

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№

44

ТОМ 15
2019



НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

СПЕЦВЫПУСК

«Сон и его расстройства – 7»

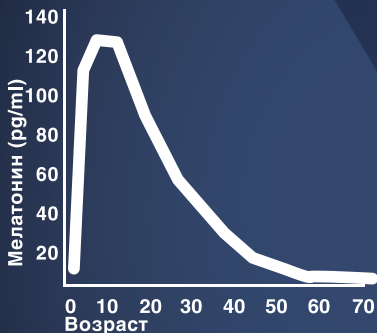
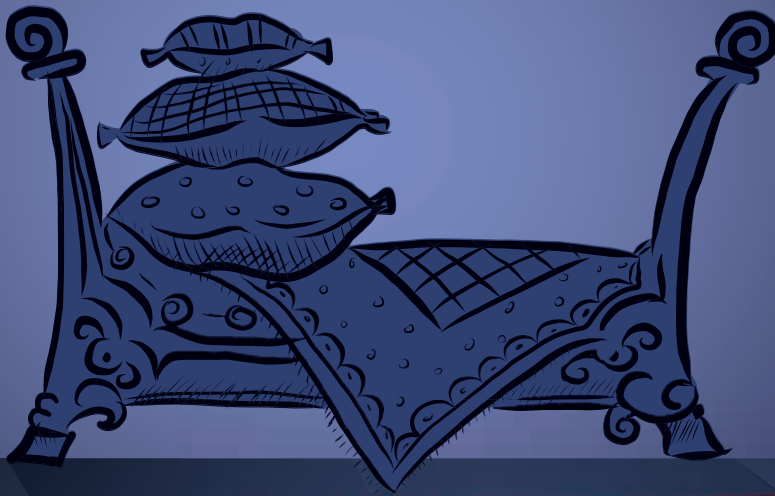


umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

Меларитм®

МНН Мелатонин



**С ВОЗРАСТОМ СИНТЕЗ
МЕЛАТОНИНА РЕЗКО
УМЕНЬШАЕТСЯ**

МЕЛАРИТМ® НОРМАЛИЗУЕТ РИТМЫ СНА И БОДРСТВОВАНИЯ¹

- ПОЛНОЦЕННЫЙ СОН²
- ВЫСОКАЯ ДНЕВНАЯ АКТИВНОСТЬ²

www.melaritm.ru

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 GMP
* Премия в категории «Снотворные средства», 2018. ООО «Народная марка».

alium

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Эффективная фармакотерапия. 2019.
Том 15. № 44.
Неврология и психиатрия

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Научный редактор направления
«Неврология и психиатрия»**
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н.

Научный редактор выпуска
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, доцент, к.м.н.

**Руководитель проекта
«Неврология и психиатрия»**
В. ВОЙЛАКОВ
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, профессор, д.м.н. (Москва)

Effective Pharmacotherapy. 2019.
Volume 15. Issue 44.
Neurology and Psychiatry

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Scientific Editor
‘Neurology and Psychiatry’**
V.V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD

Scientific Editor of the Issue
M.G. POLUEKTOV, Assoc. Prof., PhD

**Advertising Manager
‘Neurology and Psychiatry’**
V. VOYLAKOV
(v.voylakov@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, С.А. ЛЕВАКОВ,
Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,
С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА, В.Н. СЕРОВ,
И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
E.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, G.Ye. IVANOVA,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA, S.A. LEVAKOV,
L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA, T.V. OVSYANNIKOVA,
S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV,
I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELYANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKAICHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы А. КЯЖИНА, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Л. КРАЕВСКИЙ, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН, И. ЛУКЬЯНЕНКО

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors A. KYAZHINA, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, L. KRAYEVSKY, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN, I. LUKYANENKO

Тираж 15 500 экз. Выходит 7 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

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.

Print run of 15 500 copies. Published 7 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Физиология сна

- Л.С. КОРОСТОВЦЕВА, М.В. БОЧКАРЕВ, Ю.В. СВИРЯЕВ
Что такое нормальный сон с субъективной и объективной точек зрения 6
- А.А. ПУТИЛОВ
Моделирование процесса регуляции времени сна по будням и выходным: опровержение мифов, связанных с социальным десинхронизмом 16
- Е.А. ЧЕРЕМУШКИН, Н.Е. ПЕТРЕНКО, М.С. ГЕНДЖАЛИЕВА, В.Б. ДОРОХОВ
Изменения низкочастотного альфа-ритма электроэнцефалограммы как показатель степени восстановления психомоторной деятельности при спонтанном пробуждении от дневного сна 26
- Е.В. ВЕРБИЦКИЙ
Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике 32

Клиническая сомнология

- А.В. ЗАХАРОВ, Е.В. ХИВИНЦЕВА
Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна 42
- Д.И. БУРЧАКОВ, К.А. ЗАБАЛУЕВ, Р.А. ЧИЛОВА
Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике 48
- К.Н. СТРИГИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Современные представления об инсомнии и возможностях применения снотворных препаратов 54
- А.Ю. МЕЛЬНИКОВ, А.А. МЕССЕРЛЕ
Корреляция параметров акустического анализа храпа и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна 62
- А.И. КРЮКОВ, М.В. ТАРДОВ, Д.И. БУРЧАКОВ, А.Б. ТУРОВСКИЙ, М.Е. АРТЕМЬЕВ, А.А. ФИЛИН
Отдаленные результаты увулопалатопластики у пациентов с тяжелой формой обструктивного апноэ сна 68
- М.Г. ПОЛУЭКТОВ, А.О. ГОЛОВАТЮК, А.Ю. МЕЛЬНИКОВ, Д.В. ФИШКИН
Кататрения как отдельный вид расстройств дыхания во сне 74

Медицина сна

- С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, Л.М. АНТОНЕНКО, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Б.И. ШИГОЛЬ, С.А. СТАНИСЛАВСКИЙ
Влияние хронической инсомнии на стабилметрические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией 78

Сомнология в лицах

- В.М. КОВАЛЬЗОН
О Мишеле Жуве – открывателе фазы парадоксального сна 84

Contents

Sleep Physiology

- L.S. KOROSTOV'TSEVA, M.V. BOCHKAREV, Yu.V. SVIRYAEV
Healthy Sleep: Subjective vs. Objective Measures
- A.A. PUTILOV
Simulation of the Process Regulating Times of Weekday and Weekend Sleep: Debunking the Myths Around Social Jet Lag
- E.A. CHEREMUSHKIN, N.E. PETRENKO, M.S. GENDZHALIEVA, V.B. DOROKHOV
Changes in the Low-Frequency Electroencephalogram Alpha Rhythm as an Indicator of the Degree of Recovery of Psychomotor Activity During Spontaneous Awakening from Daytime Sleep
- E.V. VERBITSKY
Psychotropic Properties of Melatonin in Experiment and Clinic

Clinical Somnology

- A.V. ZAKHAROV, E.V. KHIVINTSEVA
Clinical Use of Melatonin in the Treatment of Sleep Disorders
- D.I. BURCHAKOV, K.A. ZABALUYEV, R.A. CHILOVA
Doxylamine: Efficiency, Safety and the Place in the Clinical Practice
- K.N. STRYGIN, M.G. POLUEKTOV
Modern Ideas about Insomnia and the Possibilities of Sleeping Pills Use
- A.Yu. MELNIKOV, A.A. MESSERLE
Correlation of Acoustic Analysis of Snoring Parameters and Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome
- A.I. KRYUKOV, M.V. TARDOV, D.I. BURCHAKOV, A.B. TUROVSKIJ, M.E. ARTEMYEV, A.A. FILIN
Long-Term Results of Uvulopaloplasty in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea
- M.G. POLUEKTOV, A.O. GOLOVATYUK, A.Yu. MELNIKOV, D.V. FISHKIN
Catathrenia as a Separate Type of Breathing Disorders in Sleep

Sleep Medicine

- S.L. TSENTERADZE, L.M. ANTONENKO, M.G. POLUEKTOV, B.I. SHIGOL, S.A. STANISLAVSKY
Effects of Chronic Insomnia on Stabilometric Parameters in Patients with Mild Cognitive Impairment

Persons in Somnology

- V.M. KOVALZON
About Michel Jouve – the Discoverer of the Paradoxical Dream Phase

Наука и жизнь

Уважаемые коллеги!

2019 год оказался урожайным для российской сомнологии как по количеству, так и по качеству происходивших событий. Самым многообещающим следует признать получение кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Саратовского государственного университета под руководством профессора О.В. Семячкиной-Глушковской мегагранта для проведения исследований по направлению «Открытие фундаментальных механизмов сна для прорывных технологий нейрореабилитационной медицины». В группу исследователей вошли ученые с мировым именем: Т. Пенцель (Клиника Шарите), Д. Кипнис (Вирджинский университет), Д. Мэдсен (Гарвардская медицинская школа), Ю. Куртц (Потсдамский институт). Предполагается, что размер гранта и состав коллектива позволят провести исследование функций глимфатической системы мозга на высочайшем современном уровне.

Неожиданным оказался выход в последнее время значительного количества книг отечественных авторов по проблемам, связанным со сном. Это монографии «Неинвазивная респираторная поддержка при расстройствах дыхания во сне» (Р.В. Бузунов), «Сон и его расстройства у детей» (А.Б. Пальчик, Т.П. Калашникова, А.Е. Понятишин, Г.В. Анисимов), а также популярные книги «Как победить бессонницу» (Р.В. Бузунов, С.А. Черкасова), «Правила детского сна» (М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина), «Загадки сна» (М.Г. Полуэктов). Последняя книга вошла в лонг-лист премии «Просветитель» и шорт-лист премии Российской академии наук в номинации «Лучшая научно-популярная книга» за 2019 г.

По-видимому, эти достижения отражают увеличение внимания деятелей науки и всего общества к важной роли сна в обеспечении достойной жизни и здоровья человека. Такую тему затрагивают и многие статьи настоящего выпуска. В физиологическом разделе журнала вы ознакомитесь с текущими представлениями о том, что же считать нормальным сном (Л.С. Коростовцева и соавт., Санкт-Петербург), действительно ли хронобиологические модели подтверждают существование проблемы социального десинхроноза (А.А. Путилов, Новосибирск) и каким образом гормон мелатонин осуществляет регуляцию сна в условиях нормы и патологии (Е.В. Вербицкий, Ростов-на-Дону).

Вопросам лечения расстройств сна посвящены работы по клиническому применению центральных блокаторов гистаминовых рецепторов (Д.И. Бурчаков и соавт., Москва), препаратов мелатонина (А.В. Захаров и Е.В. Хивинцева, Самара) и агонистов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (К.Н. Стрыгин и М.Г. Полуэктов, Москва). Кроме того, в номере обсуждаются аспекты диагностики и хирургической коррекции храпа (А.Ю. Мельников и А.А. Мессерле, Москва) и обструктивно-го апноэ сна (А.И. Крюков и соавт., Москва). Впервые осуществлен русскоязычный обзор исследований редкого феномена, встречающегося во время сна, – кататрени (М.Г. Полуэктов и соавт., Москва). Биографическая статья В.М. Ковальсона (Москва) рассказывает о жизни и научных достижениях выдающегося исследователя сна Мишеля Жуве. *



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



Что такое нормальный сон с субъективной и объективной точек зрения

Л.С. Коростовцева, к.м.н., М.В. Бочкарев, к.м.н., Ю.В. Свиричев, д.м.н.

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

Для цитирования: Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В. Что такое нормальный сон с субъективной и объективной точек зрения // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-6-14

В обзоре рассматриваются подходы к определению нормального сна, вопросы его субъективной оценки и измерения его параметров объективными методами (например, при помощи полисомнографии или актиграфии). Приведены современные рекомендации Национального фонда сна США по продолжительности сна и другим параметрам его качества в различных возрастных группах. Обсуждаются причины расхождения субъективного восприятия и объективной оценки сна, а также возможности интегральной характеристики сна как перспективного направления персонализированной медицины.

Ключевые слова: сон, качество сна, продолжительность сна, полисомнография, субъективное восприятие, объективная оценка, нарушение восприятия

Введение

В парадигме традиционной официальной медицины при определении нормы господствует принцип бинарности, или бинарной оппозиции (норма – патология), согласно которому факт нормальности или здоровья констатируется при отсутствии или невыявлении патологических отклонений. Однако подобный подход не всегда отвечает современным задачам, среди которых на первый план выходят ориентированность на адаптацию к вызовам и изменениям окружающей среды, выполнение функций отдельно взятого индивидуума в социуме. Это приводит к тому, что

в рамках различных медицинских специальностей все больше внимания уделяется не отдельным нозологиям и патологическим состояниям, а таким понятиям, как «здоровье сердечно-сосудистой системы», «репродуктивное здоровье», «здоровье легких». В этом ряду стоит и термин «здоровье сна», который выходит за пределы общепринятого представления о «нормальном сне».

Термин предложил в 2014 г. D. Buysse [1]. Он определил «здоровье сна» (или здоровье, ассоциированное со сном) как многоуровневый паттерн сна и бодрствования, который характеризуется способностью адаптироваться к индивидуальным,

социальным потребностям и потребностям окружающей среды, ведет к общему физическому и психическому благополучию. Хорошее здоровье сна отличается субъективной удовлетворенностью сном, адекватным временем и продолжительностью сна, высокой эффективностью и значительным уровнем активности в часы бодрствования. Для балльной оценки «здоровья сна» D. Buysse предложил использовать шкалу SATED. Она включает пять основных критериев, по первым буквам которых и была названа: удовлетворенность сном/качество сна (Satisfaction), бодрствование/сонливость (Alertness), время/согласованность во времени (Timing), непрерывность и эффективность (Efficiency), продолжительность (Duration). Кроме того, есть три дополнительных критерия: глубина, регулярность/вариабельность, адаптивность/изменчивость. Для каждой из указанных характеристик получены доказательства связи с различными исходами, такими как смертность, нефатальные сердечно-сосудистые события, артериальная гипертензия, нарушения когнитивных функций, метаболические изменения и др. [1]. Однако корреляции данного показателя с объективно оцененными при полисомнографическом исследовании параметрами



сна выявлено не было, что заставляет пересмотреть традиционное понимание «нормального сна» [2].

Подходы к оценке сна

Если ориентироваться на критерии, используемые в протоколах клинических исследований, то, как правило, под категорию людей с «нормальным сном» (нормально спящих) подпадают:

- лица, у которых не выявляются критерии нарушений сна;
- лица, которые субъективно определяют свой сон как «нормальный»;

- лица, которые ранее не обращались за медицинской помощью с проблемами, связанными со сном;
- лица, которые не принимают препараты для улучшения сна (по рекомендации врача или самостоятельно).

Однако все эти формулировки достаточно формальны и могут не учитывать малосимптомные варианты течения расстройств сна. Условно оценку сна можно проводить на разных уровнях, из которых наиболее распространены и изучены субъективный, поведенческий

и физиологический (табл. 1) [3]. Дальнейшего исследования требуют клеточный, молекулярный и генетический уровни, которые открывают возможности для более индивидуализированного подхода к определению нормальных показателей сна и их коррекции в случае отклонения от референтных значений.

Продолжительность сна как его базовая характеристика

Общая продолжительность сна коррелирует с субъективной оценкой его качества [4], что обусловлено возможностью произвольного

Таблица 1. Уровни и подходы к оценке сна

Уровень	Показатель	Временной параметр	Метод оценки
Субъективный	Характеристики сна и бодрствования (поли/монофазный, время в постели, время отхода ко сну) Хронотип	Особенность (годы, в течение жизни)	Опросники (Pittsburgh Sleep Quality Questionnaire, Auckland Sleep Questionnaire, Global Sleep Assessment Questionnaire, Holland Sleep Disorders Questionnaire, Iowa Sleep Disturbances Inventory, Sleep Disorders Questionnaire, Sleep Symptom Checklist, Sleep-50) Визуальные аналоговые шкалы Интервью Дневник сна
Поведенческий	Цикл сна и бодрствования, хронотип Макроструктура сна (общее время сна, латентность сна)	Привычный (недели, годы)	Актиграфия Поведенческие показатели Дневник сна Лабораторные показатели (гормоны)
Физиологический	Макроструктура сна (общее время сна, соотношение стадий сна, латентность сна, фрагментация сна) Микроструктура сна (ЭЭГ-активации, циклические альтернирующие паттерны) Другие изменения ЭЭГ (К-комплексы, мощность дельта-волн) Качество сна (восприятие качества сна) Сонливость, предрасположенность или готовность ко сну	Текущий (часы, дни) Острый (минуты, часы) Мгновенный (миллисекунды, минуты)	Активность головного мозга (ЭЭГ, магнитоэнцефалография, вызванные потенциалы) Структура сна (полисомнография) Визуализирующие методы (функциональная магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография и др.) Другие (вегетативная нервная система, двигательная активность) Оценка скорости реакции (задание на психомоторную бдительность), другие нейрокогнитивные тесты Множественный тест латентности сна Тест поддержания бодрствования Автосимуляторы Лабораторные показатели (гормоны)
Клеточный (?)	Число клеток Внутриклеточные сигнальные пути	Особенность (годы, в течение жизни) Текущий (часы, дни) Острый (минуты, часы) Мгновенный (миллисекунды, минуты)	Число Т-лимфоцитов и других клеток крови Экспрессия белков
Молекулярный (?)	Маркеры нейропластичности Секреция мелатонина	Особенность (годы, в течение жизни) Текущий (часы, дни) Острый (минуты, часы) Мгновенный (миллисекунды, минуты)	Лабораторные исследования: уровень молекулярных маркеров, гормонов, оценка времени начала секреции мелатонина в темное время суток (слюна, кровь), уровень мелатонина в моче (восьмичасовые интервалы и др.), клиренс метаболитов Магнитно-резонансная спектроскопия Экспрессия белков
Генетический (?)	Гены Clock и др.	Особенность (годы, в течение жизни) Текущий (часы, дни)	Генетические исследования (экспрессия генов, циркулирующие мРНК)



контроля и регулирования данного показателя, но вместе с тем отличается высокой вариабельностью из-за влияния ряда немодифицируемых факторов (например, генетических, возрастных) [5–7]. Несмотря на возникающие сложности, в 2015 г. Национальный фонд сна США опубликовал консенсусный документ по продолжительности сна. В нем прописана рекомендованная длительность сна для разных возрастных групп от младенцев до пожилых людей: новорожденные (0–3 месяца), младенческий возраст (4–11 месяцев), дошкольный (1–2 года), дошкольный (3–5 лет), школьный (6–13 лет), подростковый (14–17 лет), молодой (взрослый) (18–25 лет), зрелый (взрослый) (26–64 года), старший (пожилой) возраст (≥ 65 лет) [8].

Эксперты Американской ассоциации по медицине сна также выпустили согласительный документ [9, 10]. В нем на основании детального анализа имеющихся данных они определили величину оптимальной продолжительности сна взрослого человека (18–60 лет), которая должна составлять не менее семи часов в сутки для достижения «оптимального состояния здоровья». Оценка последнего базировалась на результатах анализа таких показателей, как общее состояние здоровья, состояние («здоровье») сердечно-сосудистой системы, состояние («здоровье») обмена веществ, психическое здоровье, функционирование иммунной системы, межличностное взаимодействие, рак молочной железы, боль, смертность, вероятность дорожно-транспортного происшествия, и их связь с продолжительностью сна. По мнению экспертов, при регулярной продолжительности сна менее семи часов возрастает риск неблагоприятных исходов в отношении всех перечисленных показателей, в то время как влияние длительного сна (более девяти часов) на эти параметры требует дальнейшего изучения. Не исключается приемлемость и польза длительного сна для молодых индивидуумов, лиц, перенесших депривацию сна, и больных людей [11].

Эти регламентирующие документы появились вследствие накопившихся доказательств того, что нарушения и изменение качества и продолжительности сна связаны с неблагоприятным прогнозом, а также опасений, вызванных постепенным уменьшением среднепопуляционной длительности сна и повышением встречаемости различных нарушений сна. Об этом свидетельствуют результаты субъективной оценки на основании опросов, проведенных в США и Европе [12, 13]. В то же время анализ опубликованных за последние 50 лет работ (всего 168 исследований с участием 6052 человек в возрасте 18–88 лет), в которых продолжительность сна оценивалась объективными методами (актиграфией, полисомнографией), позволили S. Youngstedt и соавт. (2016) прийти к выводу, что за это время значимых изменений в объективно оцениваемой продолжительности сна здоровых взрослых людей (во всех возрастных группах) не произошло [14].

Важно понимать и учитывать вариабельность продолжительности сна у одного и того же человека. Например, при обследовании пожилых людей (старше 65 лет) с интервалом в три года продолжительность сна существенно варьировалась. Согласно повторному опросу, только у 45,9% человек продолжительность сна не изменилась, 12,3% коротко спящих перешли в категорию длительно спящих, а 28,1% длительно спящих, напротив, стали коротко спящими, остальные обследуемые заняли промежуточные категории [5]. При этом предикторы перехода из одной категории в другую распределились следующим образом: ожирение и исходно низкое качество сна предопределяли переход в категорию длительно спящих, в то время как артериальная гипертензия и нетрудоспособность (инвалидизация) ассоциировались с сокращением продолжительности сна. Учитывая эти данные, необходимо осторожно подходить к интерпретации однократной оценки продолжительности сна и принимать к сведению все факторы, потенциально влияющие на его длительность.

О возможных неблагоприятных последствиях изменения продолжительности сна и в сторону уменьшения, и в сторону увеличения свидетельствуют результаты крупных исследований и метаанализов [15–17]. Как правило, коротким сном считается сон продолжительностью менее пяти-шести часов, но в ряде исследований используются и другие пороговые значения. Анализ данных актиграфии, выполненный D. Kripke и соавт. (2011), показал, что минимальный риск фатальных исходов отмечается при продолжительности сна 5–6,5 часа и повышается при длительности сна как менее 5 часов, так и более 6,5 часа [16].

В объединенном анализе 153 проспективных когортных исследований ($n = 5\,172\,710$) короткая продолжительность сна ассоциировалась с увеличением риска следующих состояний и заболеваний:

- сахарного диабета (относительный риск (ОР) 1,37, 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,22–1,53, $p < 0,005$) – увеличение риска на 37%;
- ожирения (ОР 1,38, 95% ДИ 1,25–1,53, $p < 0,005$) – увеличение риска на 38%;
- артериальной гипертензии (ОР 1,17, 95% ДИ 1,09–1,26, $p < 0,005$) – увеличение риска на 17%;
- сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,16, 95% ДИ 1,10–1,23, $p < 0,005$) – увеличение риска на 16%;
- ишемической болезни сердца (ОР 1,26, 95% ДИ 1,15–1,37, $p < 0,005$) – увеличение риска на 26% [17].

В то же время можно говорить об U-образной кривой, отражающей зависимость между продолжительностью сна и неблагоприятными исходами. По результатам метаанализа, объединившего 95 исследований ($n = 5\,134\,036$), длинный сон (как правило, более восьми-девяти часов в сутки) ассоциировался с более высокими показателями смертности (ОР 1,39, 95% ДИ 1,31–1,47), развитием сахарного диабета (ОР 1,26, 95% ДИ 1,11–1,43), риском сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,25, 95% ДИ 1,14–1,37), инсуль-



та (ОР 1,46, 95% ДИ 1,26–1,69), ишемической болезни сердца (ОР 1,24, 95% ДИ 1,13–1,37) и ожирения (ОР 1,08, 95% ДИ 1,02–1,15) [15].

