



Сон и когнитивные функции

М.Г. Полуэктов

Адрес для переписки: Михаил Гурьевич Полуэктов, polouekt@mail.ru

Представлены данные исследований влияния сна на функцию памяти. Разбираются механизмы, облегчающие консолидацию во сне. Описывается роль медленного и быстрого сна в обеспечении памяти различной модальности. На примере моделей депривации сна и таких расстройств сна, как синдром обструктивного апноэ сна и инсомния, разбирается влияние нарушения сна на функцию памяти и вероятность развития когнитивных расстройств. Оцениваются возможности улучшения когнитивных функций на фоне коррекции нарушений сна.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, память, когнитивные функции, мелатонин

Введение

Важнейшей функцией сна представляется обеспечение эффективной деятельности центральной нервной системы. Психическая активность – одна из главных форм такой деятельности. Когнитивные функции определяются как виды психической деятельности, которые направлены на познание человеком себя и окружающего мира (от лат. *cognition* – познание), а также на целенаправленное взаимодействие с ним. Данный процесс включает четыре основных взаимосвязанных компонента: восприятие информации, обработку и анализ информации, запоминание и хранение информации, обмен информацией, построение и осуществление программы действий. С каждым из вышеперечисленных этапов познавательной деятельности связана определенная когнитивная функция:

- восприятие информации – гнозис;
- обработка и анализ информации – так называемые исполнительные функции: произвольное внимание, обобщение, выявление сходств и различий, формально-логические операции, установление ассоциативных связей, вынесение умозаключений;

- запоминание и хранение информации – память;
- обмен информацией и построение и осуществление программы действий – так называемые экспрессивные функции: речь и навыки целенаправленной двигательной активности (праксис) [1].

В первом же опыте по полной депривации (лишению) сна человека, проведенном психологами из университета Айовы G. Patrick и J. Gilbert в 1896 г., был сделан вывод о негативном влиянии длительного нахождения без сна на когнитивные функции [2]. В рамках исследования трое испытуемых поддерживались в бодрствующем состоянии в течение 90 часов, при этом у них ухудшилось запоминание и увеличилось время реакции. Кроме того, отмечались снижение болевой чувствительности и улучшение (!) остроты зрения. Интересно, что пионерская работа русской ученой М.М. Манасеиной по эффектам депривации сна у собак была опубликована всего двумя годами ранее (1894). Следующие исследования влияния депривации сна на когнитивные функции у человека состоялись после длительного перерыва только в 1922 г.

Сон и память

Взаимоотношения важнейшей для обеспечения процесса познания когнитивной функции – памяти с состоянием сна представляются в настоящее время недостаточно изученными. Прежде всего это связано с гетерогенностью механизмов, используемых в процессе научения и запоминания.

Память – общее обозначение комплекса познавательных способностей и высших психических функций по накоплению, сохранению и воспроизведению знаний и навыков. Существует несколько классификаций памяти. По времени хранения выделяют ультракороткую (сенсорную), кратковременную и долговременную память. По степени осознанности – имплицитную (недекларативную, неосознаваемую) и эксплицитную (декларативную, произвольную или сознательную). Декларативная память представлена эпизодической (памятью на события), а также семантической памятью, содержащей знания, запечатленные средствами языка (семантический – относящийся к значению или смыслу слова). К недекларативной памяти относят процедурную (знание, как делать) и перцептуальную (память ощущений). В другом варианте этой дихотомии недекларативную память разделяют на навыки/привычки, прайминг (облегчение восприятия связанных стимулов) и условные рефлексы. Есть и другие классификации.

По-видимому, первое упоминание о связи памяти со сном содержится в первой в истории монографии по сну «Философия сна» (1827) шотландского хирурга и философа R. Macnish, который описывает нарушение сна у людей с психическими заболеваниями, в частности при



алкогольном делирии [3, цит. по изданию 1836 г.].

В уже упомянутом исследовании G. Patrick и J. Gilbert (1896) было обнаружено нарушение запоминания числовых последовательностей при полной депривации сна. О недостаточном качестве этой работы свидетельствует то, что при повторении этого исследования в 2008 г. психологами из Огайо T. Fuchs и J. Burgdorf в отношении запоминания были получены противоположные результаты: после депривации сна испытуемые успешно воспроизводили числовые последовательности в 100% случаев [4].

