах. 2-е Штульмановские чтения



7 декабря 2018, Москва

Председатель

Левин Олег Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии

В программе конференции:

- Наследственная амилоидная невропатия: возможности диагностики и лечения
- Поведенческие нарушения при болезни Альцгеймера
- Синдром Мюнхгаузена при синдроме леопарда
- Поведенческие нарушения болезни Паркинсона: от акайрии к обсессивно-компульсивным расстройствам
- Психические нарушения при фокальных дегенерациях ЦНС
- Мир хорей
- Ното spinalis: о боли в нижней части спины
- Метавестибулярные расстройства
- Перекрученный мир: психологические особенности при цервикальной дистонии
- Головная боль и травма головы
- От злокачественного экзофтальма к энцефалопатии Хашимото
- Болезнь Паркинсона: в поисках... орексина
- Патогенез-обоснованная терапия ведения пациентов с болью в спине

Место проведения

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9.

Проезд до ст. метро «Краснопресненская», «Баррикадная», «Смоленская»

Регистрация и начало работы выставки в 09.00. Начало научной программы конференции в 10.00

Заявка на оценку мероприятия отправлена в Координационный совет по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Главное медицинское управление
Управления делами
Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО «ЦГМА»
Управления делами
Президента Российской Федерации
Российское общество скорой
медицинской помощи

15 ноября 2018

IV научно-практическая конференция

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СКОРОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ**

Москва, Новый Арбат, 36
здание правительства Москвы

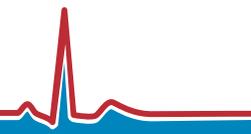
МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699 14 65, 699 81 84
info@medq.ru, www.medq.ru



III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

6-7 декабря 2018



Организаторы

ФГБНУ «Научный центр неврологии» ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем вас принять участие
в III Национальном конгрессе «КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ОБСУЖДЕНЫ:

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- Кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- Кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии
- Метаболические нарушения и сердечно-сосудистая патология
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений
- Реабилитация в кардионеврологии
- Диагностика и лечение синкопальных состояний
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии
- Смерть мозга – кардионеврологические и неврологические аспекты реанимации

В конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России

В рамках конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования и средств реабилитации

На сайте конгресса можно подать заявку на публикацию тезисов, участие в постерной сессии и конкурсе молодых ученых

Участие в конгрессе бесплатное, необходима предварительная электронная регистрация на сайте www.kardioneurology.ru



Конгресс состоится 6-7 декабря 2018 года в здании Российской академии наук по адресу: г. Москва, Ленинский проспект, д. 32А

Оргкомитет конгресса:
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ
Тел./факс: +7 (499) 740-8079
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.neurology.ru

Технический организатор конгресса:
СТО КОНГРЕСС
Тел.: +7 (495) 646-0155, доб. 124, 190
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.kardioneurology.ru

17/12/18

XIII научно-практическая конференция **СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**

09.00 – 18.00

ФГБОУ ДПО «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ

АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ
(СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ) РФ



Москва, ул. Новый Арбат, 36,
здание правительства Москвы,
малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

Москва, Большой Каретный пер., 7
+7 (495) 699 14 65, 699 81 84
info@medq.ru, www.medq.ru

30 ноября,
1–2 декабря 2018



СЫГРАННЫЙ ОРКЕСТР СПЕЦИАЛИСТОВ – ГАРМОНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

КОНГРЕСС «PRO9» КОНГРЕСС БЕРЕМЕННЫХ 2018



Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4

Организаторы

- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России

Формат участия

Пленарное заседание, дискуссионные панели, экспертные диалоги. В рамках конгресса пройдет специализированная выставка, на которой ведущие компании-производители лекарств и медицинского оборудования представят свои последние разработки в области репродуктивного здоровья, акушерства и гинекологии.

Основные темы

- Актуальные вопросы акушерско-гинекологической службы
- Маммология в репродукции
- Текущее состояние неонатологии и педиатрии
- Московская педиатрия – вчера, сегодня, завтра
- Приоритет – здоровье детей
- ЭКО. Проблема XXI века
- Анестезия и реанимация в неонатологии
- Пластическая хирургия и эстетическая косметология на стыке специальностей
- Неврология и эндокринология в фокусе акушерства и гинекологии
- Онкогинекология – особенности современной диагностики и терапии

РЕКЛАМА

Конгресс-оператор



+7 (495) 419-08-68
info@kstinterforum.ru

PRO9.RU



ОТКРОЙТЕ ГЛАЗА
на правильный

СОН

Реклама

- Сокращает время засыпания^{1,2}
- Повышает длительность и качество сна^{1,2}
- Легкое пробуждение^{3,4}
- Не изменяет фазы сна^{1,2}
- Без признаков «синдрома отмены»^{3,4}
- Разрешен при беременности¹

Применять за 15-30 минут до сна¹



1. Инструкция препарата Реслип®. 2. Шакирова Н.И. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте. Consilium Medicum//Справочник поликлинического врача. - 2007, т.5, №3. 3. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // Sep. Hop. Paris, 1996, Vol 72, № 13-14, P. 428-439. 4. Левин Я.И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum, 2006, Том 8, №8, С.114-115. Регистрационный номер: ЛП-001991 Информация для специалистов здравоохранения

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ У СПЕЦИАЛИСТА