Необходимо отметить, что не всегда в исследованиях принимается во внимание дневной сон, который также нужно учитывать при оценке суточной продолжительности сна [5]. В целом мнения в отношении пользы дневного сна разнятся. Существует точка зрения, что дневной сон полезен. В частности, он способствует улучшению функционирования в дневное время (в период активной деятельности), приводя к ускорению реакции, бодрости, уменьшению количества ошибок при выполнении заданий на внимание. Дневной сон способствует снижению выраженности сонливости, усталости и позволяет адаптироваться при сменной работе [18]. Вместе с тем авторы объединенного анализа 19 исследований обращают внимание на вероятное повышение риска общей смертности, ассоциированное с дневным сном. Но данная взаимосвязь может быть обусловлена особенностями дизайна включенных работ и обследуемых популяциями, а потому требует осторожной интерпретации [19]. Национальный фонд сна США допускает не более одного эпизода дневного сна в сутки длительностью до 100 минут (для пожилых людей до 120 минут) [20]. Однако многие вопросы остаются открытыми, в том числе определение идеального времени для дневного сна, индивидуальных факторов, влияющих на эффективность (пользу) дневного сна, механизмов, лежащих в основе эффектов дневного сна, роль различных показателей сна в реализации эффектов, область терапевтического применения и др.

Качество сна – объективная или субъективная характеристика

Такой простой, на первый взгляд, показатель, как качество сна, на самом деле складывается из множества составляющих, а его оценка зависит от подхода к «измерению». Кажется бы, каждый ответит на вопрос «как

вы спали?». Однако на ответ повлияют различные субъективные качественные характеристики сна, включающие его глубину и «безмятежность», ощущение отдыха после сна, а кроме того, количественно устанавливаемые параметры, например продолжительность сна, длительность засыпания, число и продолжительность пробуждений. Именно на подобной субъективной оценке основаны диагностические критерии инсомнии [21]. Однако, несмотря на кажущуюся легкость субъективного определения качества сна, подходы к его количественной оценке вызывают много вопросов. Как было сказано ранее, существует четкая корреляция между субъективной оценкой качества сна и его продолжительностью [4, 22]. В нашем исследовании участникам предлагалось оценить качество сна во время полисомнографии. Те, кто выбрал вариант ответа «хуже, чем дома», считали, что спали мало, в отличие от тех, кто на вопрос о качестве сна ответил «как обычно» и «лучше, чем дома». При объективном измерении длительности сна, по результатам полисомнографии, различий между этими подгруппами не выявлено [22].

В 2017 г. на основании анализа большого пула данных (в финальный анализ вошли 277 статей, в которых применялся объективный метод оценки сна) Национальный фонд сна США сформулировал рекомендации по качеству сна [20]. Одной из важнейших характеристик названа непрерывность сна, которая определяется несколькими параметрами: латентностью, числом пробуждений длительностью более пяти минут, временем (продолжительностью) бодрствования после наступления сна (Wake Time After Sleep Onset – WASO), эффективностью сна (табл. 2) [19]. Еще одна значимая характеристика сна – его структура, в рамках которой оценивается продолжительность (доля от общего времени сна) фазы быстрых движений глаз (Rapid Eye Movement – REM) и медленной фазы (Non-REM), в которой выделяют стадии N1, N2 и N3. Наконец, третья группа показателей опи-

сывает дневной сон – число эпизодов в течение суток, их продолжительность, частоту (в неделю). Для каждого параметра выделены три диапазона значений: приемлемый, неприемлемый, неуточненный (требующий уточнения). Нормативы предложены в девяти возрастных группах, аналогичных представленным в рекомендациях по продолжительности сна [8].

Необходимо отметить, что в рекомендациях учтены не все объективные характеристики сна. Так, в них не включены число/индекс электроэнцефалографических (ЭЭГ) активаций, цикличность/число циклов сна (нормой считается четыре – шесть 90-минутных циклов сна при 6–8-часовом сне) и иные показатели, что заставляет искать другие подходы к оценке качества сна. В частности, F. Mendonca и соавт. (2018, 2019) выделяют не три, а шесть групп признаков (из которых не все общеприняты) [23, 24].

1. Длительность. Включает латентность сна, латентность и длительность стадий N1, N2, N3, REM-фазы, длительность пребывания в постели, общую продолжительность сна, общее время бодрствования, длительность бодрствования после окончательного пробуждения и др.

2. Интенсивность (или мощность) сна. Включает долю стадий N1, N2, N3, REM (%), соотношение REM/Non-REM (%), индекс смены стадий сна, соотношение стадий глубокого (N3) и поверхностного (N1, N2) сна и др.

3. Непрерывность, которая характеризует степень фрагментации сна. Включает количество/индекс ЭЭГ-активаций, количество/индекс пробуждений, эффективность глубокого сна, количество/частоту смены стадий сна, частоту перехода от глубокого (N3) сна к стадиям N1, N2, эффективность сна, WASO.

4. Стабильность, которая характеризует события, нарушающие сон. Включает параметры циклических альтернирующих паттернов (доли (%) и индексы трех типов этих паттернов – A1, A2, A3, их длительность, индекс, частоту, число циклов и общее время), долю

Неврология



Таблица 2. Нормативы качества сна, предложенные Национальным фондом сна США (2017)

Индикатор	Показатель	Установленная норма	Референтные значения для лиц старше 65 лет (рекомендовано/допустимо)	Не норма
Непрерывность	Латентность сна, мин	≤ 15	≤ 30/31–60	45–60 (> 60 для лиц старше 65 лет)
	Пробуждения > 5 мин, число за ночь	0–1 (до 2)	0–2/до 3	≥ 4
	WASO, мин	≤ 20	≤ 30/31–60 и более	≥ 41 (≥ 51 для подростков) Для пожилых не определено
	Эффективность сна, %	≥ 85	≥ 85	≤ 74 (≤ 65 в молодом возрасте)
Структура сна	REM-сон, %	21–30 в молодом возрасте ≥ 41 для новорожденных Для других возрастных групп не определено	–/≤ 40	≥ 41 для взрослых
	N1 стадия сна, %	≤ 5 (от школьного до зрелого возраста)	–/≤ 20–25	≥ 20 (кроме пожилого возраста)
	N2 стадия сна, %	Не определено	–/≤ 61–80	≥ 81
	N3 стадия сна, %	20–25 (для школьного возраста) 16–20 (для зрелого возраста) Для других возрастных групп не определено	–/считается допустимым любое значение	≤ 5
Дневной сон	Число эпизодов за 24 часа	0 (до 1 для подростков)	–/0–3	≥ 4
	Длительность, мин	≤ 20 (для подростков) Для других возрастных групп не определено	≤ 100	> 100 (> 120)
	Число дней в неделю	0	Не определено	– (≥ 3)

ЭЭГ-активаций, спектральные характеристики ЭЭГ (альфа, бета, дельта, сигма, тета), количество и индекс периодических движений нижних конечностей.

5. Частота, которая отражает циклы сна и периодичность возникновения стадий сна. Включает число периодов стадий N1, N2, N3, число циклов REM-сна.

6. Эпизодичность (периодичность) сна, которая описывает моно/полифазность сна. Включает количество, длительность и частоту эпизодов дневного сна.

Однако даже эта расширенная классификация не учитывает всех возможных параметров, которые вносят вклад в общее качество сна. Так, согласно данным экспериментальных и клинических исследований, для качества сна важна не только макроструктура, но и микроструктура сна, которая включает показатели отдельных элементов, например веретен сна, К-комплексов, быстрых движений глаз (их плотность, амплитуду, интенсивность), а также спектральные характеристики сна с учетом топографии [25]. Как уже упоминалось ранее, оценка показателей сна и их норма-

тивных величин осложняется высокой вариабельностью и между отдельными индивидуумами, и у каждого обследуемого от ночи к ночи (индивидуальная вариабельность) [7]. Один из наиболее существенных факторов, обуславливающих вариативность референтных значений параметров сна, – возраст (рисунок). В различные возрастные периоды меняется не только общая продолжительность сна (от приемлемых 11–19 часов у новорожденных до пяти – девяти часов у лиц старше 65 лет), но и характеристики макро- и микроструктуры сна. Чем старше человек, тем меньше общая продолжительность сна и длительность глубокого сна (дельта-сна) [8]. У пожилых людей снижается эффективность сна (хотя Национальный фонд сна США предложил одинаковые нормативы для всех возрастов – установленная норма ≥ 85% и допустимые значения – 75–84%), увеличиваются латентность сна (особенно у женщин), длительность поверхностного сна, число пробуждений и WASO (допустимо до 30 минут и более по сравнению

с 10–20 минутами в детском и молодом возрасте) [20]. У пожилых людей преимущественно выражена фрагментация сна за счет большего числа ЭЭГ-активаций (16 ± 8,2 в час сна в возрасте 37–54 года до 21 ± 11,6 в час сна в возрасте старше 70 лет [25]), а полифазный сон рассматривается как норма. Существенно отличаются и спектральные характеристики. Так, с возрастом уменьшаются представленность, амплитуда и длительность веретен сна, представленность К-комплексов, увеличивается высокочастотная составляющая (спектр тета- и бета-активности), особенно во время REM-сна (нельзя исключить и действие лекарственных препаратов, которые чаще принимают пожилые люди), снижается дельта-активность [4, 25]. Важно отметить, что по прогностической ценности в отношении фатальных исходов у пациентов пожилого возраста на первый план выходят показатели сна, характеризующие его ритмичность и непрерывность (WASO) (исследование MrOS, n = 5994), определяемые по результатам актиграфии [26].



Гендерные различия, в отличие от возрастных, не столь значимы, а с возрастом (в особенности в постменопаузальном периоде у женщин) практически нивелируются [27].

Другие показатели сна

Говоря о нормальном здоровом сне, нельзя не упомянуть и нормативы показателей, касающиеся времени отхода ко сну и пробуждения, дыхания во время сна и двигательной активности. Традиционно в заключении полисомнографического исследования выделяются количество и индекс апноэ – гипопноэ с подтипами (обструктивное, центральное, смешанное апноэ сна), количество и индексы движений нижних конечностей и периодических движений нижних конечностей. Согласно классификации, предложенной F. Mendonca и соавт. (2018, 2019), эти параметры можно отнести в группу событий, нарушающих сон и характеризующих стабильность сна [23, 24].

Время (тайминг) сна

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют нормативы времени отхода ко сну и пробуждения, значительные различия по этим показателям у разных людей описываются как хронотипы. Несоответствие времени засыпания внутренним биологическим ритмам, нестабильный режим сна и бодрствования, в том числе с наверстыванием в выходные дни нарастающего в будние дни недосыпания, приводит к последствиям для здоровья в виде кардиометаболических нарушений и сонливости [28]. Согласно Международной классификации расстройств сна, основным критерием диагноза циркадианных нарушений сна в виде задержки или опережения цикла «сон – бодрствование» признано несоответствие желаемого и действительно времени засыпания. При этом легкая степень определяется как несоответствие более чем на два часа, средняя – на три часа, тяжелая – свыше четырех часов [21].



Факторы, влияющие на вариабельность показателей сна

Дыхание во сне

Индекс апноэ – гипопноэ (норма для взрослых < 5 эпизодов в час сна) используется повсеместно для диагностики дыхательных расстройств и классификации их по степени тяжести. Однако в последние годы широко обсуждается вопрос о том, что применение только этого показателя для характеристики выраженности нарушений дыхания во время сна недостаточно и необходимо разработать новые параметры и установить их нормативные величины [29–33].

В настоящее время формируется концепция о комплексном подходе к оценке нарушений дыхания во время сна, выделении различных фенотипов на основании клинико-инструментальных данных, а в будущем, возможно, и использовании лабораторных показателей. В частности, группа авторов из Исландии, применив кластерный анализ с включением 23 показателей (характеристика симптомов, выраженность дневной сонливости, сопутствующие заболевания, общее состояние здоровья и др.), выделила три фенотипа.

Они различаются по клиническим симптомам нарушений дыхания во время сна, приверженности к терапии и ответу на лечение неинвазивной вентиляцией легких [34, 35]. Сопоставимые результаты получены и при анализе данных большой когорты пациентов с обструктивным апноэ сна в исследовании ESADA (6555 пациентов из 17 европейских стран) [36]. Все это привело к тому, что рабочая группа по нарушениям дыхания во время сна Европейского общества по изучению сна в 2018 г. опубликовала заключение. В нем эксперты отметили, что существующие критерии диагностики обструктивного апноэ сна требуют пересмотра в отношении как используемых в настоящее время пороговых величин, так и применяемых оценочных показателей, а тактика лечения должна определяться с учетом установленного фенотипа и других показателей, помимо индекса апноэ – гипопноэ [37].

Двигательная активность

Существующие подходы к оценке двигательной активности (ампли-



туды, кратности, частоты) и нормативы разработаны с целью верификации или исключения периодических движений нижних конечностей. Согласно критериям диагностики, индекс периодических движений нижних конечностей признается патологическим, если превышает 15 эпизодов в час (причем в асимптомных случаях эти нарушения могут абсолютно не осознаваться пациентом). Синдром периодических движений нижних конечностей предполагает субъективную симптоматику (нарушения сна, избыточную дневную сонливость и др.) [38].

В настоящее время Международная рабочая группа по синдрому беспокойных ног проводит серьезную работу по пересмотру существующих подходов к анализу, количественному подсчету и классификации движений нижних конечностей, в том числе ассоциированных с нарушениями дыхания [39]. Вероятно, в скором будущем будет предложен иной, более комплексный подход к диагностике и дифференциации типов патологических движений нижних конечностей. Но пока при количестве периодических движений нижних конечностей ≤ 15 в час сна (по данным полисомнографического исследования) результат можно считать нормальным.

В отношении иных нарушений, связанных с двигательной активностью (например, сомнамбулизм) или изменением других физиологических параметров (например, тонус жевательной мускулатуры, бруксизм), четкие количественные критерии не разработаны. В случае бруксизма специалисты в проекте консенсусного документа обращают внимание на важность следующих моментов: опрос пациента и его родственников, определение не только числа эпизодов скрежетания зубами, но и таких характеристик, как мощность, пиковая амплитуда, длительность интервалов между эпизодами, а кроме того, общего тонуса жевательной мускулатуры (по сравнению с ис-

ходным), по данным электромиографии, и длительное/повторное мониторирование последнего [40].

Соотношение субъективного ощущения качества сна и объективных показателей

Ряд исследований свидетельствует о корреляции между субъективной и объективной оценками качества сна. Так, T. Åkerstedt и соавт. (2019), проанализировав данные субъективной оценки и полисомнографии в выборке женщин ($n = 400$) из исследования Sleep and Health in Women, пришли к выводу, что объективно измеренная общая продолжительность сна – сильный предиктор субъективно оцененного качества сна. Это позволило им выдвинуть постулат «короткий сон – плохой сон» [4]. Однако зачастую наблюдается несоответствие (несоответствие) субъективного восприятия и объективно измеренных показателей, что может быть обусловлено целым рядом факторов [41, 42]:

- особенностями объективных и субъективных методов исследования, условиями проведения обследования;
- неправильными расчетами (например, длительности сна при субъективной оценке);
- психологическими факторами, включая черты личности (невротический, ипохондрический тип, истероидный и др.), настроение (и его изменения);
- физиологическими особенностями (в том числе показателями макро- и микроструктуры сна, активацией центральной нервной системы, особенностями вегетативной регуляции);
- сопутствующими заболеваниями и приемом лекарственных препаратов.

С точки зрения количественной объективной оценки физиологические характеристики имеют немаловажное значение, поскольку могут влиять на субъективное восприятие начала сна (латентности сна) не только при отходе ко сну, но и после ночных пробуждений, а также на общую длительность и глубину сна.

Считается, что состояние гиперактивации (что типично для инсомнии), в том числе более выраженная реакция на стимулы при исследовании вызванных потенциалов, дисбаланс вегетативной нервной системы (гиперсимпатикотония, снижение активности парасимпатической нервной системы) приводят к более низкой субъективной оценке качества сна. Более высокий показатель WASO и большая доля N1 фазы в первый цикл сна ассоциируются с субъективным восприятием более длительной латентности сна [43, 44].

В то же время A. Saline и соавт. (2016) указывают на то, что фрагментация сна при засыпании или во время первого цикла сна не связана с изменением субъективного восприятия латентности ко сну [45]. Они также не выявили корреляции между субъективным восприятием длительности сна и представленностью различных стадий сна, его эффективностью. Отрицательный результат может объясняться ретроспективным характером исследования, особенностями обследуемой группы (преимущественно пациенты с нарушениями дыхания во время сна, в меньшей степени больные инсомнией, возможный прием психотропных препаратов в день проведения полисомнографии), подходом к анализу субъективной латентности сна и др.

Среди спектральных характеристик в качестве вероятных предикторов субъективного восприятия сна (латентности сна, общей продолжительности сна) обсуждаются бета-активность, присутствие K-комплексов в сочетании с веретенами сна в период засыпания и первые десять минут после наступления сна (чем выше бета-активность, тем дольше латентность сна) [44], соотношение дельта- и бета-активности в N2 фазу сна (во время первого цикла сна), эпизоды альфа-активности во время глубокого сна, циклических альтернирующих паттернов (особенно в N2 фазе сна). Однако в отношении этих взаимосвязей



результаты исследований противоречивы и признаются не всеми авторами [43, 46].

Заключение

Многообразии показателей, характеризующих сон, подходов к их оценке, несоответствие субъективных и объективных оценок требуют разработки нового интегрального подхода, который, с одной стороны, охватывал бы все ключевые параметры, а с другой, был бы удобен для применения. Вероятно, подходы могут отличаться в зависимости от области

использования (рутинная клиническая практика, клинические исследования, научные или научно-экспериментальные условия и др.).

Результаты исследования MrOS подтверждают, что одновременный анализ множества характеристик сна (субъективных и объективных) повышает мощность выводов о прогнозе в отношении неблагоприятных (фатальных) исходов [26].

Учитывая быстрое развитие современных технологий, возможности обработки большого объема

данных, можно предположить, что именно комплексный подход, позволяющий анализировать сразу большое количество субъективных, клинических, лабораторных, инструментальных показателей, обеспечит персонализированную направленность сомнологии. Тогда реализуется шанс определения индивидуальных норм исходя из личностных характеристик каждого конкретного человека, особенностей образа жизни, социальной занятости и прочих параметров, а также коррекции выявляемых отклонений. *

Литература

1. Buysse D.J. Sleep health: can we define it? Does it matter? // *Sleep*. 2014. Vol. 37. № 1. P. 9–17.
2. Allen S.F., Elder G.J., Longstaff L.F. et al. Exploration of potential objective and subjective daily indicators of sleep health in normal sleepers // *Nat. Sci. Sleep*. 2018. Vol. 10. P. 303–312.
3. Kryger M., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Amsterdam: Elsevier, 2017.
4. Åkerstedt T., Schwarzkopf J., Gruber G. et al. Short sleep – poor sleep? A polysomnographic study in a large population-based sample of women // *J. Sleep Res.* 2019. Vol. 28. № 4. ID e12812.
5. Chen H.C., Chou P. Predictors of change in self-reported sleep duration in community-dwelling older adults: the Shih-Pai Sleep Study, Taiwan // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. ID 4729.
6. Hall M.H., Matthews K.A., Kravitz H.M. et al. Race and financial strain are independent correlates of sleep in midlife women: The SWAN Sleep Study // *Sleep*. 2009. Vol. 32. № 1. P. 73–82.
7. Buysse D.J., Cheng Y., Germain A. et al. Night-to-night sleep variability in older adults with and without chronic insomnia // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 56–64.
8. Hirshkowitz M., Whitton K., Albert S.M. et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary // *Sleep Health*. 2015. Vol. 1. № 1. P. 40–43.
9. Watson N.F., Badr M.S., Belenky G. et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society // *Sleep*. 2015. Vol. 38. № 6. P. 843–844.
10. Watson N.F., Badr M.S., Belenky G. et al. Joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society // *Sleep*. 2015. Vol. 38. № 8. P. 1161–1183.
11. 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.
12. Krueger P.M., Friedman E.M. Sleep duration in the united states: a cross-sectional population-based study // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 169. № 9. P. 1052–1063.
13. Calem M., Bisla J., Begum A. et al. Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys // *Sleep*. 2012. Vol. 35. № 3. P. 377–384.
14. Youngstedt S.D., Goff E.E., Reynolds A.M. et al. Has adult sleep duration declined over the last 50+ years? // *Sleep Med. Rev.* 2016. Vol. 28. P. 69–85.
15. Jike M., Itani O., Watanabe N. et al. Long sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Sleep Med. Rev.* 2018. Vol. 39. P. 25–36.
16. Kripke D.F., Langer R.D., Elliott J.A. et al. Mortality related to actigraphic long and short sleep // *Sleep Med.* 2011. Vol. 12. № 1. P. 28–33.
17. Itani O., Jike M., Watanabe N., Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 246–256.
18. Milner C.E., Cote K.A. Benefits of napping in healthy adults: impact of nap length, time of day, age, and experience with napping // *J. Sleep Res.* 2009. Vol. 18. № 2. P. 272–281.
19. Zhong G., Wang Y., Tao T.H. et al. Daytime napping and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 7. P. 811–819.
20. Ohayon M., Wickwire E.M., Hirshkowitz M. et al. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report // *Sleep Health*. 2017. Vol. 3. № 1. P. 6–19.
21. International classification of sleep disorders. Third Edition (ICSD-3). Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
22. Горцева А.Ю., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В. и др. Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 4-2. С. 34–41.
23. Mendonca F., Mostafa S.S., Morgado-Dias F., Ravelo-Garcia A.G. Sleep quality estimation by cardiopulmonary coupling analysis // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2018. Vol. 26. № 12. P. 2233–2239.