Тщательно спланированное исследование влияния сна на запоминание было проведено в 1924 г. психологами из Иллинойса J. Jenkins и K. Dallenbach [5]. Два студента-добровольца в течение двух месяцев жили в условиях лаборатории и пытались запоминать предъявляемые им бессмысленные утверждения. Через различные периоды времени (один, два, четыре, восемь часов), включавшие состояния сна или бодрствования, испытуемых просили воспроизвести материал. Уже через час отмечались достоверные отличия в количестве воспроизведенного материала в зависимости от функционального состояния – в случае, если ему предшествовал сон, воспроизводилось большее количество утверждений. Отличия нарастали, достигнув максимума через восемь часов. В обсуждении результатов авторы отвели состоянию сна достаточно пассивную роль в обеспечении процессов запоминания. Они сочли, что состояние сна способствовало лучшему сохранению информации за счет отсутствия интерференции заученного материала со вновь поступающими данными.

В дальнейшем многочисленные исследования, проводившиеся в конце XX–XXI вв., подтвердили активную роль сна в процессах консолидации памяти. Сон – неоднородное состояние, в нем выделяют две фазы – медленного (ФМС) и быстрого сна (ФБС), которые по-разному участвуют в процессах запоминания в зависимости от того,

какая из модальностей памяти задействована [6].

Предполагают, что в ФМС происходят процессы консолидации декларативной и пространственной памяти, в то время как ФБС в большей степени связана с процессами недекларативной памяти. Это было продемонстрировано в опытах по селективному лишению одной из фаз сна. Воспроизведение парных слов оказалось лучшим в том случае, если после заучивания испытуемые имели возможность спать хотя бы половину времени сна, богатого ФМС. В то же время тест зеркального рисования, зависящий от состояния процедурной памяти, реагировал на количество сна, получаемого во второй половине, обычно богатой ФБС.

Существует и иная концепция, предполагающая, что процессы запоминания во сне идут последовательно. В любом случае признается важность сна для успешной консолидации полученной информации. При этом не подвергается сомнению и роль бодрствования: запоминание происходит даже в условиях полной депривации сна, однако оно тем успешнее, чем больше связано со сном.

Другое доказательство связи запоминания с состоянием сна – изменение структуры электроэнцефалографических феноменов, характерных для сна, после обучающей сессии. Наиболее типично последующее увеличение представленности ФБС и второй стадии медленного сна, а также увеличение мощности электроэнцефалографии в спектре веретен сна и тета-активности в быстром сне. В исследованиях с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии отдельно и вместе с электроэнцефалографией показано, что изменения, наблюдаемые в мозге в процессе научения в бодрствовании, сохраняются и во время сна. Зависящая от предшествующего обучения реактивация гиппокампа обнаруживается в ФМС, при этом она связана с веретенами сна при тестах как на декларативную, так и на процедурную память. В ФБС нагрузочные тесты процедурной

памяти сопровождаются увеличением активности в корковых зонах, вовлеченных в формирование навыка в бодрствовании. Таким образом, другой подход к изучению роли сна в обучении позволяет утверждать, что во время сна происходит повторное воспроизведение (replay) событий, имевших место в бодрствовании, а активность зон мозга, вовлеченных в эти процессы в бодрствовании, сохраняется и во время сна, проявляясь такими фазическими феноменами, как веретена сна. Кроме того, высказывается предположение о том, что обучение вызывает локальные синаптические изменения, которые выражаются усилением свойственной ФМС медленноволновой активности [6, 7].

Третий подход в изучении роли сна в процессах запоминания – стимуляционный. Установлено, что после заучивания звуков азбуки Морзе воспроизведение таких же звуков в период ФБС увеличивает объем запомненного материала по сравнению с контрольным заучиванием. Важно, чтобы звуковые стимулы во время ФБС подавались одновременно с такими его фазическими элементами, как понтогеникуло-окципитальные спайки. В другом исследовании после заучивания на фоне специфического запаха этот же запах подавался испытуемым в ФМС, что также позволило увеличить запоминание. В другом исследовании было достигнуто улучшение декларативной памяти на фоне стимуляции в ФМС магнитным полем частотой 0,75 Гц, что соответствовало базовой частоте медленных волн. Природа этих явлений не ясна, однако результаты опытов подтверждают активную роль сна в процессе запоминания, причем эту функцию можно в определенных пределах улучшить [6]. Отдельно следует остановиться на значении сна в эмоциональном «обрамлении» памяти. Поговорка «утро вечера мудренее» как раз отражает протективную функцию сна, снимающего эмоциональную перегрузку, которая мешает адекватному мышлению. Показано, что в запоминании эмоционально значимого материала важную роль