Неврология



24. *Mendonça F, Mostafa S.S., Morgado-Dias F. et al.* A review of approaches for sleep quality analysis // *IEEE Access*. 2019. Vol. 7. P. 24527–24546.
25. *Schwarz J.F.A., Åkerstedt T., Lindberg E. et al.* Age affects sleep microstructure more than sleep macrostructure // *J. Sleep Res.* 2017. Vol. 26. № 3. P. 277–287.
26. *Wallace M.L., Stone K., Smagula S.F. et al.* Which sleep health characteristics predict all-cause mortality in older men? An application of flexible multivariable approaches // *Sleep*. 2018. Vol. 41. № 1. ID zsx189.
27. *Campbell I.G., Bromberger J.T., Buysse D.J. et al.* Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep // *Sleep*. 2011. Vol. 34. № 11. P. 1561–1568.
28. *Thosar S.S., Butler M.P., Shea S.A.* Role of the circadian system in cardiovascular disease // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128. № 6. P. 2157–2167.
29. *Peña-Zarza J.A., De la Peña M., Yañez A. et al.* Glycated hemoglobin and sleep apnea syndrome in children: beyond the apnea-hypopnea index // *Sleep Breath.* 2018. Vol. 22. № 1. P. 205–210.
30. *Kendzierska T., Leung R.S.* Going beyond the apnea-hypopnea index ultrasound diagnosis of ventilator-associated pneumonia a not-so-easy issue // *Chest*. 2016. Vol. 149. № 5. P. 1349–1350.
31. *O'Driscoll D.M., Landry S.A., Pham J. et al.* The physiological phenotype of obstructive sleep apnea differs between Caucasian and Chinese patients // *Sleep*. 2019. Vol. 42. № 11. ID zsz186.
32. *Punjabi N.M.* COUNTERPOINT: is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? No // *Chest*. 2016. Vol. 149. № 1. P. 16–19.
33. *Rapoport D.M.* POINT: is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? Yes // *Chest*. 2016. Vol. 149. № 1. P. 14–16.
34. *Ye L., Pien G.W., Ratcliffe S.J. et al.* The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 44. № 6. P. 1600–1607.
35. *Pien G.W., Ye L., Keenan B.T. et al.* Changing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic sleep apnea cohort // *Sleep*. 2018. Vol. 41. № 3. ID zsx201.
36. *Saareanta T., Hedner J., Bonsignore M.R. et al.* Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. № 10. ID e0163439.
37. *Randerath W., Bassetti C.L., Bonsignore M.R. et al.* Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 52. № 3. ID 1702616.
38. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Version 2.0. USA, 2013.*
39. *Ferri R., Fulda S.* Quantifying leg movement activity during sleep // *Sleep Med. Clinics*. 2016. Vol. 11. № 4. P. 413–420.
40. *Lobbezoo E., Ahlberg J., Raphael K.G. et al.* International consensus on the assessment of bruxism: report of a work in progress // *J. Oral Rehabil.* 2018. Vol. 45. № 11. P. 837–844.
41. *Matthews K.A., Patel S.R., Pantescio E.J. et al.* Similarities and differences in estimates of sleep duration by polysomnography, actigraphy, diary, and self-reported habitual sleep in a community sample // *Sleep Health*. 2018. Vol. 4. № 1. P. 96–103.
42. *Herbert V., Pratt D., Emsley R., Kyle S.D.* Predictors of nightly subjective-objective sleep discrepancy in poor sleepers over a seven-day period // *Brain Sci.* 2017. Vol. 7. № 3. ID E29.
43. *Hermans L.W.A., Leufkens T.R., van Gilst M.M. et al.* Sleep EEG characteristics associated with sleep onset misperception // *Sleep Med.* 2019. Vol. 57. P. 70–79.
44. *Maes J., Verbraecken J., Willemen M. et al.* Sleep misperception, EEG characteristics and autonomic nervous system activity in primary insomnia: a retrospective study on polysomnographic data // *Int. J. Psychophysiol.* 2014. Vol. 91. № 3. P. 163–171.
45. *Saline A., Goparaju B., Bianchi M.T.* Sleep fragmentation does not explain misperception of latency or total sleep time // *J. Clin. Sleep Med.* 2016. Vol. 12. № 9. P. 1245–1255.
46. *Normand M.P., St-Hilaire P., Bastien C.H.* Sleep spindles characteristics in insomnia sufferers and their relationship with sleep misperception // *Neural. Plasticity*. 2016. Vol. 2016. ID 6413473.

Healthy Sleep: Subjective vs. Objective Measures

L.S. Korostovtseva, PhD, M.V. Bochkarev, PhD, Yu.V. Sviryaev, MD, PhD

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg

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

The paper reviews the approaches to measure healthy sleep. Subjective and objective (e.g. polysomnography, actigraphy) approaches to assess sleep quality and duration are considered. The novel recommendations by the National Sleep Foundation on sleep duration/time and sleep quality in different age groups are presented. Subjective and objective assessments, their discrepancies and the underlying causes are discussed. The review also considers the opportunities of the integral sleep assessment in personalized medicine.

Key words: *sleep, sleep quality, sleep duration, polysomnography, subjective assessment, objective assessment, misperception*

XVI

www.veinconference.paininfo.ru

Вейновские Чтения

16-я ежегодная конференция,
посвященная памяти
академика А.М. Вейна

27–29 февраля
2020

Реклама

Получить подробную
информацию и зарегистрироваться
на конференцию вы сможете на сайте
www.veinconference.paininfo.ru

Место проведения конференции:
Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Коллекшн, Москва»
(Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1).





Институт
высшей нервной
деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии
наук, Москва

Федеральный
исследовательский
центр
фундаментальной
и трансляционной
медицины,
Новосибирск

Моделирование процесса регуляции времени сна по будням и выходным: опровержение мифов, связанных с социальным десинхронозом

А.А. Путилов, д.б.н.

Адрес для переписки: Аркадий Александрович Путилов, putilov@ngs.ru

Для цитирования: Путилов А.А. Моделирование процесса регуляции времени сна по будням и выходным: опровержение мифов, связанных с социальным десинхронозом // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 16–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-16-24

Актуальность. Люди верят, что, проспав подольше в выходные, они смогут компенсировать долг сна, накопившийся в предыдущие дни. Подобного рода убеждения до сих пор не были протестированы с помощью модели регуляции цикла «сон – бодрствование», что послужило поводом для проведения данного исследования и опровержения этого и других допущений, бытующих вокруг явления социального десинхроноза (рассогласования между часами работы или учебы и индивидуально предпочитаемым временем сна, которое зависит от внутренних биологических часов организма и контролируется 24-часовым режимом освещения, а не какими-либо социальными сигналами времени, включая время работы или учебы).

Материал и методы. Для симуляции времени сна в будни и выходные были использованы 190 выборок из литературы (средний возраст испытуемых варьировался от полугода до 60 лет). Применялась классическая двухпроцессная модель регуляции сна и бодрствования, предложенная S. Daan и соавт. в 1984 г., в модификации автора 1995 г. Кроме того, для подтверждения некоторых из результатов первых 190 выборок использовались данные 117 дополнительных выборок из публикаций последних двух лет.

Результаты. Анализ эмпирических данных и их симуляция не поддержали ни одно из представлений, бытующих вокруг явления социального десинхроноза, в частности, что ранние пробуждения по будням приводят к аккумуляции долга сна и сон, потерянный из-за ранних пробуждений в эти дни, можно хотя бы частично компенсировать, отоспавшись в выходные. Подтверждена ошибочность мнения, что время начала и окончания сна в выходные дни можно использовать для идентификации «сов» и «жаворонков» и социальный десинхроноз наиболее выражен у «сов». Признано неверным допущение, что биологические часы начинают запаздывать в подростковом возрасте (что следует из запаздывания времени сна в выходные), но затем начинают снова спешить по мере дальнейшего взросления и старения. Наконец, опровергнуто мнение, что в течение недели биологические часы остаются синфазными 24-часовому режиму естественного освещения и только фаза цикла «сон – бодрствование» сдвигается вперед-назад.

Выводы. Очевидно, что представления о хронобиологических механизмах, лежащих в основе явления социального десинхроноза, нуждаются в основательном пересмотре.

Ключевые слова: регуляция цикла «сон – бодрствование», двухпроцессная модель, утренне-вечернее предпочтение, время сна, длительность ночного сна, долг сна, депривация сна, моделирование



Введение

Когда на протяжении рабочей или учебной недели приходится вставать пораньше, то ночной сон становится короче желаемого. В конце такой недели хочется компенсировать (хотя бы частично) потерянный сон, поспать подольше в выходные и благодаря некоторому «пересыпу» вернуться в нормальное состояние. Действительно, если удается поспать подольше в ночь с пятницы на субботу и/или с субботы на воскресенье, человек чувствует себя намного лучше, чем в будни. В чем ошибочность подобного рассуждения? В допущении того, что утраченный сон можно вернуть хотя бы частично.

Поразительно, что эта мысль, вполне естественно возникающая на бытовом уровне, нашла воплощение в научной литературе под названием социального десинхроноза (social jet lag). Правда, это произошло сравнительно недавно (в 2006 г.) и, что уже само по себе подозрительно, намного позднее оформившейся в начале 1960-х гг. хронобиологии в качестве отдельной научной области, которая исследует биологические ритмы, то есть уже после научной фиксации всех основных изучаемых в ее рамках феноменов. К ним, в частности, относится явление собственно десинхроноза (jet lag), под которым понимается временное рассогласование фаз циркадианных (околосуточных) ритмов организма в процессе их вынужденного сдвига вслед за сдвигом фазы внешнего 24-часового синхронизирующего воздействия. Концепцию социального десинхроноза предложили М. Wittmann и соавт., которые определили его как специфическую (добавлю – видимо, ранее никому не известную) форму десинхроноза в результате рассогласования между временем работы/учебы и предпочитаемым временем сна и бодрствования. Последнее зависит от внутренних биологических часов, которые в свою очередь контролируются 24-часовым режимом освещения, а не какими-либо социальными сигналами времени, включая часы работы/учебы [1].

Исходя из такого определения, авторы пришли к выводу, что социальный десинхроноз наиболее выражен у позднего хронотипа (типа суточного ритма), то есть у «сов» [1]. Они вынуждены приспосабливать временные привычки к социальным требованиям. Иначе говоря, «совам» приходится вставать рано и они просто не способны сдвинуть на более раннее время начало своего сна, за которое отвечают внутренние часы, в свою очередь контролируемые 24-часовым режимом освещения. Таким образом, другая идея авторов состоит в том, что «совы» вынуждены отсыпаться на выходных дольше, чем «жаворонки» [1]. Соответственно они в большей степени страдают от социального десинхроноза, то есть от фазового рассогласования между временем сна и фазой собственных биологических часов. И, если верить авторам статьи, «совы» компенсируют в выходные недельный долг сна, который у них выше, чем у «жаворонков» [1].

Т. Roenneberg и соавт. утверждают, что хронотип – специфическое для индивидуума отношение между фазой внутренних часов, индикаторами которой являются фазы циркадианных ритмов температуры тела и мелатонина, и внешним синхронизатором, например временем восхода и захода солнца [2]. По их мнению, с учетом этого отношения дети обычно имеют ранний хронотип, но, постепенно сдвигая время сна и достигая максимума в возрасте около 20 лет, переходят к позднему хронотипу, затем по мере дальнейшего взросления нередко возвращаясь к раннему хронотипу [3]. При этом заметим, речь идет уже о фазе сна, тогда как маркеры фазы биологических часов (циркадианные ритмы температуры тела и мелатонина) в этих работах, основанных на опроснике, не измерялись [3]. Хронобиология – фундаментальная и, можно даже сказать, точная наука, поскольку в основе всех ее теоретических представлений лежит математическая теория колебаний.

Следовательно, объяснить какое-либо изучаемое хронобиологами явление можно только путем его описания и количественного предсказания в терминах этой теории. Например, можно предсказать временное поведение организма (в частности, время сна в будни и выходные) путем количественной симуляции с помощью математической модели регулятора конкретного циркадианного ритма (в данном случае цикла «сон – бодрствование»). Удивительно, но никто за более чем десяток лет не попытался применить такой традиционно-хронобиологический подход к тестированию явления социального десинхроноза. Поэтому в двух предыдущих статьях [4, 5] мы с коллегами использовали предложенную мной ранее модель регуляции цикла «сон – бодрствование» [6] для количественной симуляции различий по времени сна между разными хронотипами [5] и возрастами [4]. В качестве эмпирических данных были взяты опубликованные в литературе сведения о времени отхода ко сну и подъема по будням и в выходные дни для 190 выборов (всего четыре показателя). Еще 117 выборов дополнительно собраны из новых работ 2018 и 2019 гг. и использованы для подтверждения результатов, полученных ранее [4, 5].

Цель исследования

Проверить правдоподобие восьми допущений, вытекающих из концепции социального десинхроноза.

1. Ранние пробуждения по будням приводят к аккумуляции долга сна.
2. Сон, потерянный в будние дни из-за ранних пробуждений, можно хотя бы частично компенсировать, отоспавшись в выходные дни.
3. В целом время начала и окончания сна в выходные дни можно использовать для идентификации «сов» и «жаворонков».
4. Социальный десинхроноз наиболее выражен у «сов».
5. Биологические часы (фаза внутреннего синхронизатора циркадианных ритмов организма)

Неврология



Таблица 1. Список и значения параметров в модели ритмостата¹

Параметр	Исходные данные ²	Размах данных ³
<i>Циркадианная модуляция синусоидальной функцией (2)</i>		
A (циркадианная амплитуда), относительная SWA	0,50	0,50–0,50
φ_0 (исходная циркадианная фаза), радиан	4,13	3,66–3,66
τ (синхронизированный циркадианный период), ч	24,00	24,00–24,00
k (удвоение модуляции для циркадианного члена (2))	2,00	2,00–2,00
<i>Фазы обратно-экспоненциального подъема и экспоненциального спада (1а, 1б)</i>		
SWA1 (нижняя асимптота), относительная SWA	0,70	0,70–0,70
SWAb (максимальный спад), относительная SWA	0,75	0,755–0,765
SWAd (максимальный подъем), относительная SWA	2,50	2,75–3,25
SWAu (верхняя асимптота), относительная SWA	4,50	5,00–6,00
Td (постоянная времени спада), ч	1,95	2,36–2,61
Tb (постоянная времени подъема), ч	27,04	18,39–27,81
<i>Начальное время фаз подъема (1а) и спада (1б)</i>		
t2 (отход ко сну в свободные дни), время суток	23,00	20,84–25,40
t1 (подъем в свободные дни), время суток	7,00	7,79–9,64
t1 (подъем в рабочие/учебные дни), время суток	–	6,70–7,70

¹ Параметры модели (1), использованной для симуляции времени сна (см. рис. 1). Отход ко сну в рабочие/учебные дни $t2(t2)$ определяется остальными параметрами.

² Исходные параметры ритмостата получены путем симуляции данных о времени сна, инициированного в разное время суток, и по данным о SWA во время сна в разное время суток (средняя SWA во время контрольного эпизода ночного сна принята за единицу) [6].

³ Границы изменения параметров при симуляции времени сна для отдельных возрастных групп (в сумме 190 выборов) [4].

начинают запаздывать в подростковом возрасте (что следует из запаздывания времени сна в выходные).

6. В дальнейшем биологические часы начинают снова спешить по мере взросления и старения.

7. В течение недели биологические часы остаются синфазными 24-часовому режиму естественного освещения.

8. Только фаза цикла «сон – бодрствование» сдвигается вперед-назад в течение недели.

Материал и методы

Для симуляции циклов «сон – бодрствование» в будни и выходные была использована модель ритмостата [6], вариант классической двухпроцессной модели регуляции сна и бодрствования, предложенной S. Daan и соавт. [7]. Особенность этого варианта заключается в постулировании модулирующего эффекта биологических часов (синусоидальная функция с 24-часовым периодом) [6] на параметры собственно сом-

ностата (чередование обратно-экспоненциальной и экспоненциальной функций, представляющих фазы бодрствования и сна в цикле «сон – бодрствование» соответственно) [7]. Если $t1$ – время отхода ко сну, а $t2$ – время подъема (начальные временные значения), то процесс регуляции сна и бодрствования описывается следующими уравнениями:

$$x(t) = [x_u + c(t)] - \{[x_u + c(t)] - x_s\} \cdot e^{-\frac{t-t_1}{\tau \cdot (1-k \cdot c(t))}} \quad (1a),$$

$$x(t) = [x_s + c(t)] - \{x_d - [x_s + c(t)]\} \cdot e^{-\frac{t-t_2}{\tau \cdot (1-k \cdot c(t))}} \quad (1б),$$

где

$$c(t) = A \cdot \sin\left(2\pi \cdot \frac{t}{\tau} + \varphi_0\right) -$$

периодическая функция с периодом τ , приравненным к 24 часам [6]. В таблице 1 перечислены исходные параметры, полученные при симулировании времени сна, инициированного на разных фазах циркадианного ритма, и уровня медленноволновой активности (Slow-Wave Activity – SWA) в экспериментах со сном, следующим за различными интервалами предшествующего ему бодрствования (более детально это рассматривается в работе А.А. Putilov 1995 г. [6]). Симуляции позволили

Таблица 2. Разница между эмпирическими и симулированными значениями для двух хронотипов¹

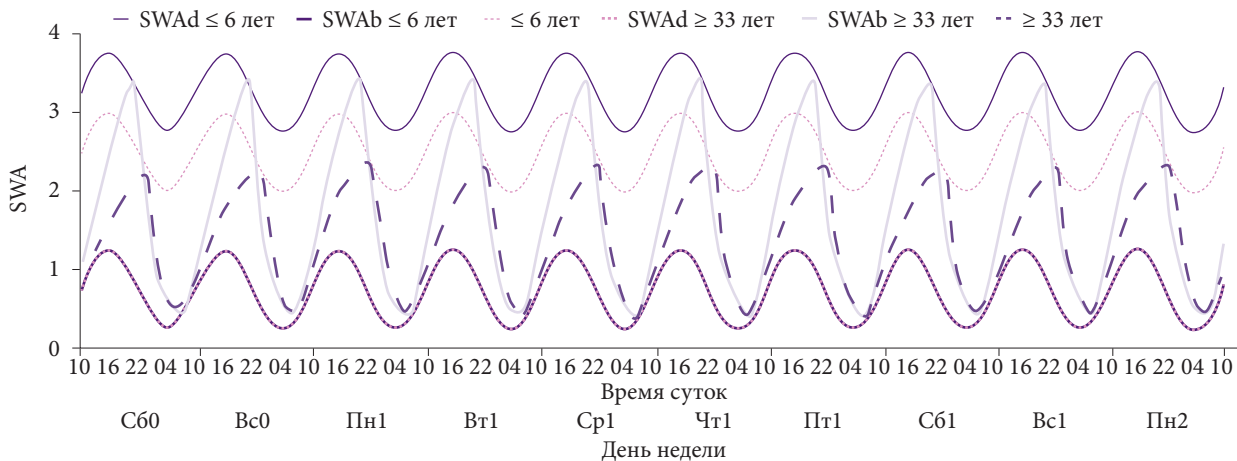
Время		Возраст		Хронотип	
		до 33 лет	от 33 лет и старше	«жаворонок»	«сова»
Отход ко сну	будни	-0,02	-0,01	-0,02	0,12
	выходные	0,06	0,05	0,06	0,08
	сдвиг	-0,08	-0,06	-0,08	0,03
Подъем	будни	0,02	0,03	0,04	0,01
	выходные	0,31	0,21	0,00	0,47
	сдвиг	-0,29	-0,18	0,05	-0,46
В постели	будни	0,04	0,03	0,06	-0,11
	выходные	0,25	0,15	-0,07	0,39
	сдвиг	-0,21	-0,12	0,13	-0,50

¹ Среднее значение по хронотипам получено путем усреднения данных по выборкам «жаворонок» и «сова» (14 выборка со средним возрастом до 33 лет и шесть выборка со средним возрастом от 33 лет и старше).

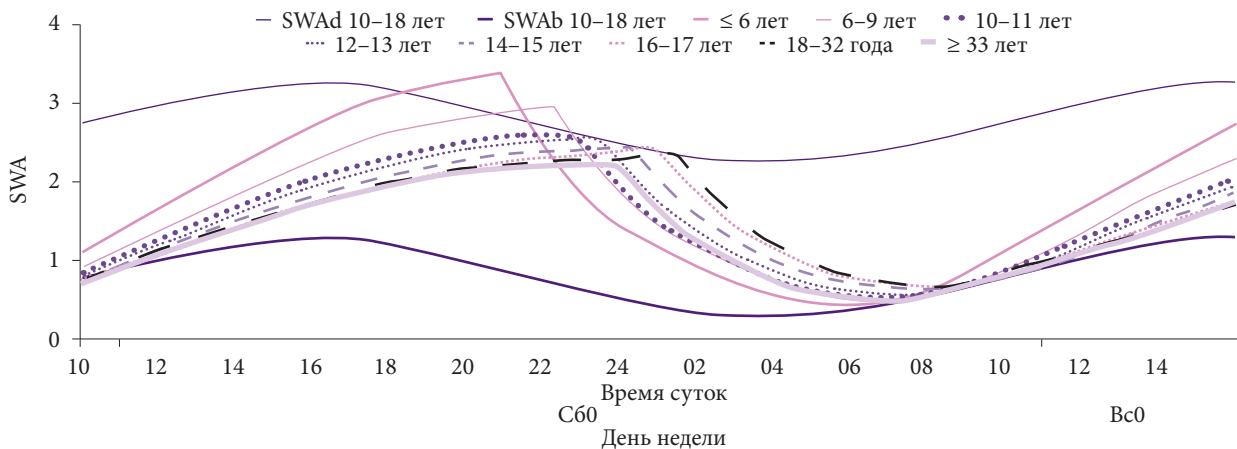


Неврология

А 10 циклов «сон – бодрствование» для двух возрастных групп: до 6 лет включительно и от 33 лет и старше



Б Онтогенез цикла «сон – бодрствование»



В Цикл для трех дней недели

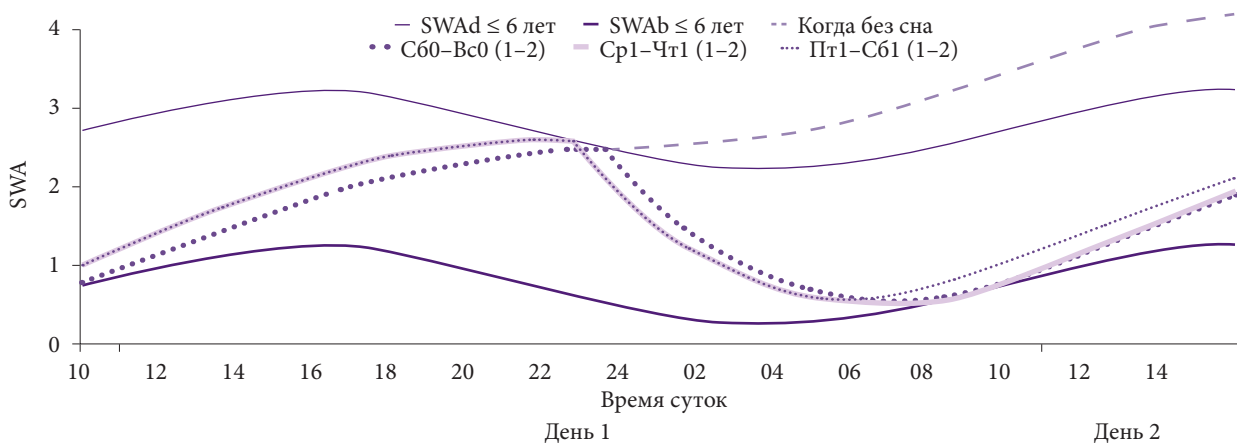


Рис. 1. Примеры симуляции циклов сна и бодрствования (названия и значения параметров модели содержатся в табл. 1):
 А – сравнение результатов, полученных для двух крайних возрастных групп (до 6 лет включительно и от 33 лет и старше), по последовательности из десяти циклов, включающих два последних свободных дня (например, отпуска/каникул), первую рабочую/учебную неделю, два выходных и понедельник, наступивший после них; Б – сравнение циклов «сон – бодрствование» в свободные дни для восьми возрастных групп (до 6 лет включительно, 6-9 лет, 10-11 лет, 12-13 лет, 14-15 лет, 16-17 лет, 18-23 года, 33 года и старше); В – сравнение трех циклов «сон – бодрствование», полученных в свободный день, будний день и день перехода от будней к выходным (Сб0-Вс0, Ср1-Чт1 и Пт1-Сб1)



выразить X в относительных единицах SWA (см. табл. 1) [6].

Эмпирические значения продолжительности сна в выходные ($8,9 \pm 0,4$ часа) оказались близкими к максимальной емкости сна в экспериментах с людьми примерно того же возраста, по данным E. Klerman и D. Dijk (2008) [8]. По этой причине при симуляции было сделано допущение, что время подъема и отхода ко сну ($t1$ и $t2$) в выходные, равно как

и время отхода ко сну по будням, определяется исключительно ритмостатом. Четвертый показатель (подъем в будни) задается не ритмостатом, а внешним влиянием.

Для простоты и ясности эмпирические значения брались для симуляции с округлением до первого знака. Например, усредненное по 190 выборкам (средний возраст 17,0 года) время начала и окончания сна было принято как 9,1 и 23,7 часа ($t1$ и $t2$), а подъем в будни приравнен к 7,0 часа (табл. 2).