играет ФБС. Эмоционально значимые события лучше сохраняются в памяти после полной депривации сна. В гипотезе M. Walker и E. van der Helm «Сон, чтобы забыть, и сон, чтобы вспомнить» именно быстрому сну уделяется функция «разобщения» эмоционального наполнения события с его содержанием [8]. С каждым последующим циклом сна эта эмоциональная «шелуха» истончается, в итоге в долговременной памяти остается только представление о самом факте, а не о сопровождавших его эмоциях. Таким образом, мозг перерабатывает избыточную аффективную информацию, которая могла бы быть источником эмоциональных нарушений. Нейрохимической базой возможности такого разобщения авторы считают низкий катехоламинергический тонус, характерный именно для этой фазы сна. В качестве доказательства приводятся данные функциональной магнитно-резонансной томографии, демонстрирующие высокий уровень активности в области амигдалы на фоне депривации сна и сохранения в памяти большего количества текстов негативного содержания. Тем не менее роль ФМС в сохранении эмоциональной информации также обсуждается. Известно, что селективные воспоминания именно негативных аспектов заученных комплексных сцен коррелируют с ФМС и мощностью медленноволновой активности. А в исследовании 2018 г. было продемонстрировано, что добавление дневных засыпаний (содержащих преимущественно ФМС) существенно улучшает запоминание эмоциональных событий как негативного, так и позитивного содержания [9]. Суммарно представления об от-

носительной важности фаз сна для различных аспектов памяти представлены в таблице.

Расстройства дыхания во сне и когнитивные нарушения

Наиболее изучены расстройства когнитивных функций при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) – симптомокомплексе, развивающемся при множественных ≥ 5 эпизодов за час сна) остановках дыхания обструктивного характера. Чаще всего СОАС проявляется храпом и дневной сонливостью. СОАС значительно распространен в популяции – по данным наиболее авторитетного Висконсинского когортного исследования, проводившегося в течение 20 лет, частота СОАС средней и тяжелой степени в общей популяции в 1988–1994 г. составила 9%, а в период 2007–2010 г. увеличилась до 13% [10].

Интермиттирующая гипоксия и фрагментация ночного сна – основные патогенетические механизмы этого заболевания. СОАС отличается высокой коморбидностью с сердечно-сосудистыми и церебральными сосудистыми заболеваниями: при наличии этого синдрома риск развития инфаркта миокарда или инсульта увеличивается в два-три раза. К последствиям СОАС относят также фибрилляцию предсердий, инсулинорезистентность, увеличение риска развития опухолей. Данные последних исследований позволяют ассоциировать СОАС и с высоким риском развития нейродегенеративных заболеваний [11].

Когнитивные нарушения – типичные проявления этого заболевания. Многочисленные психологические исследования продемонстрировали нарушения внимания, бдительности, долговременной зрительной и слухоречевой памяти, пространственного и конструктивного праксиса и исполнительных функций. Нарушения памяти обнаруживались у 9% больных, от 2 до 25% имели проблемы с вниманием, а у 15–42% были установлены нарушения исполнительных функций [12].

Степень когнитивных нарушений коррелирует с тяжестью гипоксемии и выраженностью фрагментации сна больных СОАС. Имеются противоречивые данные о наличии или отсутствии у этих больных нарушений речевой функции и кратковременной памяти.

Особенно разрушительны нейрокогнитивные эффекты СОАС в детской популяции. У детей с апноэ ниже школьная успеваемость и показатели интеллекта по сравнению со сверстниками. Выявлена ассоциация степени ухудшения невербального интеллекта детей с СОАС со снижением медленноволновой активности в ФМС.

Данные психологических исследований подкреплены результатами нейровизуализации. Продемонстрировано, что у больных СОАС по сравнению с контрольной группой меньше объем серого вещества в различных областях головного мозга: медиальной префронтальной коре, передней поясной извилине, таламусе, задней латеральной теменной коре и парагиппокампальной области. Кроме этого, при СОАС наблюдается дисфункция белого вещества. Уменьшение соотношения N-ацетилсартат-креатинина и холина/креатинина, как и абсолютной концентрации этих медиаторов в белом веществе лобных долей, подразумевает аксональную дисфункцию, что способствует разобщению префронтальной коры с другими регионами.

Непосредственное нейротоксическое действие СОАС, увеличение риска развития острых сосудистых нарушений и ассоциированные иммунные процессы повышают при этом заболевании риск развития клинически оформленных когнитивных расстройств, вплоть до различных форм деменции.

В исследовании A. Spiga и соавт. (2008) с участием 448 женщин факторами, ассоциированными с когнитивными нарушениями, были индекс дыхательных расстройств ≥ 30 эпизодов в час, минимальная сатурация $\leq 80\%$ и число сопутствующих апноэ центрального характера. При этом у женщин, имевших аллель АПОЕ4, риск раз-

Значение фаз сна для различных аспектов памяти

Фаза сна	Модальность памяти
Медленноволновой сон	Эпизодическая Семантическая Процедурная (первичное научение)
Быстрый сон	Пространственные и временные аспекты эпизодической памяти Процедурная (совершенствование навыка) Эмоциональная
Обе фазы сна	Перцептуальная



вития когнитивных нарушений был в пять раз выше. В следующем исследовании на том же материале было показано, что риск развития когнитивных нарушений у женщин с СОАС ассоциирован не с фрагментацией сна, а с интермиттирующей ночной гипоксией [11].

Представление о том, что СОАС может ускорять развитие процесса нейродегенерации, было поддержано работой R. Osorio и соавт. (2015). Ученые установили, что это состояние сопровождается более ранними сроками развития умеренных когнитивных нарушений и болезни Альцгеймера. В крупном исследовании тайваньских ученых пятилетнее наблюдение 1414 пациентов с СОАС и 7070 лиц контрольной группы выявило увеличение риска развития деменции при СОАС в 1,7 раза, причем этот эффект был гендерспецифичным – он наблюдался только у женщин [11]. Тип деменции, ассоциированной с СОАС, в этом исследовании не учитывался.

В контролируемом корейском исследовании, включавшем лиц старше 60 лет с умеренными когнитивными нарушениями, худшее качество сна и большая тяжесть СОАС были связаны с нарушениями речевой функции, что позволило предположить у пациентов лобно-подкорковую сосудистую деменцию. В подобном итальянском исследовании с расстройствами дыхания во сне в большей степени ассоциировалась деменция сосудистого характера, чем другие ее типы [11].

Методом выбора в лечении СОАС средней и тяжелой степени является СИПАП-терапия – создание во время сна постоянного положительного давления воздуха, подаваемого через маску на лице пациента. Метод широко используется с 1981 г. и доказал эффективность в устранении сердечно-сосудистых и гормональных нарушений, свойственных СОАС. Продемонстрировано, что проведение СИПАП-терапии сопровождается улучшением некоторых когнитивных доменов, в частности психомоторных функций, памяти и внимания. При этом были обнаружены и положительные структурные изменения в области лобной

доли и гиппокампа. В другом исследовании на фоне СИПАП-терапии наблюдалось улучшение характеристик и белого вещества (уменьшение аксональной дисфункции) [12].

Положительное влияние СИПАП-терапии на когнитивные функции у больных СОАС подразумевает возможность применения этого метода даже при развившихся когнитивных расстройствах. В исследовании A. Troussière и соавт. (2014) у пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне трехлетней СИПАП-терапии в меньшей степени ухудшились когнитивные функции по сравнению с группой больных, не проходивших лечение [13]. Такие же данные были получены R. Osorio и соавт. (2015) в когорте пожилых больных из исследования Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative [14].