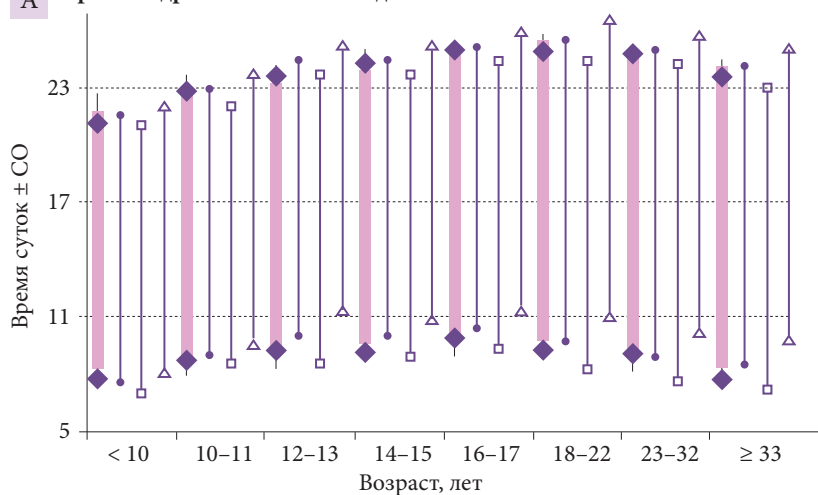
В таблице 1 представлена область значений параметров, полученных при симуляции данных о времени сна в восьми возрастных группах. Разница между показателями, полученными эмпирически и путем симуляции этих эмпирических данных, указана в табл. 2 (для усредненных данных и данных по разным возрастам или хронотипам соответственно). Симулированные циклы «сон – бодрствование» представлены на рис. 1, а эмпирические данные – на рис. 2 и 3. Новые эмпирические данные и результаты их симуляции добавлены к ранее симулированным данным в рис. 2.

Результаты

Опровержение первого и второго допущений о том, что ранние пробуждения по будням приводят к аккумуляции долга сна и сон, потерянный в будние дни из-за ранних пробуждений, можно хотя бы частично компенсировать, оставшись в выходные дни

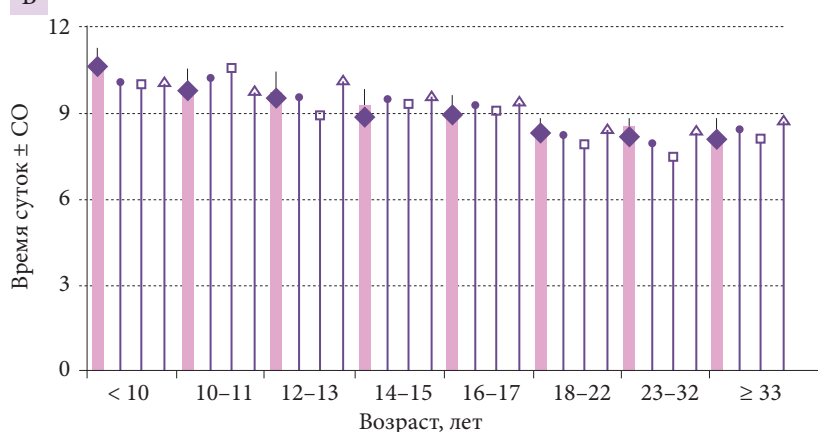
На рисунке 1 представлены результаты симуляции циклов «сон – бодрствование» в будни и выходные при допущении, что аккумуляция долга сна в течение недели попросту невозможна. Как видно на рис. 1А, подъем SWA во время бодрствования никогда не выходит за верхнюю границу, которая задается ритмостатом, то есть исключительно изнутри. Рисунок 1В дополнительно иллюстрирует, что произойдет с этой активностью – индикатором накопления долга сна в случае перехода через границу при продолжении бодрствования после называемого ритмостатом времени отхода ко сну в поздневечерние часы (то есть при накоплении долга сна). В силу понижающего влияния циркадианной модуляции на рост SWA (спад синусоиды на графике) активность почти не возрастает в течение всей ночи, то есть долг практически не аккумулируется. Более того, если сон начнется после прохождения границы, он обязательно окажется не длиннее, а, наоборот, короче сна, начинающегося на границе, в силу того, что в течение такого запоздалого сна понижающее влияние циркади-

А Время бодрствования в выходные



- Усредненные данные по каждому из возрастов (всего 190 выборки)
- ◆ Дополнительные данные 117 выборки
- Усредненные данные по выборкам «жаворонков» и «сов» (26 в сумме)
- Усредненные данные по выборкам «жаворонков»
- △ Усредненные данные по выборкам «сов»

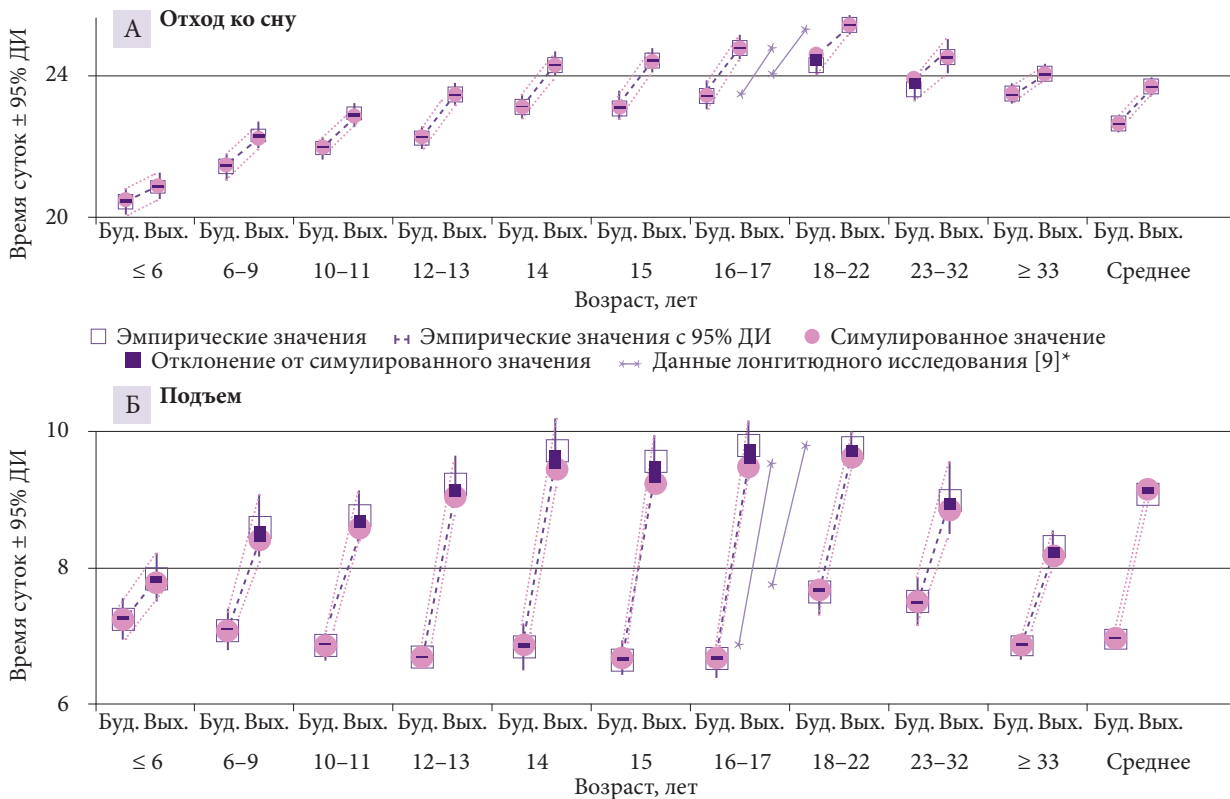
Б Длительность сна в выходные



Примечание. CO – среднеквадратическое отклонение.

Рис. 2. Эмпирические значения продолжительности бодрствования (А) и длительности сна в выходные дни (Б) для восьми возрастных групп: до 10 лет, 10–11 лет, 12–13 лет, 14–15 лет, 16–17 лет, 18–22 года, 23–32 года, 33 года и старше

Неврология



* В исследовании время сна получено для одной и той же выборки с интервалом пять лет (сначала у старшеклассников, а затем у студентов университета со средним возрастом 18,5 и 23,5 года соответственно).

Рис. 3. Сравнение симулированных значений с вариациями эмпирических значений, которые представлены средними для данного возраста значениями с 95% доверительным интервалом: А – отход ко сну; Б – подъем

анного ритма сменится повышающим влиянием (подъем синусоиды на графике). Вместо дополнительного сна после удлинения времени бодрствования человек получит его укорочение. Следовательно, допущения, вытекающие из концепции социального десинхронизации (ранние пробуждения по будням приводят к аккумуляции долга сна и сон, потерянный в будние дни из-за ранних пробуждений, можно хотя бы частично компенсировать, отоспавшись в выходные дни), не подтверждаются результатами симуляции данных с помощью модели. Более того, результат не изменится даже в случае принятия каких-либо дополнительных допущений (например, если предположить, что человек не слушается своего ритмостата и продолжает бодрствовать в ночное время либо в течение одного-двух часов после ожидаемого отхода ко сну, либо вообще всю ночь).

Точность предсказаний времени сна для усредненного набора данных была высокой. В большинстве случаев различия между эмпирическими и симулированными значениями были меньше таковых, возникающих при округлении эмпирических значений для их дальнейшей симуляции. Особенно точно модель предсказывала время отхода ко сну в будни (нулевая разница). Из этого, в частности, следует, что если в качестве «ввода» в модель используется время, когда люди обычно ложатся спать и встают в выходные дни и когда они вынуждены вставать в будни, то в качестве «вывода» модели предсказывается точное время, когда они обычно ложатся спать в будни.

Опровержение третьего допущения о том, что в целом время начала и окончания сна в выходные дни можно использовать для идентификации «сов» и «жаворонков»

Рисунок 2 позволяет сравнить время бодрствования и сна у «сов» и «жаворонков» (26 выборок в целом, из них 20 из исходного набора в 190 выборок, которые были симулированы). Как по всем выборкам, так и по отдельным возрастным группам время сна в исходном наборе из 190 выборок существенно не отличалось от такового в дополнительном наборе из 117 выборок. При этом значения, усредненные по хронотипам, существенно не отличались от значений, усредненных по всем выборкам. Разница между «совами» и «жаворонками» состояла не в длительности сна (рис. 2Б), а почти исключительно во времени начала/окончания сна, которое у «сов» запаздывало минимум на час относительно такового у «жаворонков» (рис. 2А). Нетрудно заметить, что «совы» первой возрастной группы соответствовали «жаворонкам» второй, а «совы» второй возрастной группы в свою

Неврология



очередь соответствовали «жаворонкам» третьей. Иными словами, нет никаких оснований думать, что в целом время начала и окончания сна в выходные дни можно использовать для идентификации «сов» и «жаворонков». Возрастная изменчивость времени сна слишком велика, чтобы позволить делать это таким нехитрым путем.

Опровержение четвертого допущения о том, что социальный десинхроноз наиболее выражен у «сов»

В целом данные о времени сна у «сов» и «жаворонков» в выходные, полученные для отдельных групп, не имеют общей тенденции удлинения продолжительности сна (отражающей стремление отоспаться) у первых относительно вторых. Более того, разница во времени подъема и длительности сна по будням между хронотипами обнаруживает достоверный возрастной тренд. Разница по времени подъема близка к нулю только тогда, когда все дети/подростки, независимо от хронотипа, вынужденно ходят в садик или школу, а начиная со старших классов разница между хронотипами постепенно увеличивается, достигая нескольких часов в пожилом возрасте. В результате знак различия между хронотипами в длительности сна в будни с возрастом меняется на противоположный, то есть, как это ни парадоксально звучит, по достижении возраста Христа именно «жаворонки», а не «совы» начинают терять больше сна в будни из-за ранних пробуждений. Поэтому представление о том, что социальный десинхроноз наиболее выражен у «сов», также неверно.

Опровержение пятого и шестого допущений о том, что биологические часы (фаза внутреннего синхронизатора циркадианных ритмов организма) начинают запаздывать в подростковом возрасте (что следует из запаздывания времени сна в выходные) и в дальнейшем начинают снова спешить по мере взросления и старения

В целом различие между хронотипами отсутствует, а кажущееся очевидным представление о су-

щественном различии возникает из-за того, что исследования, как правило, проводятся на подростках. У них это явление ассоциируется с наибольшими жизненными трудностями, поскольку в старших классах сон сдвигается на позднее время, но все школьники вынуждены приходить в школу к одному и тому же часу, независимо от предпочитаемого времени сна.

Рисунок 3 иллюстрирует влияние раннего начала уроков в школе на различия между временем сна в будни и выходные. На границе 18–22-летнего возраста в графике специально добавлены данные (в виде двух отдельных линий) лонгитюдного исследования, выполненного М. Urner и соавт. (2009) [9], в котором значения времени сна были получены для одной и той же выборки с интервалом пять лет. Сначала участники опроса были старшеклассниками, а потом студентами университета. Эти данные напоминают результаты, полученные при усреднении всех выборок по двум соседствующим возрастным группам. Видимо, общая тенденция такова, что, освободившись от диктата школы, молодые люди начинали вставать в будни в среднем на час позже, чем во время учебы в старших классах. На рисунке 3 этот социально, а не биологически обусловленный сдвиг заметно искажает в целом плавное возрастное изменение времени сна в выходные, но подобная аномалия не помешала определить общие возрастные тенденции изменения параметров процессов регуляции времени сна с помощью модели (1). Как иллюстрирует рис. 1Б, симуляция была проведена с допущением, что ни один из параметров циркадианной модуляции времени сна не меняется в течение всей жизни. В частности, циркадианная фаза остается одной и той же. Более того, было также принято допущение, что SWA остается неизменной в подростковом возрасте (хотя на самом деле она снижается и в детстве, и в подростковом возрасте, и по мере дальнейшего взросления, а потом и старения). Такие допущения позволили про-

демонстрировать, что возрастные сдвиги времени сна при переходе от детского к взрослому возрасту можно объяснить изменением всего одного параметра процесса регуляции цикла «сон – бодрствование» – постоянной времени для фазы бодрствования, то есть для фазы подъема SWA (T_b). Другие подробности моделирования возрастных различий можно найти в работе А. Putilov и Е. Verevkin [4]. Для целей данной статьи важно отметить, что возможность симуляции возрастных изменений времени сна без постулирования каких-либо параллельных возрастных изменений фазы циркадианного влияния на сон находится в противоречии с допущениями авторов концепции социального десинхроноза о том, что биологические часы (фаза внутреннего синхронизатора циркадианных ритмов организма) начинают запаздывать в подростковом возрасте (что следует из запаздывания времени сна в выходные), но затем принимаются снова спешить по мере дальнейшего взросления и старения.

Опровержение седьмого допущения о том, что в течение недели биологические часы остаются синфазными 24-часовому режиму естественного освещения

Различия фазы циркадианной модуляции были постулированы только при симуляции различий во времени сна между «совами» и «жаворонками» (подробности можно найти в работе А. Putilov и соавт. [5]). Моделирование предсказывает отсутствие каких-либо существенных различий по длительности сна между двумя хронотипами. Как видно из табл. 2, расхождение между эмпирическими и смоделированными значениями было минимальным для «жаворонков», тогда как «совы» указывали более позднее время подъема в выходные, чем время, предсказанное моделью. При этом расхождение было более выраженным у лиц моложе 33 лет. Кроме того, как видно на рис. 3, более позднее время подъема в выходные по сравнению с тем, что предсказала модель, на-



блюдалось и в старшем подростковом возрасте. Одно из возможных объяснений обнаруженного расхождения (о других расхождениях можно прочесть в работах А. Putilov и Е. Verevkin [4], А. Putilov [5]) – сдвиг фазы циркадианного ритма под влиянием искусственного вечернего освещения у людей с поздним отходом ко сну, что позволяет этим людям спать дольше в выходные дни (свет вызывает запаздывание фазы, не учтенное в симуляции). Затем в рабочие/учебные дни фаза может сдвигаться на ту же величину вперед из-за влияния утреннего освещения, что вполне вероятно из-за раннего подъема. Поэтому для людей с поздним отходом ко сну может быть неверным представление о том, что в течение недели биологические часы остаются синфазными 24-часовому режиму естественного освещения. И эти люди могут еженедельно испытывать десинхроноз в его самой обычной форме.

Опровержение восьмого допущения о том, что только фаза цикла «сон – бодрствование» сдвигается вперед-назад в течение недели

Казалось бы, предположение о том, что только фаза цикла «сон – бодрствование» сдвигается вперед-назад в течение недели, трудно опровергнуть. Однако оно основано исключительно на факте, что время сна сдвигается сначала на ранние часы в будни, а потом на поздние часы в выходные. Модель отражает не только время сна, но и динамику ритмического процесса, лежащего в основе цикла «сон – бодрствование». Его индикатором считаются колебания SWA в этом цикле – обратно-экспоненциальный рост и экспоненциальный спад (см. рис. 1). На рисунке 1В видно, что в течение всей недели меняется только форма волны цикла колебаний SWA. Если в качестве его фазы выбрать уровень SWA накануне подъема в будни, то есть семь часов утра (фаза – это любая произвольно выбранная точка цикла), то эта утренняя фаза оказывается практически одинаковой по уровню SWA и в любом из циклов.

Иными словами, у подавляющего большинства людей она не сдвигается в течение недели.

Обсуждение результатов

Симулирование времени сна в выходные и по будням с помощью модели регуляции цикла «сон – бодрствование» позволяет усомниться в достоверности любого из бытующих в научных кругах с 2006 г. представлений о явлении социального десинхроноза. Они лишь на первый взгляд кажутся очевидными, но их нельзя объяснить с позиций хронобиологической теории, базирующейся на математическом знании. Поскольку для симуляций были доступны только данные о времени сна, а данные о маркерах фазы циркадианного ритма для подавляющего большинства выборки отсутствовали, необходимо было поддержать результаты моделирования теми немногими литературными источниками, в которых наряду со временем сна приведены результаты измерения циркадианной фазы на примере ритмов температуры тела или мелатонина.

Например, в лонгитюдном исследовании S. Crowley и соавт. (2014) фаза начала синтеза мелатонина оставалась неизменной при переходе от младшего к старшему подростковому возрасту, хотя при этом наблюдалась типичная для такого перехода картина запаздывающего сдвига времени сна в выходные [10]. К этому можно добавить два уточнения. Во-первых, обратный (опережающий) сдвиг времени сна по мере дальнейшего взросления и старения начинается раньше, чем обнаруживаются какие-либо признаки опережающего сдвига фазы ритмов-маркеров циркадианного ритма, а опережающий сдвиг этой фазы, наблюдаемый в глубокой старости, может быть объяснен другими причинами (более подробно это рассмотрено в работе А. Putilov 2016 г. [11]). Во-вторых, циркадианский период не меняется с возрастом, что было обнаружено как при сравнении подростков с взрослыми, так и при сравнении взрослых с пожилыми людьми [4, 5, 11].

К большому удивлению, публикации, в которых циркадианная фаза измерялась бы сначала в будни, а затем в выходные, практически отсутствуют. По крайней мере, единоразово это было сделано в диссертационной работе G. Zerbini (2017), в числе руководителей которой оказались авторы статьи по социальному десинхронозу [12]. Автор обнаружил сдвиг фазы начала секреции мелатонина у подростков с поздним хронотипом в выходные дни, причем и зимой, и летом, чего не наблюдалось у подростков с ранним и промежуточным хронотипом. Поэтому приведенное выше объяснение различий между эмпирическим и предсказанным временем подъема в выходные дни у людей с поздним хронотипом может быть вполне правдоподобным.

Выводы

Из сказанного следует, что представления о хронобиологических механизмах, лежащих в основе явления социального десинхроноза, нуждаются в основательном пересмотре. По сути, для большинства людей это не десинхроноз, а не более чем безвозвратное укорочение привычного времени сна. Каких-либо последствий такого укорочения для циркадианного и гомеостатического компонентов процесса регуляции цикла «сон – бодрствование» возникнуть просто не может (в частности, в форме накопления в течение рабочей/учебной недели долга сна с его дальнейшей, пусть даже частичной, компенсацией в выходные). *

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ («Оценка различий между четырьмя крайними хронотипами в параметрах колебаний объективных показателей сонливости и работоспособности при пролонгированном бодрствовании»), № 19-013-00424-а).

Автор признателен к.б.н. Евгению Георгиевичу Веревкину за выполнение в программе Microsoft Excel симуляций для данной статьи.



Литература

1. Wittmann M., Dinich J., Mellow M., Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23. № 1–2. P. 497–509.
2. Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mellow M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes // *J. Biol. Rhythms.* 2003. Vol. 18. № 1. P. 80–90.
3. Roenneberg T., Kuehnle T., Juda M. et al. Epidemiology of the human circadian clock // *Sleep Med. Rev.* 2007. Vol. 11. № 6. P. 429–438.
4. Putilov A.A., Verevkin E.G. Simulation of the ontogeny of social jet lag: a shift in just one of the parameters of a model of sleep-wake regulating process accounts for the delay of sleep phase across adolescence // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. ID 1529.
5. Putilov A.A., Verevkin E.G., Donskaya O.G. et al. Model-based simulations of weekday and weekend sleep times self-reported by larks and owls // *Biol. Rhythm Res.* 2019. [Epub ahead of print].
6. Putilov A.A. The timing of sleep modelling: circadian modulation of the homeostatic process // *Biol. Rhythm Res.* 1995. Vol. 26. № 1. P. 1–19.
7. Daan S., Beersma D.G.M., Borbély A.A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 246. № 2. Pt. 2. P. R161–R178.
8. Klerman E.B., Dijk D.J. Age-related reduction in the maximal capacity for sleep-implications for insomnia // *Curr. Biol.* 2008. Vol. 18. № 15. P. 1118–1123.
9. Urner M., Tornic J., Bloch K.E. Sleep patterns in high school and university students: a longitudinal study // *Chronobiol. Int.* 2009. Vol. 26. № 6. P. 1222–1234.
10. Crowley S.J., Van Reen E., LeBourgeois M.K. et al. A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 11. ID e112199.
11. Putilov A.A. Age-associated advance of sleep times relative to the circadian phase of alertness-sleepiness rhythm: can it be explained by changes in general features of the underlying oscillatory processes? // *Curr. Aging Sci.* 2016. Vol. 9. № 1. P. 44–56.
12. Zerbini G. Conflicted clocks: social jetlag, entrainment and the role of chronotype: from physiology to academic performance; from students to working adults. Groningen: University of Groningen, 2017.

Simulation of the Process Regulating Times of Weekday and Weekend Sleep: Debunking the Myths Around Social Jet Lag

A.A. Putilov, DBSci, PhD

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow
Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk*

Contact person: Arcady A. Putilov, putilov@ngs.ru

Purpose. People believe that, by extending sleep on the weekend, they can compensate its reduction during the preceding weekdays. This belief, however, has never been supported with simulations based on a model of sleep-wake regulation. Therefore, such a model was applied to debunk the myth of catchup weekend sleep along with other myths around the phenomenon of ‘social jet lag’ (a misalignment between work hours and preferred sleep times governed by the body clocks entrained to the 24-hour light-dark cycle rather than to any social time cue, e.g., work hours).

Material and methods. To simulate sleep times reported in the literature for 190 samples (mean ages vary from 0.5 to 60 years), A. Putilov (1995) version of the classical two-process model of sleep-wake regulation S. Daan et al. (1984) was used, and additional 117 samples were collected from the most recent publications to confirm the results.

Results. The empirical analysis of sleep times and their simulations suggested that sleep debt cannot be accumulated after early morning awakenings on weekdays, and sleep lost on weekdays due to such scheduled early wakeups cannot be repaid; in general, clock times for weekend sleep cannot be solely used to distinguish between ‘larks’ and ‘owls’, and ‘social jet lag’ cannot be more prominent in ‘owls’ than ‘larks’ the circadian phase cannot delay in adolescents following the delay of their sleep times, and it cannot advance back despite advancing sleep times in middle-aged adults; a sleep phase determined by level of electroencephalogram slow wave activity in the morning hours remains rather stable throughout the week, while the circadian phase in ‘owls’ can be shifted back-and-forth relative to natural light regimen throughout the week.