Инсомния и когнитивные нарушения

Инсомния представляет собой наиболее часто встречающееся расстройство сна с распространенностью в общей популяции, оценивающейся в 10%. В критерии диагноза инсомнии входят прежде всего «ночные» симптомы – трудности засыпания, частые пробуждения, ранние утренние пробуждения, ощущение некачественного, невосстанавливающего сна. К «дневным» проявлениям инсомнии относятся ощущение усталости, нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования, расстройство настроения, дневная сонливость, снижение мотивации, энергичности, инициативности, подверженность ошибкам и несчастным случаям, беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им. Когнитивные нарушения в форме нарушения внимания, сосредоточения или запоминания также входят в «дневные» критерии диагноза инсомнии. Кроме наличия одного из «ночных» и одного из «дневных» критериев для постановки диагноза инсомнии требуются достаточные условия и время для сна, а также частота нарушений сна не менее трех раз в неделю [15].

Острой или кратковременной называют инсомнию продолжительностью менее трех месяцев, а хронической – более трех месяцев. Такая дихотомия оправдана, поскольку наиболее часто инсомнические нарушения развиваются после воздействия стрессового фактора, связь с которым не может сохраняться дольше трех месяцев после прекращения воздействия. Если нарушение сна присутствует более длительное время, значит, приходится в действие поддерживающие психологические механизмы, такие как дисфункциональные убеждения или условнорефлекторное подкрепление.

Главным патофизиологическим механизмом формирования симптомокомплекса инсомнии считают гиперактивацию, которая может носить как врожденный, так и приобретенный характер. В нейровизуализационных исследованиях E. Nofzinger и соавт. (2004) показано, что у больных хронической инсомнией повышена активность структур «эмоционального мозга» – мезиотемпоральной коры и передней поясной извилины, в то время как в префронтальной коре наблюдается, наоборот, снижение активности [16].

E. Fortier-Brochu и соавт. (2010) в метаанализе обобщили результаты 24 исследований, в которых оценивались когнитивные функции пациентов с инсомнией. Авторы пришли к выводу о том, что при инсомнии ухудшается рабочая и эпизодическая память, перцептуальные процессы и некоторые аспекты исполнительных функций. Эти нарушения незначительно или умеренно выражены. При инсомнии в большей степени страдают функции, связанные с выполнением комплексных заданий, что подразумевает нарушение интегративных связей префронтальной коры с другими отделами мозга [17]. Эти изменения когнитивных функций похожи на таковые, полученные в экспериментальных условиях полной или частичной депривации сна. Однако в исследованиях, где результаты тестов сопоставлялись с данными полисомнографии, ока-

психиатрия



залось, что подобные нарушения могут присутствовать даже при сохранной структуре и достаточной продолжительности сна. Следовательно, необходимо искать другой, нежели чем депривационный, механизм развития когнитивных нарушений при инсомнии. Это может быть не только сокращение общего времени сна, но и изменение его микроструктуры (увеличение фрагментации) или базовых ритмов, необходимых для процессов консолидации, например основной частоты дельта-ритма [18].

Когнитивные нарушения при инсомнии, в частности в доменах памяти, подтверждаются данными нейровизуализационных исследований. Так, Н. Noh и соавт. (2012) обнаружили связь между уменьшением объема гиппокампов и длительностью инсомнии, что коррелировало с ухудшением результатов тестов на вербальное и невербальное запоминание, внимание и лобные функции [19]. В морфометрическом исследовании Е. Жоо и соавт. (2014) продемонстрировано наличие у больных инсомнией атрофии зоны зубчатой извилины СА3-4-DG и аммонова рога, коррелирующих с показателями Питтсбургского индекса качества сна. Это, с точки зрения авторов, подразумевало нарушение нейрогенеза в условиях фрагментации сна и хронического стрессового состояния [20].

Когнитивные нарушения при инсомнии у здоровых людей с большей вероятностью переходят в клинически очерченные состояния (умеренные когнитивные нарушения или деменцию). В исследовании М. Jelčić и соавт. (2002) при трехлетнем наблюдении отмечалось существенное ускорение развития когнитивных нарушений при жалобах на нарушение сна у пожилых людей [21]. Такие же результаты были получены в более позднем исследовании KORA (2016): за три года частота когнитивных расстройств у пожилых людей, имевших нарушения поддержания сна, выросла на 33% [22]. Патолофизиологической базой, объясняющей больший риск развития

клинически явных когнитивных расстройств, особенно болезни Альцгеймера, при инсомнии, является сравнительно новая «очистительная» теория предназначения сна. В исследовании L. Xie и соавт. (2013) на оптогенетически модифицированных мышцах показано, что при засыпании межнейрональные интерстициальные пространства расширяются и на 60% увеличивается клиренс бета-амилоида – балластного белка. Именно этот белок наиболее часто называется в качестве причины развития болезни Альцгеймера [23]. Постулируется, что нарушение сна приводит к сокращению его длительности и недостаточной очистке мозга от бета-амилоида. В недавних экспериментах было продемонстрировано, что даже одна ночь без сна увеличивает накопление бета-амилоида в гиппокампе на 5% [24].

Гипотетически коррекция инсомнии должна сопровождаться регрессом когнитивных нарушений. Однако возникает проблема негативного влияния снотворных: ГАМКергических препаратов, агонистов бензодиазепиновых рецепторов или центральных блокаторов рецепторов гистамина – на когнитивные функции. Например, у детей с эпилепсией на фоне длительной терапии ухудшались показатели интеллекта [25]. Препараты следующих поколений в меньшей степени влияли на когнитивные функции, что в основном зависело от периода полувыведения, поэтому пальма первенства перешла к бензодиазепиновым гипнотикам. Для обозначения негативных эффектов этих препаратов появились термины «когнитивная» и «поведенческая токсичность». Особенно негативно бензодиазепины влияют на когнитивные функции у пожилых людей, причем затрагиваются практически все модальности. Десятилетнее наблюдение S. Billioti de Gage и соавт. (2014) показало, что при постоянном употреблении бензодиазепинов риск развития болезни Альцгеймера у пожилых людей увеличивается на 31% [26].

Побочные эффекты, возникающие при приеме бензодиазепинов, привели к тому, что в качестве снотворных они были вытеснены небензодиазепиновыми агонистами ГАМК_A-рецепторного комплекса – так называемыми Z-препаратами (зопиклоном, залеплоном, золпидемом). Эти средства обладают селективной аффинностью к альфа-1-субъединице ГАМК_A-рецепторного комплекса, присутствующей преимущественно в структурах мозга, связанных со сном. Тем не менее даже такое селективное действие может негативно влиять на когнитивные функции. Прием Z-препаратов сопровождался удвоением риска дорожно-транспортных происшествий, а также приводил к уменьшению на следующий день функции внимания, памяти, психомоторной бдительности и равновесия [27].

Перспективным представляется применение при фармакотерапии инсомнии нового класса снотворных – двойных антагонистов орексиновых рецепторов, таких как суворексант. Действие этого препарата основывается на понижении активности одной из основных активирующих систем мозга – орексиновой. При этом реципрокно усиливается влияние сонногенных структур и обеспечивается улучшение засыпания и поддержания сна [27]. В настоящее время в России суворексант зарегистрирован, но в продаже отсутствует.

В качестве метода выбора в лечении хронической инсомнии международные клинические рекомендации предлагают использовать когнитивно-поведенческую терапию (КПТ-И) [28]. Подход направлен на устранение мешающих засыпанию ассоциаций и изменение поведения, связанного со сном. Он доказал эффективность в рандомизированных клинических исследованиях. КПТ-И включает в себя разнообразные техники – краткую КПТ-И, когнитивное реструктурирование, мультимодальную КПТ, релаксационный тренинг, контроль стимуляции, безоценочное осознание и т.д. Кратковременный эффект КПТ-И сравним с таковым

СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования

Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

www.sonnovan.ru

 **КАНОНФАРМА**
продакшн
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687



снотворных препаратов, а долговременный эффект метода превышает таковой медикаментозных средств. Достижимое улучшение сна сопровождается улучшением когнитивных функций, что наблюдается даже у лиц с имеющимися умеренными когнитивными нарушениями. В рандомизированном исследовании Е. Cassidy-Eagle и соавт. (2018) результатом шестинедельной КПТ-И стало улучшение исполнительных функций у пожилых больных с умеренными когнитивными нарушениями [29]. Внедрение КПТ-И ограничивают недостаток обученных психологов для проведения сеансов и значительная трудоемкость метода. Нам известно лишь одно исследование с применением КПТ в российской популяции [30]. Ввиду ограничений для специфических фармакологических и нефармакологических подходов к лечению инсомнии, особенно в популяции пожилых пациентов и среди лиц, имеющих когнитивные нарушения, актуальным становится поиск методов фармакотерапии инсомнии, более щадящих в когнитивном отношении. Взгляд исследователей и клиницистов обращается к мелатонину – естественному хронобиотическому и снотворному агенту. Мелатонин вырабатывается в организме человека преимущественно шишковидной железой (80% продукции). Его называют «гормоном темноты», поскольку большая часть (70%) секреции мелатонина приходится на темное время суток, подъем уровня мелатонина в крови начинается с 21:00–22:00. Мелатонин связывается со специфическими рецепторами двух типов, располо-

женными преимущественно в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса – «внутренних часах» организма млекопитающих. За счет этого осуществляется стабилизация циркадианного пейсмейкера, обеспечивающего ежесуточное изменение активности как самих «внутренних часов», так и вторичных осцилляторов в мозге и внутренних органах. Мелатонин обладает также собственным слабым снотворным эффектом [27]. Помимо влияния на хронобиологические ритмы мелатонин оказывает и другие действия, важнейшие из которых антиоксидантное и иммуномодулирующее. Применение препаратов мелатонина сопровождается ускорением засыпания и увеличением общего времени сна. При этом они наиболее эффективны у людей старшего (после 55 лет) возраста. Экзогенный мелатонин разрушается на 90% при первом пассаже через печень, период его полувыведения не превышает 50 минут, что обуславливает важное свойство мелатонина как снотворного – отсутствие негативного влияния на когнитивную сферу (утреннего эффекта «последствия»). В отношении воздействия препаратов мелатонина на когнитивные функции имеются только косвенные данные – при использовании агониста мелатониновых рецепторов рамелтеона (не зарегистрирован в России) было подтверждено улучшение психомоторных функций на фоне улучшения сна [27]. В некоторых клинических руководствах, в частности Британской ассоциации психофармакологии [31], Российской когнитивной общества сомнологов [32], препараты мелатонина рекомендованы для лечения инсомнии.

В рекомендациях Американской академии медицины сна (2018) такие указания отсутствуют [33]. Один из препаратов мелатонина, доступный в России, – Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн»). Препарат рекомендуется назначать при нарушениях сна и десинхронозе. Для лечения инсомнии он принимается в дозе 3 мг (одна таблетка) за 30–40 минут перед сном [34].

Заключение

Подчеркнем основные положения, касающиеся значения полноценного сна в обеспечении функции памяти. Доказано, что сон необходим для обеспечения процессов запоминания. Медленный и быстрый сон играют различную роль в консолидации памяти в зависимости от ее модальности. Медленный сон в большей степени обеспечивает процессы эпизодической и семантической, а быстрый – процедурной и эмоциональной памяти. Нарушения сна в случае сокращения его времени или изменений микроструктуры оказывают негативное влияние на память. Коррекция этих нарушений сопровождается улучшением запоминания и даже позитивными морфологическими изменениями в головном мозге. Возможности фармакотерапии инсомнии применительно к сохранению когнитивных функций ограничены в связи с негативным влиянием на них большинства снотворных препаратов, что особенно важно для пожилых людей. По этой причине приобретают большее значение нефармакологические подходы, такие как КПТ-И, и прием адаптогенов, в частности препаратов мелатонина. *

Литература

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
2. Patrick G.T.W., Gilbert J.A. Studies from the psychological laboratory of the University of Iowa. On the effects of loss of sleep // Psychol. Rev. 1896. Vol. 3. № 5. P. 469–483.
3. Macnish R. The philosophy of sleep. 3rd ed. New-York: D. Appleton&Co, 1836.
4. Fuchs T., Burgdorf J. Replication and pedagogy in the history of psychology IV: Patrick and Gilbert (1896) on sleep deprivation // Sci. Educ. 2008. Vol. 17. № 5. P. 511–524.
5. Jenkins J.G., Dallenbach K.M. Obliviscence during sleep and waking // Am. J. Psychology. 1924. Vol. 35. № 4. P. 605–612.
6. Peigneux P., Fogel S., Smith C. Memory processing in relation to sleep // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 229–238.
7. Goel N., Rao H., Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation // Semin. Neurol. 2009. Vol. 29. № 4. P. 320–339.