Conclusion. It seems that the chronobiological mechanisms underlying ‘social jet lag’ require rethinking.

Key words: sleep-wake regulation, two-process model, morningness-eveningness, sleep timing, sleep duration, sleep debt, sleep deprivation, simulation

Неврология



XIX Всероссийская научно-практическая
конференция

«ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

14–17 АПРЕЛЯ 2020 ГОДА | САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

АДРЕСА ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

14–16 апреля:

Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14
(гостиница «Парк Инн Прибалтийская»)

17 апреля:

Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12
(РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России)



¹ Институт
высшей нервной
деятельности
и нейрофизиологии
Российской академии
наук, Москва

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
Москва

Изменения низкочастотного альфа-ритма электроэнцефалограммы как показатель степени восстановления психомоторной деятельности при спонтанном пробуждении от дневного сна

Е.А. Черемушкин, к.б.н.¹, Н.Е. Петренко, к.б.н.¹, М.С. Генджалиева²,
В.Б. Дорохов, д.б.н.¹

Адрес для переписки: Евгений Алексеевич Черемушкин, khton@mail.ru

Для цитирования: Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С., Дорохов В.Б. Изменения низкочастотного альфа-ритма электроэнцефалограммы как показатель степени восстановления психомоторной деятельности при спонтанном пробуждении от дневного сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 26–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-26-31

На основе данных 14 здоровых испытуемых авторы изучали изменения спектральных характеристик низкочастотных альфа-колебаний электроэнцефалограммы в периоды частичного и полного восстановления психомоторной деятельности после самопроизвольных пробуждений во время дневного сна. В опытах использовали непрерывно-дискретный психомоторный тест, при выполнении которого субъекты осуществляли два последовательно чередующихся задания: счет про себя от одного до десяти, сопровождаемый синхронными нажатиями на кнопку, и только счет про себя без нажатий. Полным считали такое восстановление психомоторной деятельности, когда испытуемый правильно выполнял не менее двух заданий – по одному с нажатиями и без них. Поведенческим показателем начала выполнения теста после пробуждения было первое нажатие на кнопку. Обнаружено, что полное восстановление психомоторной деятельности сопровождалось более выраженным широко распространенным по коре низкочастотным альфа-ритмом. При частичном восстановлении его характеристики были существенно ниже и быстро возвращались к периоду, который предшествовал пробуждению. Перед началом нажатий на кнопку с последующим полным воспроизведением заданий теста мощность данного ритма в лобных областях была выше, чем в случаях с частичным воспроизведением. Можно предположить, что его появление в лобных областях, опережающее начало деятельности, создает условия для полноценного ее возобновления. Изменения выраженности низкочастотной альфа-активации можно использовать для оценки эффективности восстановления когнитивной деятельности после пробуждения. Авторы предполагают, что случаи полного и частичного восстановления деятельности, которую испытуемые осуществляли ранее при засыпании, во время пробуждения сопровождаются разной степенью осознанности ими своих действий.

Ключевые слова: пробуждение, дневной сон, психомоторный тест, электроэнцефалограмма, низкочастотный альфа-ритм

К взаимоотношению состояний сна и бодрствования в последнее время проявляют интерес все больше специалистов [1, 2]. В полисомнографических

исследованиях во время засыпания, пробуждения и на разных стадиях ночного сна изучаются активационные паттерны: при пассивном мониторинге [3] и вызванные с помощью

стимуляции, преимущественно звуковой [4]. В качестве методического приема в работах, касающихся перехода из бодрствования в сон, используется продолжительная



когнитивная деятельность (монотония) [5, 6]. Если процесс засыпания и его нейрофизиологические корреляты с точки зрения отмечаемых при этом изменений эффективности деятельности активно изучаются [7, 8], то пробуждение привлекает существенно меньше внимания. Мы начали исследовать переходные состояния от сна к бодрствованию [9] с помощью психомоторного теста [7, 10]. Он состоит из чередования паттернов счета про себя от одного до десяти с нажатиями на кнопку и без них. Монотонный характер теста вызывает быстрое снижение уровня бодрствования в начале опыта и после спонтанных пробуждений. Это позволяет наблюдать и изучать ряд эпизодов засыпания – пробуждения в течение часового эксперимента во время дневного сна. Появление нажатий на кнопку – поведенческий показатель возобновления деятельности, заторможенной во время сна, дает возможность с определенной точностью (около одной секунды) анализировать изменения в электроэнцефалограмме (ЭЭГ), сопровождающие переходные физиологические и психологические процессы при пробуждении. Кроме того, оно может служить отправной точкой для оценки степени осознанности испытуемым действий, а также для сужения поисков нейрональных коррелятов сознания в переходных процессах от сна к бодрствованию [10]. Наиболее информативным электрофизиологическим показателем переходных процессов цикла «сон – бодрствование» считается изменение характеристик альфа-ритма [9, 11, 12]. Пока его мощность относительно высока, несмотря на увеличение представленности в спектре ЭЭГ медленноволновых составляющих, когнитивная деятельность при засыпании продолжается. Моментом наступления сна считается прекращение деятельности, которому сопутствует резкое снижение мощности в альфа-диапазоне [11–13], а необходимым условием ее спонтанного восстановления в дремотном состоянии – появление альфа-активности в виде альфа-веретен [11].

Цель исследования

Изучить нейрофизиологические корреляты восстановления когнитивной деятельности при пробуждении от дневного сна. Задача – исследовать динамику амплитудных характеристик низкочастотного альфа-ритма ЭЭГ при частичном и полном восстановлении когнитивной деятельности с помощью психомоторного теста при пробуждениях во время дневного сна в целом по всей области отведения и по отдельным областям.

Материал и методы

Исследуемые. Под наблюдением находились 34 человека (26 женщин и восемь мужчин в возрасте от 19 до 22 лет), практически здоровые люди, правши, студенты московских вузов. Все были ознакомлены с процедурой опыта и дали согласие на участие в нем. Исследование соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Процедура исследования. Непосредственно перед опытом для оценки параметров сна в ночь, предшествующую обследованию, испытуемые заполняли дневник сна [14], а для самооценки дневной сонливости – опросник Каролинской шкалы сонливости. Время эксперимента – с 13:00 до 16:00, продолжительность – от 55 минут до часа. Участники находились в затемненном и звукоизолированном помещении с кушеткой. Комната проветривалась, в ней поддерживалась постоянная комфортная температура. Испытуемым предлагалось пройти непрерывно-дискретный психомоторный тест [7]. Они должны были считать про себя от одного до десяти, на каждый счет нажимая большим пальцем правой руки на кнопку, которая фиксировалась на указательном пальце той же руки

(первая фаза теста). Потом они продолжали считать про себя от одного до десяти, но уже без нажатий (вторая фаза). Чередование счета с нажатиями и без (первая и вторая фазы) продолжалось до тех пор, пока добровольцы не засыпали, или до конца опыта. В случае засыпания и последующего самопроизвольного пробуждения они должны были немедленно возобновить выполнение психомоторного теста. Особо оговаривалось, что после пробуждения необходимо было сначала выполнять счет с нажатием на кнопку (первая фаза) и только потом без нажатия (вторая фаза). В течение опыта регистрировали ЭЭГ, электроокулограмму, электромиограмму и механограмму нажатий на кнопку, для чего использовалась система Neocortex-Pro («Нейроботикс», Россия). Частота дискретизации – 250 Гц. Полоса пропускания частот – 0,5–70 Гц. ЭЭГ регистрировали с помощью специального шлема с хлорсеребряными электродами, с сопротивлением, не превышающим 5 КОм. Электрическую активность с поверхности головы отводили с помощью 17 электродов, расположенных в соответствии со схемой 10–20% (F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, P3, P4, Pz, T5, T6, O1, O2). Отведение ЭЭГ – монополярное, референтный электрод – объединенный ушной. Перед выполнением психомоторного теста в течение пяти минут записывали ЭЭГ испытуемого в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах, потом давали инструкцию. *Отбор и анализ данных.* Для дальнейшего анализа отбирали данные тех испытуемых, у кого при самопроизвольном пробуждении из второй стадии сна отмечались хотя бы однократные эпизоды полного и частичного возобновления выполнения психомоторного теста. Под полным восстановлением понимали такое, при котором испытуемый после пробуждения правильно выполнял задание первой фазы теста, то есть нажимал десять раз на кнопку и через промежуток времени, соизмеримый с 10 секундами (вторая фаза, счет

Неврология



без нажатий), нажимал на кнопку не менее одного раза. Случаями частичного восстановления считали те, при которых после первой фазы (осуществленной не полностью или целиком) ждуть следующего нажатия приходилось от минуты и более. Благодаря приему повторных наблюдений у одного и того же субъекта при сопоставлении характеристик альфа-ритма, сопровождающего эти разные поведенческие паттерны, удалось избежать влияния на получаемые результаты различий в его мощности, которые присутствуют на ЭЭГ испытуемых. Если полных и частичных эпизодов возобновления выполнения психомоторного теста у испытуемого было несколько, то выбирали по одному с наибольшей продолжительностью. Этим в определенной степени сближали уровни активации субъекта в эпизодах восстановления деятельности с разной эффективностью после пробуждения. Из анализа таким образом исключались эпизоды

с единичными нажатиями и практически отсутствующей при этом широко распространенной по коре альфа-активности в ЭЭГ.

В результате отобрали 14 человек (десять женщин и четверо мужчин). На рисунке 1 показаны характеристики ночного сна и дневной сонливости по группе в целом и у тех, чьи данные использовались для дальнейшей обработки. Отметим, что распределения этих характеристик у отобранных испытуемых практически повторяют по форме распределения группы в целом, что позволяет считать выборку для дальнейшего исследования репрезентативной.

Были проанализированы 40-секундные отрезки записи ЭЭГ, на середину которых приходилось возобновление нажатий на кнопку после второй стадии сна. Для оценки амплитудных изменений электрических колебаний применяли метод анализа вариационных кривых [15]. Предварительно фильтровали отобранные отрезки в диапазоне

7,5–10,5 Гц. Далее на односекундных интервалах со скользящим окном 100 мс и сдвигом 10 мс для каждого отведения определяли функцию вариации и усредняли ее значения. Согласно определению, вариационная кривая – это произведение амплитуды потенциала на его частоту. Однако с учетом малых изменений частотной структуры электрических колебаний на относительно небольшом отрезке времени (одна секунда) можно говорить о ней как о показателе мощностного амплитудного типа [15]. В дальнейшем оказалось, что выбор относительно коротких односекундных интервалов в качестве эпохи анализа при статистической оценке изменений низкочастотного альфа-ритма в данном исследовании практически ничего не дает. Поэтому полученные значения вариационной функции усредняли по две секунды. На результатах это не сказалось, зато сглаженные таким образом кривые на рисунках стали лучше отражать тренды этих изменений.

Полученные амплитудно-мощностные характеристики ЭЭГ анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA RM). Рассматривали влияние на них факторов «восстановление деятельности» (два уровня: полное и частичное) и «нажатие на кнопку» (два уровня: до начала нажатий и после). На каждом интервале времени с помощью парного критерия Стьюдента сравнивали характеристики низкочастотного альфа-ритма в случаях полного и частичного воспроизведения психомоторного теста. Анализировали как усредненные по всем отведениям ЭЭГ спектральные величины, так и каждое отведение в отдельности. Все результаты получали с использованием поправки Гринхауса – Гессера. Статистические вычисления выполняли с помощью пакета программ SPSS 13.0.

Результаты

Результаты анализа ANOVA RM приведены в таблице. В зависимости от степени восстановления психомоторной деятельности низкочастотный альфа-ритм изменялся по-разному. После начала нажатий

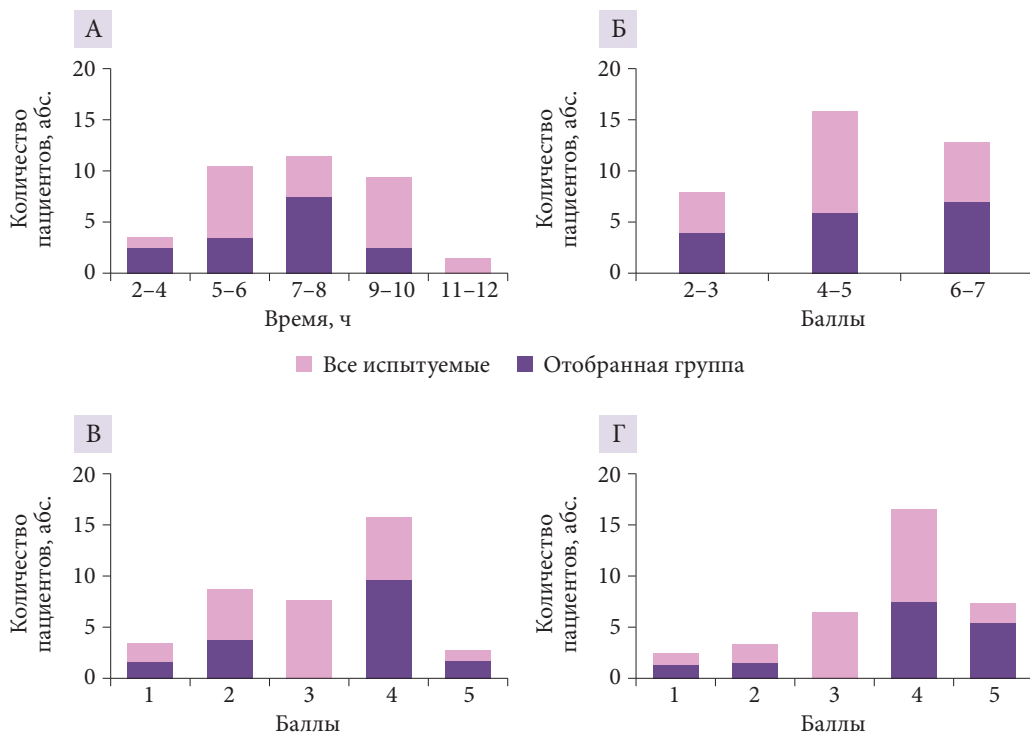


Рис. 1. Распределение характеристик всех испытуемых и тех, данные которых отобрали для исследования ЭЭГ при пробуждении: А – сон накануне; Б – результаты тестирования по Каролинской шкале сонливости; В – оценка самочувствия после пробуждения по результатам заполнения дневника сна в день обследования; Г – оценка качества сна накануне по результатам заполнения дневника сна в день обследования



при полном восстановлении наблюдалось увеличение его спектральных характеристик, а при частичном восстановлении после небольшого «плато» – уменьшение. Эта ситуация имела место как для спектральных величин, усредненных по всем отведениям (рис. 2), так и для большинства отведений ЭЭГ в отдельности. Значимость результатов росла от лобных к каудальным отведениям (рис. 3, см. таблицу).

Обсуждение результатов

Нейрофизиологические корреляты возобновления выполнения психомоторного теста после периодов дневного сна при пробуждениях существенно различаются в зависимости от характера этого процесса: полного или частичного воспроизведения заданий теста. Исследование суммарной ЭЭГ на 20-секундных отрезках от начала нажатий на кнопку выявило более высокие значения амплитудных характеристик альфа-ритма при полном воспроизведении теста практически во всей эпохе анализа. При частичном воспроизведении альфа-активность относительно быстро снижалась и возвращалась к ранне отмеченному уровню (см. рис. 2). Выраженная синхронизация альфа-ритма, то есть увеличение его мощностных характеристик, – показатель более эффективной когнитивной деятельности [16, 17]. Установлено, что ее улучшение происходит на фоне расширения зоны индуцированной синхронизации альфа-колебаний, особенно низкочастотного диапазона [16].

При анализе результатов, полученных по отдельным отведениям ЭЭГ, обнаружено, что передне-центральные отделы мозга по-разному проявляют себя в процессе инициации и обеспечения полного и частичного восстановления когнитивной деятельности после пробуждения. В отведениях ЭЭГ, соответствующих латеральной префронтальной коре, в случае полноценного выполнения теста отмечался опережающий рост мощности альфа-ритма еще до начала нажатий на кнопку. При частичной реализации заданий теста подоб-

ного роста не было (отведения F3 и F7, см. рис. 3). У симметричных им отведений F4 и F8 наблюдалась такая же картина, поэтому мы сочли нецелесообразным приводить их на рисунке.

Известно, что функциональное состояние мозга перед началом деятельности – значимый предиктор ее результатов [18–20]. Латеральная префронтальная кора рассматривается как ключевая структура формирования направленного внимания и нисходящего когнитивного контроля [21, 22]. Ее регулирующая роль при когнитивной деятельности, характеризующаяся ростом синхронизации альфа-колебаний, была показана в экспериментах с участием людей при транскраниальной магнитной стимуляции, временно выключающей отдельные ее участки [23]. Она также играет важную роль в организации рабочей памяти [24, 25]. Отметим, что именно в префронтальной коре у обезьян обнаружена группа нейронов, проявляющих повышенную активность в определенные интервалы межстимульного периода, названного интервал-специфической активностью корковых клеток в девятом поле. По мнению авторов, эти нейроны задействованы как в восприятии, так и в интеграции мультисекундных временных интервалов [26]. Можно предположить, что в период между пробуждением и началом нажатий на кнопку префронтальная кора посредством нисходящих контролирующих влияний при-

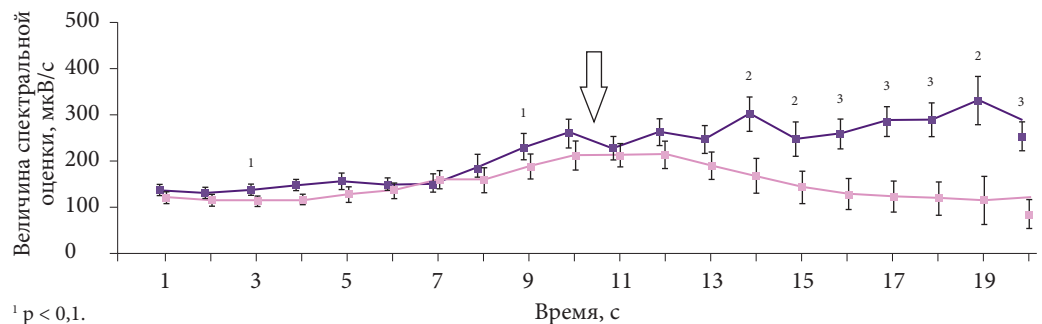
Результаты ANOVA RM для спектральных характеристик низкочастотного альфа-ритма по всем отведениям ЭЭГ суммарно и в отдельности

Отведение	Фактор					
	В		Н		В*Н	
	F	P	F	P	F	P
F3	5,39	0,037	0,05	0,820	0,74	0,407
F4	3,77	0,074	0,66	0,429	2,55	0,135
Fz	4,91	0,045	0,37	0,550	1,61	0,227
F7	6,08	0,028	15,36	0,004	3,65	0,078
F8	5,41	0,037	2,90	0,113	7,46	0,017
C3	5,24	0,039	5,84	0,031	9,12	0,010
C4	3,59	0,081	5,85	0,031	6,64	0,023
Cz	4,13	0,063	1,03	0,330	5,70	0,033
T3	7,96	0,014	10,51	0,006	8,68	0,011
T4	7,44	0,170	7,76	0,015	16,70	0,001
P3	7,89	0,018	27,37	0,001	17,46	0,001
P4	6,91	0,021	16,84	0,001	17,62	0,001
Pz	5,12	0,041	15,90	0,002	12,97	0,003
T5	6,55	0,024	15,03	0,002	8,56	0,012
T6	6,87	0,021	12,76	0,003	16,44	0,001
O1	9,22	0,010	22,61	0,001	16,01	0,002
O2	9,02	0,010	15,64	0,002	16,23	0,001
Среднее	6,93	0,021	14,82	0,002	13,31	0,003

Примечание. В – фактор «восстановление деятельности»; В*Н – сочетание факторов; Н – фактор «нажатие на кнопку»; F – значение критерия Фишера; P – вероятность.

нимает участие в актуализации хранящейся в рабочей памяти информации и собственно инициации деятельности. Возможно, она задает и длительность так называемой индивидуальной секунды. Она характерна для каждого испытуемого, а ее источником служит внутреннее представление, формирующееся в результате обучения при действии

■ Полное восстановление ■ Частичное восстановление ◊ Начало нажатий после пробуждения

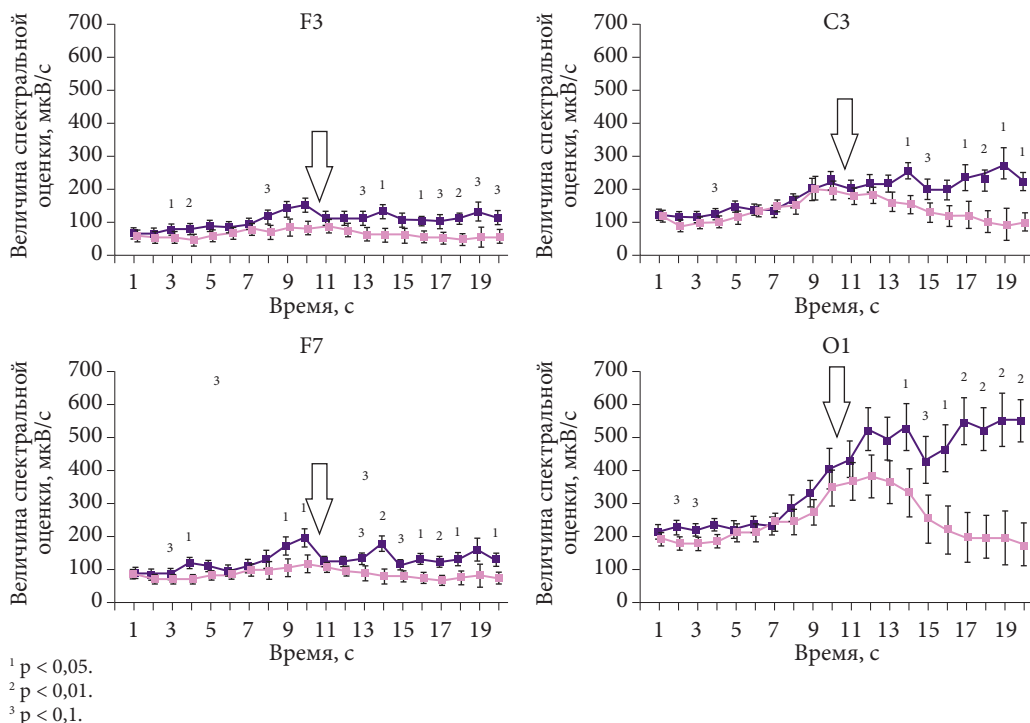


¹ p < 0,1.
² p < 0,05.
³ p < 0,01.

Рис. 2. Спектральные характеристики низкочастотного альфа-ритма суммарно по всем отведениям ЭЭГ при разных уровнях восстановления возобновления психомоторного теста после спонтанного пробуждения от дневного сна из второй его стадии



■ Полное восстановление ■ Частичное восстановление ⇩ Начало нажатий после пробуждения



¹ p < 0,05.
² p < 0,01.
³ p < 0,1.

Рис. 3. Спектральные характеристики низкочастотного альфа-ритма F3, F7, C3 и O1 отведений ЭЭГ при разных уровнях возобновления выполнения психомоторного теста после спонтанного пробуждения от дневного сна из второй его стадии

повторяющихся комплексов счета и нажатий на кнопку.

Большая выраженность статистических различий в альфа-активности между ситуациями полного и частичного восстановления выполнения психомоторного теста в центральной области левого полушария по сравнению с правой (отведения C3 и C4, см. таблицу) определяется,

как нам представляется, тем, что моторная деятельность в эксперименте осуществлялась правой рукой.

Что касается изучения колебаний уровня сознания при пробуждении, то, по нашему предположению, при полном и частичном восстановлении деятельности при пробуждении степень осознанности испытуемым своих действий различается. Какое

место занимает при пробуждении сознание, в какой именно момент оно появляется и каковы его нейкорреляты – эти вопросы для нас остаются открытыми и побуждают к дальнейшим исследованиям.

Заключение

Полное восстановление когнитивной деятельности после спонтанного пробуждения во время дневного сна сопровождалось выраженным широко распространенным по коре низкочастотным альфа-ритмом. При частичном восстановлении его амплитудные характеристики были существенно ниже и быстро возвращались к периоду, который предшествовал пробуждению. Перед началом выполнения теста с последующим полным воспроизведением его заданий в лобных областях отведения ЭЭГ-мощность низкочастотного альфа-ритма была выше, чем в случаях с частичным воспроизведением. Вероятно, появление этого ритма в лобных областях, опережающее начало психомоторной деятельности, создает условия для полноценного ее возобновления. Мы также предполагаем, что в случаях полного и частичного возобновления когнитивной деятельности при спонтанном пробуждении степень осознанности испытуемым своих действий различается. *

*Работа выполнена
в рамках госзадания
Института высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии
Российской академии наук.*

Литература

1. Полуэктов М.Г. Нарушение цикла сон – бодрствование: диагностика и лечение // Лечение заболеваний нервной системы. 2012. Т. 1. № 1. С. 3–9.
2. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование – сон // Неврологический журнал. 2016. Т. 21. № 6. С. 316–322.
3. Peter-Derex L., Magnin M., Bastuji H. Heterogeneity of arousals in human sleep: a stereo-electroencephalographic study // Neuroimage. 2015. Vol. 123. P. 229–244.
4. Voss U. Changes in EEG pre and post awakening // Int. Rev. Neurobiol. 2010. Vol. 93. P. 23–56.
5. Кирой В.Н., Асланян Е.В. К механизмам формирования состояния монотонии // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2005. Т. 55. № 6. С. 768–776.
6. Goupil L., Bekinschtein T. Cognitive processing during the transition to sleep // Arch. Ital. Biol. 2012. Vol. 150. № 2–3. P. 140–154.
7. Дорохов В.Б. Альфа-активность ЭЭГ при дремоте как необходимое условие эффекторного взаимодействия с внешним миром // Исследовано в России. 2003. С. 2290–2294.
8. Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Гальперина Е.И. и др. Об особенностях организации целостной деятельности мозга при различных стадиях сна и в переходных состояниях // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 3. С. 5–17.
9. Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Генджалиева М.С. и др. ЭЭГ активность мозга, предшествующая спонтанному восстановлению психомоторной деятельности после эпизодов микросна // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 8. С. 1002–1012.



10. Dorokhov V.B., Malakhov D.G., Orlov V.A., Ushakov V.L. Experimental model of study of consciousness at the awakening: FMRI, EEG and behavioral methods // Biologically inspired cognitive architectures 2018. Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the BICA Society / ed. by A. Samsonovich. Switzerland: Springer, 2019. P. 82–87.
11. Дорохов В.В. Альфа-веретена и К-комплекс – фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2003. Т. 53. № 4. С. 503–512.
12. Emmons W.H., Simon C.W. EEG, consciousness, and sleep // Science. 1956. Vol. 124. № 3231. P. 1066–1069.
13. Ogilvie R.D., Simons I.A., Kuderian R.H. et al. Behavioral, event related potential and EEG/FFT changes at sleep onset // Psychophysiology. 1991. Vol. 28. № 1. P. 54–64.
14. Morin C.M. Insomnia, psychological assessment and management. New York: Guilford Press, 1993.
15. Козлов М.К. Оценка достоверности вариационных характеристик пре- и постстимульной кривой ЭЭГ по критерию хи-квадрат // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2009. Т. 59. № 3. С. 373–382.
16. Kostandov E.A. The role of implicit estimation of time intervals and set plasticity in facial expression processing // Cognitive Systems Monographs. 2015. Vol. 25. P. 349–366.
17. Cheremushkin E.A., Petrenko N.E. Top-Down cognitive control in students with a rigid set-on facial expression // The Fifth International Luria Memorial Congress ‘Lurian Approach in International Psychological Science’. Dubai: KnE Life Sciences, 2018. P. 241–248.
18. Von Stein A., Chiang C., Konig P. Top-down processing mediated by interracial synchronization // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000. Vol. 97. № 26. P. 14748–14753.
19. Zhuang J., Peltier S., He S. et al. Mapping the connectivity with structural equation modeling in an fMRI study of shape-from-motion task // Neuroimage. 2008. Vol. 42. № 2. P. 799–806.
20. Фарбер Д.А., Мачинская Р.И., Курганский А.В., Петренко Н.Е. Функциональная организация мозга в период подготовки к опознанию фрагментарных изображений // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64. № 2. С. 190–200.
21. Aron A.R. Progress in executive-function research: from tasks to functions to regions to networks // Current Directions in Psychological Science. 2008. Vol. 17. № 2. P. 124–129.
22. Костандов Э.А. Влияние контекста на пластичность когнитивной установки // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 5. С. 5–15.
23. Sauseng P., Feldheim J.F., Freunberger R., Hummel F.C. Right prefrontal TMS disrupts interregional anticipatory EEG alpha activity during shifting of visuospatial attention // Front. Psychol. 2011. Vol. 2. ID 241.
24. D’Esposito M. From cognitive to neural models of working memory // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2007. Vol. 362. № 1481. P. 761–772.
25. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. Т. 65. № 1. С. 33–60.
26. Yumoto N., Lu X., Henry T.R. et al. Neural correlate of the processing of multisecond time intervals in primate prefrontal cortex // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 4. ID e19168.

Changes in the Low-Frequency Electroencephalogram Alpha Rhythm as an Indicator of the Degree of Recovery of Psychomotor Activity During Spontaneous Awakening from Daytime Sleep

E.A. Cheremushkin, PhD¹, N.E. Petrenko, PhD¹, M.S. Gendzhaliyeva², V.B. Dorokhov, DBSci, PhD¹

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Evgeny A. Cheremushkin, khton@mail.ru

According to data obtained from 14 healthy subjects, we studied the changes in the spectral characteristics of low-frequency alpha electroencephalogram oscillations during periods of partial and complete restoration of psychomotor activity after spontaneous arousal during daytime sleep. In the experiments, a continuously-discrete psychomotor test was used, during which the subjects carried out two successively alternating tasks: account for themselves from 1 to 10, followed by simultaneous button presses, and only account for themselves, without presses. Such a restoration of psychomotor activity was considered complete, in which the subject correctly performed at least two tasks, one each with and without presses. Behavioral indicator of the start of the test after waking up was the first click on the button. It was found that the full restoration of psychomotor activity is accompanied by a more pronounced low-frequency alpha rhythm widely distributed throughout the cortex. With a partial restoration, its characteristics are significantly lower and quickly return to the period that preceded the awakening. Before start pressing the button and then completely restoring the tasks that make up the test, the power of this rhythm is higher in the frontal areas than in cases with partial restoration. It can be assumed that the appearance of the alpha rhythm in the frontal areas, the advanced beginning of activity, creates conditions for its full recovery. Changes in the severity of low-frequency alpha activation can be used to assess the effectiveness of restoring cognitive activity after waking up. We assume that the cases of full and partial recovery of activity, which the subjects carried out earlier while falling asleep, are accompanied by different degrees of awareness of their actions during awakening.

Key words: awakening, daytime sleep, psychomotor test, electroencephalogram, low-frequency alpha rhythm

Неврология



Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике

Е.В. Вербицкий, д.б.н.

Адрес для переписки: Евгений Васильевич Вербицкий, e_verbitsky@mail.ru

Для цитирования: Вербицкий Е.В. Психотропные свойства препаратов мелатонина в эксперименте и клинике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 32–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-32-40

В статье рассматривается природа мелатонина и обсуждается его место в эволюции клеток растений и животных на Земле. Основное внимание уделяется рецепторам мелатонина 1 и 2, которые расположены в участках головного мозга, ответственных за сон и бодрствование. Анализируется вклад рецепторов мелатонина и других рецепторов центральной нервной системы в развитие бодрствования, медленноволнового и быстрого сна. Сравняются эффекты препаратов мелатонина, показанные в экспериментальных исследованиях и обнаруженные в клинической практике. Обсуждаются перспективы гипнотиков на основе препаратов мелатонина.

Ключевые слова: сон, мелатонин, рецепторы MT1 и MT2, агонисты и антагонисты к рецепторам, мышцы, нокаутированные по генам, контролирующим рецепторы мелатонина

Эволюционные аспекты

Мелатонин, или N-ацетил-5-метокситриптамин ($C_{13}H_{16}N_2O_2$), по химической структуре моноамин, который относится к классу индолов, появился на Земле более 3,5 млрд лет назад, задолго до начала эпохи бактерий. О древности этого вещества свидетельствует широкая представленность мелатонина у альфа-протео- и цианобактерий. Согласно эндо-симбиотической теории, предки

альфа-протео- и цианобактерий, содержащие мелатонин, в ходе эволюции послужили пищей для примитивных эукариотов. Однако в результате ряда превращений сложился симбиоз, в котором протобактерии с мелатонином взяли на себя функции митохондрий, а цианобактерии с мелатонином – хлоропластов [1]. По всей вероятности, первая функция мелатонина была связана с нейтрализацией свободных

радикалов для защиты клеток от окисления [2] после повышения концентрации кислорода в атмосфере Земли около 2,5 млрд лет назад [3]. При этом вновь образованные органеллы (как митохондрии, так и хлоропласты) сохранили функцию продуцирования мелатонина. Именно поэтому все живые организмы на Земле на клеточном уровне обладают способностью синтезировать мелатонин в митохондриях (растения и животные) или хлоропласте (только растения) [1, 4]. Впоследствии первые дали начало эволюции клеток животного царства, а вторые – клеток растительного царства.

В отличие от одноклеточных, где фотопериодизм непосредственно определяет выработку мелатонина и метаболизм клетки, многоклеточные, значительная часть клеток которых не доступна для света, нуждались в веществе, молекулы которого взяли бы на себя функцию информирования о фотопериодических изменениях в окружающей среде. Мелатонин, способный синтезироваться в митохондриях всех клеток, стал соединением, определяющим



суточную динамику метаболизма и реализацию многих физиологических функций организма в зависимости от изменений освещенности среды [5]. Пока что не совсем понятно, как это реализуется у беспозвоночных животных [6]. Но у позвоночных в результате эволюции нервной системы образовался эпифиз [7, 8], контролирующей централизованную выработку мелатонина в организме. Централизованная выработка мелатонина сделала адаптацию многоклеточных хладнокровных к суточному ритму более эффективной за счет возможности поддержания активного состояния организма днем и развития оцепенения организма ночью. До наших дней сохранились некоторые низшие позвоночные, у которых при смене дневной активности ночным покоем свет по-прежнему может непосредственно влиять на функционирование эпифиза [8, 9].

Как у растений, так и у животных мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана. Но если растения в ходе эволюции сохранили способность синтезировать триптофан [10], то животные ее потеряли. Теперь они получают триптофан только с пищей. В пищеварительном тракте животных триптофан гидроксिलируется до 5-гидрокситриптофана, который затем декарбоксилируется с образованием серотонина при участии ферментов триптофангидроксилазы, декарбоксилазы ароматических аминокислот, арилалкиламин N-ацетилтрансферазы (серотонин N-ацетилтрансферазы), гидроксиндол-O-метилтрансферазы [11].

У позвоночных свет, попадая на сетчатку глаза, инициирует нервные импульсы, которые по ретино-гипоталамическому тракту поступают в супрахиазматические ядра гипоталамуса, а от них к нейронам верхнего шейного ганглия. Ответы ганглиев спинного мозга возвращаются в эпифиз, где в темное время суток при участии норадреналина формирует-

ся эндокринный ответ, в процессе которого вырабатывается около 80% мелатонина [12]. Интересно, что нейроны супрахиазматических ядер и клетки эпифиза функционируют реципрокно: когда первые активированы, вторые заторможены. Смена их активности лежит в основе так называемых биологических часов – осциллятора, который определяет посредством уровня мелатонина суточную цикличность, а также участвует в регуляции сезонных изменений цикличности организма. Однако существует мнение, что регуляции суточных и сезонных ритмов – это разные, хотя и связанные друг с другом процессы [13].

В ходе дальнейшей эволюции благодаря возникновению теплокровности и терморегуляции, а кроме того, усложнению нервной системы на смену циклу «покой – активность» пришел цикл «сон – бодрствование», когда чередование медленного и быстрого сна сменялось бодрствованием, а у мелатонина появилась возможность значительно расширить свои функции [14]. У млекопитающих с помощью рецепторного аппарата и регуляторных пептидов мелатонин выполняет роль нетипичного гормона. Он, действуя через рецептор-зависимые и рецептор-независимые процессы, участвует в организации сезонных ритмов, формировании иммунного ответа, поддержании онкологического статуса и реализации многих других функций [12]. В то же время мелатонин сохранил за собой во многом без участия рецепторов антиоксидантные защитные свойства на клеточном уровне, необходимые для регуляции митохондриальной активности, противовоспалительных реакций, профилактики апоптоза и замедления возрастных процессов [8, 15, 16].

Роль рецепторов мелатонина в регуляции сна

В метаболизме мелатонина важную роль играют G-белки, с кото-

рыми сопряжены рецепторы MT1 и MT2. Недавно было обнаружено, что деятельность рецептора MT1 связана не только с клеточной мембраной, но и с оболочкой митохондрий [17]. Вероятно, это позволяет мелатонину из митохондриального матрикса взаимодействовать с рецепторами MT1, расположенными на мембране клетки. По всей видимости, мелатонин, синтезированный в митохондриях, через этот рецепторопосредованный путь управляет высвобождением цитохрома, что важно для контроля апоптоза клетки.

Помимо рецепторов MT1 и MT2 найден также третий тип мембранных молекул, имеющих сайт связывания с мелатонином, – хинонредуктаза 2. Иногда его называют рецептором MT3. Пожалуй, это не совсем верно, поскольку хинонредуктаза 2 сама не участвует в запуске сигнальных путей регуляции мелатонина. Ее локализация пока не установлена точно. В качестве кандидатов рассматриваются цилиарное тело, трабекулярная сеть и др. Не до конца ясен и механизм ее функционирования, который, похоже, имеет отношение к уменьшению окислительного повреждения клеточных структур [18].

Открыты рецепторы мелатонина в ядрах клеток. В них главная роль отводится ретиноевой кислоте. Если раньше соединения ретиноевой кислоты ROR-альфа и ROR-бета относили к группе ретиноидных/тиреоидных гормональных рецепторов, то теперь доказано, что мелатонин тормозит экспрессию ROR-альфа за счет модуляции Ca^{2+} со снижением транскрипционных и посттрансляционных факторов ROR-альфа. Стало понятно, что мелатонин, связываясь с MT1- или MT2-рецепторами, активирует каскады рецепторов ретиноевой кислоты. Однако есть еще один путь регуляции этой кислоты. Как выяснилось, мелатонин способен изменять концентрацию внутриклеточного кальция при связывании с рецепторами

Неврология



MT1 и MT2 или напрямую с кальмодулином. А в последние годы открываются все новые и новые гены, экспрессию которых регулирует мелатонин. Только в тканях сердца обнаружено 212 генов: у 146 экспрессия под действием мелатонина усиливается, а у 66 – ослабляется [18].

Установлено, что мелатонин контролирует спокойное бодрствование, переход ко сну, а также переключение и развитие как медленного, так и быстрого сна [14]. Все это осуществляется при помощи рецепторного аппарата, хотя дифференциальная роль его отдельных рецепторов до сих пор остается неопределенной. Трудность заключается в том, что рецепторы мелатонина есть во многих областях и структурах мозга, которые вовлекаются в реализацию разных физиологических функций, связанных со сном и не только [19]. В частности, рецепторы MT2 локализованы в ретикулярном таламусе (его неспецифической области) и задействованы в развитии медленноволнового сна. Кроме того, рецепторы MT2 есть в черной субстанции, супраоптическом ядре, красном ядре и областях гиппокампа CA2, CA3, CA, супрахиазматических ядрах. Тогда как рецепторы MT1 располагаются в синем пятне, дорсальном ядре и областях гиппокампа CA2 и CA3, а также в супрахиазматических ядрах [19].

Проводились опыты на мышах снокаутированием генов, контролирующих рецепторы мелатонина. Выключение рецепторов MT2 привело к избирательному нарушению медленноволнового сна с увеличением представленности бодрствования, а выключение рецепторов MT1 – к нарушению быстрого сна с возрастанием представленности медленного сна. Следовательно, можно говорить о противоположных эффектах рецепторов MT1 и MT2 в организации сна. При этом вследствие выключения обоих рецепторов представленность бодрствования росла без особого изменения структуры сна. Это хорошо

согласуется с данными клинических наблюдений о том, что препараты мелатонина, связывающие оба типа рецепторов, сокращают время перехода ко сну, но не оказывают существенного воздействия на продолжительность и архитектуру сна [20, 21]. Таким образом, преимущество мелатонина в лечении инсомнии было менее очевидным по сравнению с другими фармакологическими агентами. Именно поэтому рамелтеон, агонист MT1- и MT2-рецепторов, не влияющий на общую продолжительность сна и глубину медленноволнового сна, был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США только для лечения инсомнии с трудностями засыпания.

Поддержание бодрствования происходит при участии рецепторов MT1 и MT2 (с приоритетом MT1) в целом ряде областей и структур головного мозга [21]. При этом восходящая импульсация вызывает десинхронизацию большинства нейронов коры больших полушарий, что отражается в гамма- и низкочастотной тета-активности на электроэнцефалограмме. А переход ко сну у млекопитающих и человека зависит, с одной стороны, от внутренних циркадианных ритмов, а с другой – от изменений светотеневой обстановки окружающей среды [14]. Участки мозга с рецепторами MT1 и MT2 управляются супрахиазматическими ядрами, в которые через зрительный нерв и нейроны хиазмы приходят сигналы от клеток сетчатки. Посредством рецепторов MT1 и MT2 [19, 21] сигналы проецируются в паравентрикулярное ядро, после чего через симпатические волокна информация о наступлении темноты попадает в эпифиз, где запускается синтез мелатонина. Затем мелатонин стимулирует рецепторы MT2 в генерирующих медленный сон областях мозга: ретикулярном неспецифическом таламусе, преоптических облас-

тях гипоталамуса, вентролатеральной преоптической области и медиальном преоптическом ядре. Разряды нейронов вентролатеральной преоптической области во время медленного сна не только угнетают активность нейронов орексинергической системы, поддерживающих бодрствование, но и высвобождают тормозные нейротрансмиттеры, в частности гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и галанин [21, 22]. Важная роль в развитии быстрого сна с движениями глаз отводится неспецифическому ретикулярному таламусу, нарушение функционирования которого наблюдается у пациентов с фатальной семейной инсомнией [23]. Пачки нейронных разрядов из неспецифического ретикулярного таламуса, богатого рецепторами MT2, проецируются в кору больших полушарий и запускают сигма-веретена в электроэнцефалограмме, характерные для неглубокого медленного сна. В отличие от медленного сна в быстром сне активируются преимущественно холинергические нейроны, расположенные в латеродорзальном и педункулопонтинном сегменте. Активность этих нервных клеток при участии рецептора MT1 инициирует очаги возбуждения в коре мозга и способствует развитию атонии за счет тормозного влияния ГАМК и глицина на двигательные нейроны. Импульсация клеток латеродорзального и педункулопонтинного сегмента посредством ацетилхолина приводит к деполяризации нейронов неспецифического таламуса, что по восходящим коллатералям способствует активации участков коры, связанных с быстрым сном и сновидениями [21, 24]. Во время быстрого сна наиболее активны сублатеральное ядро, базальный передний мозг и латеральный сегмент, богатый ацетилхолиновыми рецепторами, а также нейроны вентромедиального продолговатого мозга. Причем передний базальный мозг активен во время не только



быстрого сна, но и бодрствования, однако он полностью заторможен в период медленного сна. К сожалению, до сих пор окончательно не ясно, каким образом в течение ночи чередуются периоды медленного и быстрого сна.

Агонисты мелатониновых рецепторов

Агомелатин, агонист рецепторов MT1 и MT2, так же, как и мелатонин, тормозит функционирование нейронов супрахиазматического ядра [25]. Поскольку агомелатин имеет низкое сродство к рецепторам серотонина, полагают, что его эффекты обусловлены антагонизмом к 5-HT_{2C}-рецепторам. Постоянное введение агомелатина животным способствовало дозозависимому повышению уровня дофамина и норадреналина в лобной коре, но без оказания какого-либо влияния на уровень серотонина [21]. Как и многие другие антидепрессанты, агомелатин увеличивает экспрессию матричной РНК и усиливает нейрогенез, особенно в области гиппокампа [26]. Как было установлено, агомелатин, введенный в начале темной фазы суток, не вызывал никаких изменений в электроэнцефалограмме крыс. Однако если агомелатин вводили незадолго до темноты (10 и 40 мг/кг), то в течение последующих трех часов представленность медленного и быстрого сна возрастала, а продолжительность бодрствования сокращалась [27].

Пожилые люди более восприимчивы к агомелатину, и женщины в большей степени, чем мужчины. Показатели площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации вещества в крови (C_{max}) у пациентов старше 75 лет были в 4 и 13 раз выше, чем у пациентов моложе 75 лет [21]. Агомелатин метаболизируется в основном посредством печеночного цитохрома CYP1A2, и его полиморфизм серьезно влияет на фармакокинетику препарата.

Результаты исследования агомелатина в отношении инсомнии не полны. А вот применение агомелатина при депрессии изучалось. Выяснилось, что агомелатин по сравнению с сертралином существенно сокращает время, необходимое для засыпания, повышает эффективность сна, а также значительно ослабляет проявления депрессии и тревоги. Кроме того, агомелатин увеличивает продолжительность медленноволнового сна, без снижения представленности быстрого сна и изменения структуры сна. Все это говорит о том, что препарат мелатонинового ряда агомелатин по эффективности превосходит другие антидепрессанты по уменьшению латентности сна и улучшению его качества у пациентов с тяжелыми депрессивными расстройствами. К сожалению, агомелатин не всегда эффективен в лечении инсомнических расстройств [21].

Препараты мелатонина

Следует отметить, что эффективность препаратов мелатонина в отношении улучшения сна была неоднократно подтверждена результатами метаанализов, выполненных на солидном клиническом материале. В одной из таких работ, обобщившей 19 исследований ($n = 1863$), показаны существенное сокращение времени засыпания, увеличение продолжительности и улучшение качества ночного сна у пациентов с первичной инсомнией разных возрастов [28]. При этом наращивание дозы мелатонина однозначно повышало эффект его влияния на латентность, продолжительность и качество сна. Эти данные свидетельствуют о том, что привыкания к препаратам мелатонина не возникло, хотя ранее оно было обнаружено у бензодиазепинов и других гипнотиков. И самое главное, несмотря на то что эффект препаратов мелатонина несколько ниже такового традиционно используемых в лечении инсомнии лекарственных средств, в отличие

от них продолжительное применение препаратов мелатонина не отягощено нежелательными явлениями [29–31].