8. Walker M.P., van der Helm E. Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing // Psychol. Bull. 2009. Vol. 135. № 5. P. 731–748.
9. Kurdziel L.B.F., Kent J., Spencer R.M. Sleep-dependent enhancement of emotional memory in early childhood // Sci. Rep. 2018. Vol. 8. № 1. ID 12609.
10. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults // Am. J. Epidemiol. 2013. Vol. 177. № 9. P. 1006–1014.
11. Lim D.C., Pack A.I. Obstructive sleep apnea: update and future // Annu. Rev. Med. 2017. Vol. 68. P. 99–112.
12. Rosenzweig I., Weaver T.E., Morrell M.J. Obstructive sleep apnea and the central nervous system: neural adaptive processes, cognition, and performance // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 1139–1153.
13. Troussière A.C., Charley C.M., Salleron J. et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014. Vol. 85. № 12. P. 1405–1408.
14. Osorio R.S., Gumb T., Pirraglia E. et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly // Neurology. 2015. Vol. 84. № 19. P. 1964–1971.
15. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
16. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. № 11. P. 2126–2128.
17. Fortier-Brochu E., Beaulieu-Bonneau S., Ivers H., Morin C.M. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2012. Vol. 16. № 1. P. 83–94.
18. Fortier-Brochu É., Morin C.M. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates // Sleep. 2014. Vol. 37. № 11. P. 1787–1798.
19. Noh H.J., Joo E.Y., Kim S.T. et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia // J. Clin. Neurol. 2012. Vol. 8. № 2. P. 130–138.
20. Joo E.Y., Kim H., Suh S., Hong S.B. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry // Sleep. 2014. Vol. 37. № 7. P. 1189–1198.
21. Jelicic M., Bosma H., Ponds R.W. et al. Subjective sleep problems in later life as predictors of cognitive decline. Report from the Maastricht Ageing Study (MAAS) // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2002. Vol. 17. № 1. P. 73–77.
22. Johar H., Kawan R., Emeny R.T., Ladwig K.H. Impaired sleep predicts cognitive decline in old people: findings from the prospective KORA Age Study // Sleep. 2016. Vol. 39. № 1. P. 217–226.
23. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain // Science. 2013. Vol. 342. № 6156. P. 373–377.
24. Shokri-Kojori E., Wang G.J., Wiers C.E. et al. β -amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2018. Vol. 115. № 17. P. 4483–4488.
25. Calandre E.P., Dominguez-Granados R., Gomez-Rubio M., Molina-Font J.A. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children // Acta Neurol. Scand. 1990. Vol. 81. № 6. P. 504–506.
26. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T. et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study // BMJ. 2014. Vol. 349. ID g5205.
27. Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery // Pharmacol. Rev. 2018. Vol. 70. № 2. P. 197–245.
28. 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.
29. Cassidy-Eagle E., Siebern A., Unti L. et al. Neuropsychological functioning in older adults with mild cognitive impairment and insomnia randomized to CBT-I or control group // Clin. Gerontol. 2018. Vol. 41. № 2. P. 136–144.
30. Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэктов М.Г. Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 4-2. С. 48–55.
31. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. № 11. P. 1577–1601.
32. Полуэктов М.Г., Бузунов П.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2016. № 2. С. 41–51.
33. 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.
34. Соннован® (Sonnovan): инструкция по применению // www.rlsnet.ru/tn_index_id_87600.htm.

инсомния

Sleep and Cognitive Functions

M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mikhail Guryevich Poluektov, polouekt@mail.ru

Data of the studies of the effects of sleep on memory are presented. Brain mechanisms involved in the processes of memory consolidation and the role of slow wave sleep and rapid eye movement sleep in formation of memories of different modalities are discussed. The models of pathological sleep like sleep deprivation, obstructive sleep apnea syndrome and insomnia are used to show how disordered sleep influences function of memory and increases a risk for cognitive decline. The possibilities to improve cognitive functions by the treatment of sleep disorders are proposed.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, obstructive sleep apnea, memory, cognitive functions, melatonin