Соннован. Один из препаратов мелатонина, доступных в России (производство ЗАО «Канонфарма Продакшн»). Обладает адаптогенным эффектом, рекомендован при нарушениях засыпания, проблемах с поддержанием сна и его цикличностью. Как и другие препараты мелатонина, Соннован повышает активность ГАМК в среднем мозге и гипоталамусе, оказывая тормозное влияние на функционирование нейронов коры больших полушарий и клеток других составляющих центральной нервной системы. Влияя на ГАМК- и серотонинергические механизмы, Соннован способствует нормализации сна. Помимо этого у Соннована есть еще одно ценное качество: он помогает организму адаптироваться к быстрой смене часовых поясов и снижает вероятность стрессовых реакций.

Рамелтеон (препарат не зарегистрирован в России). Сильнодействующий и высокоселективный агонист рецепторов MT1 и MT2 со сродством к ним в 3–16 раз выше, чем у мелатонина [32]. При этом его сродство к MT2 в восемь раз ниже, чем к MT1 [33]. По-видимому, высокий гипнотический эффект рамелтеона обусловлен мощным агонизмом к рецепторам мелатонина. К тому же он не проявляет сродства к бензодиазепиновым рецепторам, рецепторам допамина, опиатным рецепторам, ионным каналам и не воздействует на активность различных ферментов. В экспериментах на крысах и обезьянах показано, что рамелтеон уменьшал латентность сна, не изменяя его общую продолжительность, хотя у кошек рамелтеон приводил к увеличению продолжительности сна. Согласно результатам метаанализа, рамелтеон эффективно снижал субъективное время ожидания сна при первичной инсомнии, однако на общее время сна он пра-

Неврология



тически не влиял [34]. Рамелтеон одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения инсомнии, характеризующейся проблемами с началом сна.

Тасимелтеон (препарат не зарегистрирован в России). Избирательный агонист к рецепторам MT1 и MT2, первый гипнотик, рекомендованный для слепых пациентов. Предназначен для лечения синдрома не 24-часового цикла «сон – бодрствование» у этой категории больных [35]. Тасимелтеон обладает сравнимым с мелатонином действием по отношению к рецептору MT1, при этом его сродство к MT2 в 2,1–4,4 раза выше, чем к MT1 [33]. Тасимелтеон уменьшает латентность сна и увеличивает его эффективность у незрячих пациентов по сравнению с плацебо, смещая пик мелатонина в плазме крови на более ранний час. Известны результаты всего одного клинического исследования, согласно которому прием тасимелтеона в дозах 20 и 50 мг/кг вызывал снижение латентности сна у слепых пациентов, страдающих первичной инсомнией. Иначе говоря, пока нет достаточно данных, свидетельствующих об уменьшении латентности сна у незрячих пациентов с первичной инсомнией на фоне приема тасимелтеона.

Пиромелатин (препарат не зарегистрирован в России). Новое интересное средство, которое сочетает агонистическую активность в отношении рецепторов мелатонина 1 и 2 с агонизмом в отношении рецепторов серотонина 1A/1D [36]. Поэтому пиромелатин ведет себя и как гипнотик, и как антиноцицептивный препарат. Это было доказано в экспериментах на мышах с частичной перевязкой седалищного нерва под электроэнцефалографическим контролем. Пиромелатин удлинял продолжительность сна и сокращал период бодрствования. При этом введение антагонистов к рецепторам ме-

латонина, антагониста рецептора 5-HT1A, а также антагониста опиатного рецептора полностью блокировало эффект пиромелатина. В клинической практике было показано, что лечение пиромелатином по 20 или 50 мг/кг ежедневно в течение четырех недель привело к значительному улучшению качества бодрствования после пробуждения, повышению эффективности сна и увеличению общего времени сна. В настоящее время накапливаются данные о безопасности и эффективности пиромелатина у пациентов с легкой формой болезни Альцгеймера. Кроме того, изучается потенциальная эффективность применения пиромелатина при множестве патологий, включая не только нарушения цикла «сон – бодрствование», но и синдром раздраженного кишечника, болезнь Альцгеймера в сочетании с другими недугами.

Препараты с избирательным влиянием на рецептор MT2

Как уже упоминалось ранее, в экспериментах на животных с выключением генов, контролирующих деятельность рецепторов MT1, рецепторов MT2, а затем обоих типов рецепторов, было показано, что эти рецепторы имеют противоположные, а в ряде случаев взаимодополняющие функции. В частности, деятельность рецептора MT2 была связана с развитием медленноволнового сна, в то время как функционирование рецептора MT1 укорачивало медленный и удлиняло быстрый сон [37]. В соответствии с этим были предприняты усилия по разработке новых селективных агонистов рецепторов MT2 в качестве гипнотиков. Например, соединение UCM765 обладает большей аффинностью к рецептору MT2, чем мелатонин, и имеет примерно в 100 раз более высокое сродство к рецептору MT2, чем к рецептору MT1, а соединение UCM924 также демонстрирует сродство к MT2, в 300 раз более высокое, чем к MT1. Оба соединения (и UCM765, и UCM924) увеличи-

вают представленность медленноволнового сна, не влияя на быстрый сон и не сказываясь на общей структуре сна [37], а соединение UCM971, не меняя соотношения медленного, быстрого сна и бодрствования в течение суток, влияет на количество эпизодов сна [37]. Все это делает рецепторы MT2 мишенью для гипнотиков нового поколения [38].

Другие области применения препаратов мелатонина

Мелатонин значительно лучше, чем классические антиоксиданты, противостоит свободнорадикальному повреждению биологических макромолекул, поскольку гидроксильный радикал атакует С2 атом индольного кольца молекулы мелатонина, а при взаимодействии с кислотой, которую продуцируют нейтрофилы в очаге воспаления, мелатонин подавляет образование кислорода [39]. В отличие от классических антиоксидантов мелатонин не только ингибирует свободные радикалы, но еще и регулирует экспрессию генов антиоксидантных ферментов, усиливая продукцию глутатиона и снижая утечку электронов из дыхательной цепи. Таким образом, мелатонин способствует синтезу аденозинтрифосфата, а торможение экспрессии генов NOS1 и NOS2 ослабляет влияние не только окислительного, но и нитрооксидного стресса. Тем самым мелатонин сохраняет выработку энергии в клетках и защищает ДНК от повреждения. В связи с этим мелатонин оказался весьма полезен при трансплантации. В экспериментах на животных с использованием раствора Томаса с мелатонином (0,1 ммоль/л) наблюдалось улучшение сердечной деятельности за счет более высокого содержания аденозинтрифосфата в тканях миокарда после 12-часовой гипотермии трансплантата, а также меньших проявлений (дистрофии и отека тканей, гранул в митохондриях) у крыс, которым вводился мелатонин, по сравнению с животны-

Неврология



ми, которые его не получали [40]. Как оказалось, мелатонин (1 мг/кг) у крыс снижает побочные эффекты дексаметазона (0,01–0,04 мг/кг) вне зависимости от возраста животных и продолжительности введения кортикостероидов. Мелатонин ослабляет постишемическое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера после экспериментального инсульта у мышей, уменьшая отек мозга. На модели животных с индуцированным канцерогенезом мелатонин угнетал возникновение и развитие опухолей в различных органах, что указывает на обширный спектр антионкологических эффектов мелатонина [41]. А в наблюдениях за больными после ишемического инсульта мелатонин положительно влиял на качество сна и общее состояние пациентов [42].

Результаты применения препаратов мелатонина при депрессии неоднозначны. Если одни исследователи говорят об эффективности мелатонина (от 0,25–0,3 до 50–100 мг/сут), то другие авторы настаивают на обратном [43]. Доказана связь шизофрении с повышенным уровнем мелатонина. Есть данные о том, что при шизофрении нарушена функция регуляции сна мелатонином [44]. В экспериментах на крысах, где индуцировались проявления шизофрении, отмечался терапевтический эффект мелатонина, что подтверждает рассмотренную гипотезу и вселяет надежду на перспективы моделирования на животных депрессии и болезни Альцгеймера [45].

Согласно данным экспериментов на мышах, мелатонин и неселективный агонист МТ2-рецепторов агомелатин обладают анксиолитической активностью [33]. Так, было выполнено сравнение эффектов мелатонина (20 мг/кг), диазепама (1 мг/кг) и селективного частичного агониста к МТ2-рецептору UCM765 (5–10–20 мг/кг). Поведение, связанное с тревогой, оценивали в тесте открытого поля, припод-

нятом крестообразном лабиринте и норковой камере. Оказалось, что мелатонин (20 мг/кг) запускал наиболее развернутый и продолжительный анксиолитический ответ по сравнению с другими препаратами. Если диазепам угнетал преимущественно двигательную активность грызунов, то мелатонин и агонист к МТ2-рецептору UCM765 продляли пребывание животных в открытом поле и центральной части крестообразного лабиринта. Хотя надо отметить, что влияния, оказываемые через рецептор МТ3, не сказывались на колебаниях суточной температуры тела ночных грызунов и не отражались на поведенческих маркерах тревожности [46]. А вот влияния через МТ2-рецептор увеличивали диапазон суточных колебаний температуры тела животных, особенно в темную фазу суток, а также снижали проявления тревожности животных. По мнению ряда авторов, все это привлекает внимание к рецептору МТ2 как потенциальной мишени для разработки не только новых гипнотиков, но и новых анксиолитических препаратов.

Заключение

За последние десятилетия сомнология шагнула далеко вперед. Благодаря появлению новых методов исследования была сделана серия открытий, касающихся понимания природы сна. Наконец стала ясна физиология нарколепсии, определены основные механизмы поддержания бодрствования, а также переходов к медленному и быстрому сну. Сформировались новые представления о функционировании нейронов и окружающих их глияльных клеток для избавления мозга от амилоидных белков во время сна. Постепенно раскрываются молекулярные тайны сна. Сегодня известны не только структуры мозга, ответственные за формирование сна, но и рецепторы и нейротрансмиттеры, участвующие во взаимодействии этих участков мозга. Благодаря

применению методов оптогенетики уточняются молекулярные механизмы изменений в организме при смене дня ночью. Эксперименты на мышах с нокаутом генов, контролирующих функционирование специфических рецепторов, позволяют понять, какая роль им отводится в регуляции сна и какие молекулярные процессы участвуют в гомеостатических механизмах чередования бодрствования и сна. Параллельно в клинических исследованиях расширяются знания об архитектуре сна человека. Становится понятным, как меняется структура сна при различных заболеваниях, включая инсомнию, гиперсомнию, депрессивные расстройства, нейродегенеративные заболевания, посттравматические стрессы, а также какие лиганды селективных рецепторов способны улучшить качество сна [38].

К сожалению, несмотря на все достижения, при инсомнии до сих пор продолжают широко применяться бензодиазепины и устаревшие препараты, хотя их использование у возрастных пациентов связано с повышенным риском падения, получения травм и угрозы переломов. Причина кроется в том, что многие из бензодиазепинов и Z-препаратов в виде дженериков стоят дешевле инновационных снотворных препаратов [38]. Это затрудняет инвестиции исследовательских центров и фармакологических компаний в современную медицину сна. А клиницисты вынуждены прибегать к назначению не самых актуальных лекарств.

Самая острая ситуация сложилась на рынке препаратов для лечения инсомнии. Наиболее востребованы соединения с высокой эффективностью и долгосрочной безопасностью, которые не приводят к двигательным и когнитивным нарушениям на следующий день после приема. Кроме того, высока потребность в лекарствах, избирательно улучшающих сон при определенных заболеваниях. Именно такие пре-



параты необходимы для персонализированной медицины [38, 45]. Особый интерес для клинического применения представляют препараты мелатонинового ряда. Уникальность молекулы мелатонина обуславливает большие возможности по использованию препаратов мелатонина для лечения не только сомнологических патологий, но и других заболеваний. И этим возможности препаратов мелатонина далеко не исчерпаны. Конечно, для обнаружения новых

свойств мелатонина необходима тщательная дифференциальная диагностика и внимательный контроль протекания заболеваний, коморбидных с нарушениями сна. С каждым годом становится все очевиднее тот факт, что расстройства сна зачастую являются неотъемлемой частью, а не сопутствующим заболеванием таких патологий, как депрессия и болезнь Альцгеймера [45]. В условиях растущего старения населения, прогрессирующей урбанизации, всеобщего распро-

странения гаджетов, которые отнимают часть ночного времени, исследования и разработка новых снотворных препаратов, в том числе мелатонинового ряда, приобретают приоритетное значение. *

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Канонфарма Продакшн» в ходе реализации государственного задания № АААА-А19-119011190176-7 (0256-2019-0037).

Литература

- Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof // Symp. Soc. Exp. Biol. 1975. Vol. 29. P. 21–38.
- Manchester L.C., Coto-Montes A., Boga J.A. et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable // J. Pineal Res. 2015. Vol. 59. № 4. P. 403–419.
- Archibald J.M. Endosymbiosis and eukaryotic cell evolution // Curr. Biol. 2015. Vol. 25. № 19. P. R911–921.
- Reiter R.J., Rosales-Corral S., Tan D.X. et al. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas // Cell. Mol. Life Sci. 2017. Vol. 74. № 21. P. 3863–3881.
- Venegas C., García J.A., Escames G. et al. Extrapineal melatonin: analysis of its subcellular distribution and daily fluctuations // J. Pineal Res. 2012. Vol. 52. № 2. P. 217–227.
- Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. № 13. P. 2001–2018.
- Roth J.J., Gern W.A., Roth E.C. et al. Nonpineal melatonin in the alligator (*Alligator mississippiensis*) // Science. 1980. Vol. 210. № 4469. P. 548–550.
- Zhao D., Yu Y., Shen Y. et al. Melatonin synthesis and function: evolutionary history in animals and plants // Front. Endocrinol. 2019. Vol. 10. ID 249.
- Oksche A. The development of the concept of photoneuroendocrine systems: historical perspective // Suprachiasmatic Nucleus / ed. by D. Klein, R. Moor, S. Reppert. NY: Oxford University Press, 1991. P. 5–11.
- Hardeland R. Melatonin in plants – diversity of levels and multiplicity of functions // Front. Plant. Sci. 2016. Vol. 7. ID 198.
- Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: examining melatonin's roles in prophylaxis and management // World J. Diabetes. 2018. Vol. 9. № 7. P. 99–114.
- Bubenik G.A. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance // Dig. Dis. Sci. 2002. Vol. 47. № 10. P. 2336–2348.
- Jan J.E., Reiter R.J., Wong P.K. et al. Melatonin has membrane receptor independent hypnotic action on neurons: an hypothesis // J. Pineal Res. 2011. Vol. 50. № 3. P. 233–240.
- Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин в норме и патологии. М.: Медпрактика, 2004. С. 182–197.
- Majidinia M., Reiter R.J., Shakouri S.K., Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing // Ageing Res. Rev. 2018. Vol. 47. P. 198–213.
- Nabavi S., Nabavi S., Sureda A. et al. Anti-inflammatory effects of melatonin: a mechanistic review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019. Vol. 59. Suppl. 1. P. 4–16.
- Suofu Y., Li W., Jean-Alphonse F.G. et al. Dual role of mitochondria in producing melatonin and driving GPCR signaling to block cytochrome c release // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. Vol. 114. № 38. P. E7997–E8006.
- Boutin J.A. Quinone reductase-2 as a promising target of melatonin therapeutic actions // Expert Opin. Ther. Targets. 2016. Vol. 20. № 3. P. 303–317.
- Lacoste B., Angeloni D., Dominguez-Lopez S. et al. Anatomical and cellular localization of melatonin MT1 and MT2 receptors in the adult rat brain // J. Pineal Res. 2015. Vol. 58. № 4. P. 397–417.
- Comai S., Ochoa-Sanchez R., Dominguez-Lopez S. et al. Melancholic-like behaviors and circadian neurobiological abnormalities in melatonin MT1 receptor knockout mice // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 18. № 3. ID pyu075.
- Gobbi G., Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep // Front. Endocrinol. 2019. Vol. 10. ID 87.
- Zhdanova I. Melatonin as a hypnotic: pro // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. № 1. P. 51–65.
- Portaluppi F., Cortelli P., Avoni P. et al. Progressive disruption of the circadian rhythm of melatonin in fatal familial insomnia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. № 5. P. 1075–1078.
- Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness // Trends Neurosci. 2001. Vol. 24. № 12. P. 726–731.
- McAllister-Williams R.H., Baldwin D.S., Haddad P.M., Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: focus on agomelatine // Hum. Psychopharmacol. 2010. Vol. 25. № 2. P. 95–102.
- Fuchs E., Schmelting B., Mocaër E. Effects of the novel antidepressant agomelatine (S20098) and fluoxetine in chroni-

Неврология

СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования

Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

www.sonnovan.ru

КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425. Товарный знак №242687

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.



- cally stressed tree shrews, an animal model of depression // Eur. Neuropsychopharmacol. 2006. Vol. 16. Suppl. 4. P. S338–S339.
27. Descamps A., Rousset C., Millan M.J. et al. Influence of the novel antidepressant and melatonin agonist/serotonin_{2C} receptor antagonist, agomelatine, on the rat sleep-wake cycle architecture // Psychopharmacology. 2009. Vol. 205. № 1. P. 93–106.
 28. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
 29. Srinivasan V., Brzezinski A., Pandi-Perumal S.R. et al. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 35. № 4. P. 913–923.
 30. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis // J. Gen. Intern. Med. 2005. Vol. 20. № 12. P. 1151–1158.
 31. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1188–1199.
 32. Kato K., Hirai K., Nishiyama K. et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT₁/MT₂ receptor agonist // Neuropharmacology. 2005. Vol. 48. № 2. P. 301–310.
 33. Lavedan C., Forsberg M., Gentile A.J. Tasimelteon: a selective and unique receptor binding profile // Neuropharmacology. 2015. Vol. 91. P. 142–147.
 34. Kuriyama A., Honda M., Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis // Sleep Med. 2014. Vol. 15. № 4. P. 385–392.
 35. Neubauer D. Tasimelteon for the treatment of non-24-hour sleep-wake disorder // Drugs Today. 2015. Vol. 51. № 1. P. 29–35.
 36. Laudon M., Nir T., Zisapel N. Development of piromelatine, a novel multimodal sleep medicine // Eur. Neuropsychopharmacol. 2014. Vol. 24. Suppl. 2. P. S145.
 37. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Spadoni G. et al. Melatonin, selective and non-selective MT₁/MT₂ receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states // Neurosci. Lett. 2014. Vol. 561. P. 156–161.
 38. Быков Ю.В., Ханнанова А.Н., Беккер Р.А. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы) // В мире научных открытий. 2016. № 7. С. 60–82.
 39. Zhang Y., Liu Q., Wang F. et al. Melatonin antagonizes hypoxia-mediated glioblastoma cell migration and invasion via inhibition of HIF-1 α // J. Pineal Res. 2013. Vol. 55. № 2. P. 121–130.
 40. Shiroma M.E., Botelho N.M., Damous L.L. et al. Melatonin influence in ovary transplantation: systematic review // J. Ovarian Res. 2016. Vol. 9. № 1. ID 33.
 41. Bhattacharya S., Patel K.K., Dehari D. et al. Melatonin and its ubiquitous anticancer effects // Mol. Cell. Biochem. 2019. Vol. 462. № 1-2. P. 133–155.
 42. Вербицкий Е.В., Гауфман Б.М., Цукурова Л.А., Сысоева Ю.Ю. Влияние мелаксена на развитие ночного сна и на показатели метаболизма у пациентов с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания // Здоровье и образование в 21 веке. 2017. Т. 19. № 4. С. 123–126.
 43. Cardinali D.P., Pandi-Perumal S.R., Srinivasan V. et al. Therapeutic potential of melatonin agonists // Expert Rev. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 3. № 2. P. 269–279.
 44. Anderson G., Maes M. Melatonin in the etiology, pathophysiology, and management of schizophrenia // Melatonin and melatonergic drugs in clinical practice / ed. by V. Srinivasan, A. Brzezinski, S. Oter, S.D. Shillcutt. Springer, 2013. P. 307–320.
 45. Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Maksimova K.Y. et al. Melatonin attenuates memory impairment, amyloid- β accumulation, and neurodegeneration in a rat model of sporadic Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. 2015. Vol. 47. № 1. P. 103–116.
 46. Ochoa-Sanchez R., Rainer Q., Comai S. et al. Anxiolytic effects of the melatonin MT₂ receptor partial agonist UCM765: comparison with melatonin and diazepam // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 39. № 2. P. 318–325.

Psychotropic Properties of Melatonin in Experiment and Clinic

E.V. Verbitsky, DBSci, PhD

Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don

Contact person: Evgeny V. Verbitsky, e_verbitsky@mail.ru

The nature of melatonin is examined and its place in the evolution of plant and animal cells on Earth is discussed. In brain formations responsible for sleep-wakefulness, the main focus is on melatonin receptors. The contribution of melatonin receptors and other receptors of the central nervous system to the development of wakefulness, NREM-sleep, REM-sleep is analyzed. The effects of melatonin preparations shown in experimental studies and found in clinical practice are compared. The prospects of hypnotics based on drugs of the melatonin compounds are discussed.

Key words: sleep, melatonin, MT₁- and MT₂-receptors, receptor agonists and antagonists, mice knocked out by genes that control melatonin receptors

4 – 5 ИЮНЯ
2020 г.

Здание правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **конгресса** пройдет работа
*ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений*

XII Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2020

«БОЛЕЗНЬ НЕ ПРИГОВОР»

Официальный сайт конгресса
www.congress-neuro.ru

Реклама

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru



Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна

А.В. Захаров, к.м.н., Е.В. Хивинцева, к.м.н.

Адрес для переписки: Александр Владимирович Захаров, zakharov1977@mail.ru

Для цитирования: Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 42–47.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47

Расстройства сна влияют на циркадианный ритм «сон – бодрствование», приводя к социальной и профессиональной дезадаптации. Несмотря на большой выбор лекарственных препаратов, предназначенных для коррекции данных состояний, не всегда удается достичь удовлетворительного результата от их применения. Кроме того, при употреблении некоторых из них, в частности бензодиазепинов, антидепрессантов, антигистаминных препаратов, может сформироваться зависимость, а при прекращении их приема – синдром отмены. В статье представлен обзор современных терапевтических возможностей использования препаратов мелатонина при различных нарушениях сна. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – эндогенный гормон, вырабатываемый шишковидной железой, воздействует на внутрисуточную, сезонную ритмику и цикл «сон – бодрствование». Исследования продемонстрировали способность мелатонина синхронизировать циркадианные ритмы, снижать латентность медленного сна, увеличивать продолжительность сна и улучшать его субъективное качество. На данный момент назначение препаратов мелатонина входит в число самых распространенных методов коррекции внутрисуточных ритмов и некоторых видов инсомнии.

Ключевые слова: сон, мелатонин, инсомния, цикл «сон – бодрствование»

Введение

Сон имеет фундаментальное значение для психического и физического здоровья человека.

Недостаток сна – серьезный фактор риска ожирения, диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и депрессии.

Расстройства сна включают в себя гиперсомнии, инсомнии (сопровождающиеся трудностью засыпания и поддержания сна, а также ранним пробуждением), нарушение циркадианного ритма, парасомнии, соннозависимые дыхательные расстройства. Нарушения сна приводят к возникновению сонливости, негативно влияют на способность выполнять повседневные и профессиональные задачи, связанные с концентрацией, переключением внимания, пространственным восприятием, ухудшают качество жизни. Кроме того, они оказывают значительную финансовую нагрузку на систему здравоохранения, затрудняют лечение основных соматических заболеваний [1].

В терапии расстройств сна применяются барбитураты, бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, анксиолитики. Их прием может сопровождаться большим количеством побочных реакций, например избыточной дневной сонливостью, снижением концентрации и переключения внимания, ухудшением кратковременной памяти. В отдельных случаях при длительной терапии может сформироваться зависимость, а при ее отмене – феномен



рикошета. Все это в совокупности обуславливает актуальность поиска новых фармацевтических подходов для уменьшения количества и выраженности побочных реакций при сохранении должного уровня эффективности лечения.

К средствам, эффективным при определенных расстройствах сна и обладающим минимальным побочным действием при длительном приеме, относятся препараты мелатонина. Мелатонин – гормон, который в основном вырабатывается шишковидной железой с пиком активности в ночное время. Колебание его концентрации совпадает с циркадианным ритмом. Препараты на основе мелатонина хорошо переносятся пациентами всех возрастов, не вызывая зависимости [2–4]. Действие мелатонина реализуется за счет мембранных рецепторов MT1 и MT2, оказывающих модулирующее влияние на архитектуру сна. Активация рецептора MT2 увеличивает продолжительность медленноволнового сна, а MT1 – вызывает снижение длительности медленноволнового сна [5, 6].

Мелатонин в лечении инсомнии

Среди расстройств сна наиболее распространены инсомнии, которые характеризуются в первую очередь трудностью инициации и поддержания сна, что в результате приводит к низкому качеству дневной активности. Причиной этого патологического состояния могут быть разнообразные эндогенные и экзогенные факторы. По результатам анкетирования, у пациентов с инсомнией выше значения индекса тяжести инсомнии (более 7 баллов), Питтсбургского индекса качества сна (более 5 баллов), а также результат по шкале депрессии Бека (10 и более баллов – по меньшей мере минимальные признаки депрессивного состояния). Люди, страдающие хронической инсомнией, как правило, более предрасположены к психиатрическим расстройствам, в первую очередь тревожно-депрессивным.

Инсомнии встречаются в общей популяции с частотой 4–6% [1, 7, 8]. С возрастом распространенность инсомнии возрастает, что, по некоторым данным, связано с инволюционным снижением уровня секреции мелатонина [9]. Архитектура сна начинает меняться уже в зрелом возрасте, причем изначально наблюдается сокращение продолжительности медленного сна.

Основными целями лечения инсомнии считаются повышение качества сна, увеличение его продолжительности, а также улучшение дневной активности. В качестве полисомнографических маркеров для объективизации эффективности терапии используются время бодрствования после начала сна (Wake Time After Sleep Onset – WASO), латентность сна (Sleep Onset Latency – SOL), количество пробуждений и эффективность сна. Несмотря на это, проведение полисомнографического исследования при инсомнии необязательно. Однако без него нельзя обойтись при подозрении на вторичный генез инсомнии и для исключения других расстройств сна. Долгосрочные эффекты терапии инсомнии позволяют оценить такой объективный метод, как ведение дневника сна (уровень рекомендации ИВ, основанный на консенсусе экспертов).

Американская академия медицины сна в рекомендациях 2008 г. в качестве средств лечения первичной инсомнии (психофизиологической, идиопатической и парадоксальной форм) указывает бензодиазепины и агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон (в России не зарегистрирован). При этом четких предписаний относительно того, с какой группы препаратов начинать терапию, нет. Для ослабления выраженности побочных действий бензодиазепинов допустимо их совместное применение с мелатонином. Показано, что агонисты мелатониновых рецепторов, по мнению пациентов, улучшают качество ночного сна, что подтверждается объективными дан-

ными (полисомнографическим исследованием). При этом достигаются основные критерии эффективности лечения инсомнии: снижение WASO и SOL не менее чем на 30 минут, уменьшение частоты пробуждений, увеличение продолжительности сна (более шести часов), повышение эффективности сна (отношение времени сна ко времени записи) до 80% и более [10, 11]. Однако с учетом короткого периода полувыведения мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов (таких как рамелтеон) основное направление применения данных препаратов – терапия пресомнических расстройств [11].

В рекомендациях Европейского общества исследователей сна 2017 г., подготовленных на основании метаанализа 109 исследований (n = 13 969) за период с 2005 по 2016 г., указывается на неоднозначную эффективность мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов при инсомнии. По результатам отдельных исследований достигались полисомнографические критерии эффективности терапии: снижение латентности сна, увеличение общего времени сна и его эффективности [12, 13]. В ряде исследований даже отмечено уменьшение количества ночных пробуждений, что демонстрирует эффективность мелатонина при интрасомнических расстройствах. Зависимости клинического эффекта от дозы не выявлено, но сделан вывод о высоком профиле безопасности мелатонина.

Мелатонин одобрен в Европе для лечения первичной инсомнии у взрослых старше 55 лет [14]. Многочисленные клинические исследования показали его эффективность при нарушениях засыпания у пациентов разных возрастных групп, в том числе детей с расстройствами аутистического спектра [15] и подростков, страдающих депрессией [16]. Кроме того, мелатонин продемонстрировал эффективность у детей с дефицитом внимания и гиперактивностью [17, 18] и лиц, получавших



бета-блокаторы по поводу гипертонической болезни [19].

Таким образом, в основных клинических рекомендациях отмечается, что мелатонин при инсомнии положительно влияет как на субъективное восприятие качества ночного сна, так и на его объективные характеристики. Мелатонин эффективен при длительной терапии инсомнии, связанной преимущественно с трудностью засыпания и низким качеством ночного сна, у пациентов старше 55 лет (высокий уровень доказательности).

Одним из препаратов мелатонина, доступных в России, является Меларитм® (АО «ФП «Оболенское»). Он выпускается в дозировке 1,5 и 3 мг по 12 и 24 таблетки в упаковке и продается без рецепта. Препарат Меларитм® показан в качестве снотворного средства или адаптогена для нормализации биологических ритмов.

Мелатонин в лечении осложнений соннозависимых дыхательных расстройств

Одна из областей применения мелатонина – использование для снижения выраженности осложнений, вызванных нарушением дыхания во время сна: обструктивного и центрального апноэ, гиповентиляции, связанной со сном, и связанной со сном гипоксией. Многочисленные исследования на биологических моделях демонстрируют положительное влияние мелатонина на разворачивающийся патофизиологический каскад изменений в организме при соннозависимом дыхательном расстройстве. Так, мелатонин препятствует наращиванию концентрации глюкозы, которое происходит в периоды апноэ [20]. Модуляция мелатонином активности аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы уменьшает прогрессирование гипертрофии сердечной мышцы. Мелатонин также ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 6 и циклооксигеназы 2 [21]. Кроме того, мелатонин способст-

вует снижению выраженности Ca^{2+} -обусловленного нарушения сократительной функции миокарда, снижая проявления эндотелиальной дисфункции.

Использование мелатонина в качестве профилактического средства позволяет предотвратить возникающее на фоне обструктивного апноэ ремоделирование сердца вследствие развивающейся гипоксии [22]. Влияние на сердечно-сосудистую систему реализуется за счет свойства мелатонина и агонистов мелатониновых рецепторов ингибировать рецепторы брадикинина B_2 , а также димеризацию ангиотензинпревращающего фермента I, улучшая терапевтический контроль артериального давления [23]. Другой путь реализации эффектов мелатонина – стабилизующее воздействие на рецепторы ангиотензина II и димеры ангиотензинпревращающего фермента и рецепторы брадикинина B_2 , что ведет к увеличению выработки оксида азота эндотелиальными клетками, улучшая перфузию тканей. Активация MT_1 -рецептора способствует вазоконстрикции, а MT_2 -рецептора – вазодилатации.

Таким образом, мелатонин может применяться в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, которые могут быть как следствием соннозависимых дыхательных расстройств, так и коморбидными с ними состояниями. Данные эффекты мелатонина при соннозависимых дыхательных расстройствах обнаружены в результате немногочисленных исследований, поэтому пока не отмечены высоким уровнем рекомендаций.

Мелатонин в лечении гиперсомний

Гиперсомнии, в частности нарколепсия первого и второго типов, а также идиопатическая гиперсомния – заболевания, которые проявляются в основном избыточной дневной сонливостью. На данный момент для лечения этих состояний одобре-

ны Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) и используются за рубежом метилфенидат, модафинил, оксибат натрия и питолизан. Метилфенидат, будучи аналогом амфетамина, блокирует транспорт дофамина и норадреналина, повышая их концентрацию. Его прием сопровождается довольно большим количеством побочных эффектов. Модафинил лучше переносится, но может вызывать психологическую зависимость [24]. Оксибат натрия и питолизан достаточно хорошо переносятся. В данный момент проходит регистрация новых показаний для применения питолизана – лечение нарколепсии первого и второго типов с шестилетнего возраста. Мелатонин может влиять на выраженность гиперсомнии опосредованно за счет положительного воздействия на архитектуру ночного сна, которое реализуется путем увеличения представленности парадоксального сна.

Описаны положительные эффекты лечения мелатонином у пациентов с гиперсомнией при болезни Паркинсона: препарат замедлял потерю дофаминпродуцирующих нейронов и способствовал подавлению транспорта дофамина [25]. Предполагается, что одна из причин чрезмерной дневной сонливости при болезни Паркинсона – уменьшение концентрации мелатонина [26]. Таким пациентам рекомендуется принимать мелатонин в средней суточной дозе 3 мг (средняя курсовая доза – 72 мг) [27].

Использование мелатонина у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями имеет перспективы, поскольку на биологических моделях был получен ряд интересных эффектов. Так, мелатонин, свободно проникающий через гематоэнцефалический барьер, активировал нейротрофический фактор мозга и циклооксигеназу 10, подавляя уровни фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10 в плазме. В экспе-



Применение мелатонина и его агонистов при различных видах расстройства цикла «сон – бодрствование»

Вид расстройства (синдром)	Эффективность	Уровень доказательности
Синдром задержки фазы сна Синдром опережающей фазы сна	Рекомендован для взрослых с депрессией или без нее. Рекомендован для детей и подростков с сопутствующей психиатрической патологией или без нее	Низкий
	Рекомендован для детей и подростков с сопутствующей психиатрической патологией или без нее	Умеренный
Не-24-часовой цикл «сон – бодрствование»	Рекомендован для слепых взрослых	Низкий
Нерегулярный цикл «сон – бодрствование»	Не рекомендован для пожилых с деменцией. Рекомендован для детей и подростков с неврологической патологией	Умеренный

риментах продемонстрировано снижение количества апоптотических клеток, индуцированных фенилгидразином, что подтверждает роль мелатонина в нейропротекции и защите от апоптоза при окислительном повреждении нейронов [28].

Мелатонин в лечении расстройств цикла «сон – бодрствование»

Циркадианные нарушения цикла сна и бодрствования связаны с разобщением синхронизации эндогенного циркадианного ритма и воздействием внешней среды. Среди них можно отметить синдромы задержки и опережающей фазы сна, синдром смены часовых поясов, нерегулярный цикл «сон – бодрствование», не-24-часовой цикл «сон – бодрствование» и расстройство цикла «сон – бодрствование», обусловленное сменным графиком работы.

Циркадианный ритм регулируется мелатонином, причем сама выработка мелатонина зависит от внешних факторов, важнейшим из которых является свет. Он активирует ганглионарные клетки сетчатки, содержащие светочувствительный пигмент меланопсин. Внешние воздействия с избыточной активацией сигнальных систем, реализующихся через возбуждение супрахиазмальных ядер, обусловлены современным образом жизни человека, в частности использованием электронных

устройств. Подобная избыточная активация может приводить к затруднению инициации сна и уменьшению его продолжительности [29].

В качестве одного из основных механизмов возникновения задержки фаз сна служит снижение секреции мелатонина [30]. Отмечается положительное модулирующее влияние мелатонина на циркадианный ритм «сон – бодрствование» и эффективность сна [31]. В отдельных исследованиях пациенты с задержкой и опережающей фазой сна в сочетании с синдромом гиперактивности и дефицитом внимания принимали мелатонин в дозе 10 мг в течение четырех и более лет, причем на фоне терапии не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений. Терапия мелатонином в дозе 3 мг для лечения расстройств цикла «сон – бодрствование» у детей не показала в отдаленном периоде нарушений в половом развитии. Однако данные исследования единичны и не имеют достаточного уровня доказательности [32].

В таблице представлены сведения об эффективности применения мелатонина и его агонистов при различных формах расстройства цикла «сон – бодрствование» [32]. Согласно рекомендациям по терапии данных состояний, мелатонин и его агонисты имеют достаточный уровень доказательности при синдроме задержки и опережающей

фазы сна и синдроме нерегулярного цикла «сон – бодрствование». О том, в каких дозах назначать мелатонин, единого мнения нет, поскольку в исследованиях, на основании которых сформированы рекомендации, доза препаратов варьировалась от 0,3 до 10 мг.

Только для лечения синдрома не-24-часового цикла «сон – бодрствование» в 2014 г. FDA был одобрен агонист мелатонина (тасимелтеон).

Так называемые состояния нарушения цикла «сон – бодрствования», в частности джетлаг, возникающий при смене часовых поясов во время авиаперелета в восточном направлении, достаточно хорошо поддаются коррекции с помощью экзогенного мелатонина. При этом мелатонин положительно влияет на латентность и продолжительность сна. Агонисты мелатонина рамелтеон и тасимелтеон разрешены FDA для терапии синдрома смены часовых поясов, они эффективно ускоряют адаптацию к новому часовому поясу.

Мелатонин в лечении парасомний

Парасомнии – нежелательные физические или психологические феномены, которые формируются, как правило, в определенные стадии сна и проявляются различными симптомами, в том числе могут становиться причиной вторичной инсомнии. Достаточно часто парасомнии, особенно те, которые

Неврология



сопровождаются двигательными проявлениями, могут приводить к травмам различной степени выраженности, формированию психологических проблем или социальной дезадаптации [32, 33]. Наиболее ярко проявляется расстройство поведения в фазу быстрого сна. В терапии данной формы парасомнии с успехом используется клоназепам. Но его прием связан с многочисленными побочными действиями, типичными для бензодиазепинов, особенно если речь идет о пациентах пожилого возраста или больных с соннозависимым дыхательным расстройством. Фармакологической альтернативой клоназепаму может стать мелатонин, который способствует уменьшению выраженности двигательной активности во время парасомнического эпизода, что позволяет снизить частоту и тяжесть травм. По результатам многочисленных исследований,

прием мелатонина в дозе 3–15 мг приводил к значительной редукции парадоксального сна без атии, а также выраженности двигательных проявлений расстройства поведения в фазу быстрого сна [34]. Благоприятный профиль безопасности делает применение мелатонина более привлекательным по сравнению с клоназепамом, особенно у людей пожилого возраста [35]. Американская академия медицины сна рекомендует использовать мелатонин (уровень доказательности В – относительно эффективен), но не указывает дозу, поскольку в исследованиях, на основании которых принималось решение о включении мелатонина в руководство, его назначали в дозах от 8 до 12 мг [36].

Заключение

Роль мелатонина в терапии инсомнии и расстройств цикла «сон – бодрствование» в настоя-

щее время активно обсуждается. Немногочисленные клинические исследования демонстрируют положительные эффекты мелатонина в лечении нарушений сна, в частности гиперсомнии и парасомнии. Отмечается положительный эффект применения препаратов мелатонина для коррекции патофизиологического каскада, возникающего вследствие гипоксии на фоне соннозависимых дыхательных расстройств. Многочисленные клинические эффекты мелатонина обусловлены его универсальным модулирующим влиянием на физиологические процессы в организме и некоторыми общими чертами патогенеза таких патологических состояний, как инсомния и нарушение циркадианных ритмов. *

Работа выполнена
при поддержке
АО «ФП «Оболенское».

Литература

1. Amihāesei I.C., Mungiu O.C. Main neuroendocrine features and therapy in primary sleep troubles // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. 2012. Vol. 116. № 3. P. 862–866.
2. Geoffroy P.A., Etain B., Franchi J.A. et al. Melatonin and melatonin agonists as adjunctive treatments in bipolar disorder // Curr. Pharm. Des. 2015. Vol. 21. № 23. P. 3352–3358.
3. Galley H.F., Lowes D.A., Allen L. et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis // J. Pineal Res. 2014. Vol. 56. № 4. P. 427–438.
4. Chang Y.S., Lin M.H., Lee J.H. et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial // JAMA Pediatr. 2016. Vol. 170. № 1. P. 35–42.
5. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Spadoni G. et al. Melatonin, selective and non-selective MT1/MT2 receptors agonists: differential effects on the 24-h vigilance states // Neurosci. Lett. 2014. Vol. 561. P. 156–161.
6. Ochoa-Sanchez R., Comai S., Lacoste B. et al. Promotion of non-rapid eye movement sleep and activation of reticular thalamic neurons by a novel MT2 melatonin receptor ligand // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. № 50. P. 18439–18452.
7. Zhang B., Wing Y.K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis // Sleep. 2006. Vol. 29. № 1. P. 85–93.
8. 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.
9. Takaesu Y., Futenma K., Kobayashi M. et al. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit // Chronobiol. Int. 2015. Vol. 32. № 6. P. 875–879.
10. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep Med. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
11. Erman M., Seiden D., Zammit G. et al. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia // Sleep Med. 2006. Vol. 7. № 1. P. 17–24.
12. Brzezinski A., Vangel M.G., Wurtman R.J. et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis // Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. № 1. P. 41–50.
13. Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pyatin V.F. et al. Melatonin – known and novel areas of clinical application // Neurosci. Behav. Physiol. 2019. Vol. 49. № 1. P. 60–63.
14. 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.
15. Goldman S.E., Adkins K.W., Calcutt M.W. et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep // J. Autism Dev. Disord. 2014. Vol. 44. № 10. P. 2525–2535.
16. Bartlett D.J., Biggs S.N., Armstrong S.M. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options // Med. J. Aust. 2013. Vol. 199. № 8. P. 16–20.
17. Shechter A., Lesperance P., Ng Ying Kin N.M., Boivin D.B. Nocturnal polysomnographic sleep across the menstrual



- cycle in premenstrual dysphoric disorder // *Sleep Med.* 2012. Vol. 13. № 8. P. 1071–1078.
18. *Holvoet E., Gabriëls L.* Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? // *Tijdschr. Psychiatr.* 2013. Vol. 55. № 5. P. 349–357.
 19. *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.
 20. *Kaminski R.S., Martinez D., Fagundes M. et al.* Melatonin prevents hyperglycemia in a model of sleep apnea // *Arch. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 59. № 1. P. 66–70.
 21. *Xie S., Deng Y., Pan Y.Y. et al.* Melatonin protects against chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy through the 5'adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015. Vol. 464. № 4. P. 975–981.
 22. *Yeung H.M., Hung M.W., Lau C.F., Fung M.L.* Cardio-protective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats // *J. Pineal Res.* 2015. Vol. 58. № 1. P. 12–25.
 23. *Sabatini R.A., Guimarães P.B., Fernandes L. et al.* ACE activity is modulated by kinin B2 receptor // *Hypertension.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 689–695.
 24. *Roth T., Schwartz J.R., Hirshkowitz M. et al.* Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness // *J. Clin. Sleep Med.* 2007. Vol. 3. № 6. P. 595–602.
 25. *Lin C.H., Huang J.Y., Ching C.H., Chuang J.I.* Melatonin reduces the neuronal loss, downregulation of dopamine transporter, and upregulation of D2 receptor in rotenone-induced parkinsonian rats // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44. № 2. P. 205–213.
 26. *Videnovic A., Noble C., Reid K.J. et al.* Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease // *JAMA Neurol.* 2014. Vol. 71. № 4. P. 463–469.
 27. *Левин О.С.* Стандарты лечения болезни Паркинсона // *Лечащий врач.* 2007. № 9. С. 78–80.
 28. *Pazar A., Kolgazi M., Memisoglu A. et al.* The neuroprotective and anti-apoptotic effects of melatonin on hemolytic hyperbilirubinemia-induced oxidative brain damage // *J. Pineal Res.* 2016. Vol. 60. № 1. P. 74–83.
 29. *Kyba C.C., Kantermann T.* Does ambient light at night reduce total melatonin production? // *Hormones (Athens).* 2016. Vol. 15. № 1. P. 142–143.
 30. *Micic G., Lovato N., Gradisar M. et al.* Nocturnal melatonin profiles in patients with delayed sleep-wake phase disorder and control sleepers // *J. Biol. Rhythms.* 2015. Vol. 30. № 5. P. 437–448.
 31. *Leonardo-Mendonca R.C., Martinez-Nicolas A., de Teresa Galván C. et al.* The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes // *Chronobiol. Int.* 2015. Vol. 32. № 8. P. 1125–1134.
 32. *Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al.* Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // *J. Clin. Sleep Med.* Vol. 11. № 10. P. 1199–1236.
 33. *Захаров А.В., Повереннова И.Е., Калинин В.А., Хивинцева Е.В.* Парасомнии, связанные с нарушением пробуждения из медленного сна: механизм возникновения, нейрофизиологические особенности // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 4-2. С. 50–55.
 34. *Kunz D., Mahlberg R.* A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behaviour disorder // *J. Sleep Res.* 2010. Vol. 19. № 4. P. 591–596.
 35. *McGrane I.R., Leung J.G., St. Louis E., Boeve B.F.* Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 1. P. 19–26.
 36. *Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al.* Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) // *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 85–95.

Неврология

Clinical Use of Melatonin in the Treatment of Sleep Disorders

A.V. Zakharov, PhD, E.V. Khivintseva, PhD

Samara State Medical University

Contact person: Alexandr V. Zakharov, zakharov1977@mail.ru

Sleep disturbance is a group of conditions that affect the circadian rhythm of sleep-wakefulness, frequently manifested by social and occupational maladaptation. Presently, despite the large selection of drugs whose main effect is the therapy of these conditions, it is not always possible to achieve a satisfactory result from their use. Benzodiazepines, antidepressants, antihistamines can cause addiction or rebound effect. The purpose of this paper is to review the various therapeutic options for using melatonin in different sleep disorders. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is an endogenous hormone produced by the pineal body. It has an effect on intraday, seasonal rhythm, the sleep-wake cycle. Research of the effects of melatonin demonstrate its ability to synchronize circadian rhythms, accelerate the onset of slow sleep, increase the duration of sleep and improve its quality. Presently, melatonin is one of the correction methods of intraday rhythm disorders, some types of insomnia.

Key words: *sleep, melatonin, insomnia, sleep-wakefulness cycle*



¹ Высшая
медицинская школа,
Москва

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике

Д.И. Бурчаков¹, К.А. Забалуев², Р.А. Чилова, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.denis.burchakov@gmail.com

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Забалуев К.А., Чилова Р.А. Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-48-52

Доксиламин – конкурентный агонист H₁-гистаминовых рецепторов, обладающий седативным действием. Его используют как средство для лечения инсомнии и тошноты беременных с середины XX в. В статье анализируются доступные на сегодняшний день данные об эффективности, безопасности и особенностях применения доксиламина у лиц с высоким риском развития нежелательных явлений. Обсуждается его место в клинических рекомендациях и руководствах, а также в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нарушения сна, антигистаминные средства, доксиламин

Введение

Гистаминергическая система – одна из главных активирующих систем в мозге млекопитающих. Ее структура была описана в 1983–1984 гг. А в 1988 г. М. Jouvet обнаружил присутствующий ей активирующий эффект. Проекция гистаминергической системы идет от туберомамиллярного ядра к нейрогипофизу, в стриатум, гиппокамп, миндалину, неокортекс и множество других структур мозга. Функционально гистаминергическая система связана с орксинергической (активирующей) и ГАМКергической (тормозной) системами. Такое взаимодействие, как предполагается, делает более устойчивым весь механизм, отвечающий за цикл сна и бодрствования [1]. Антигистаминные вещества впервые были синтезированы в 1949 г. С начала 1950-х гг. и по сегодняшний день часть из них, в особенности дифенгидрамин и доксиламин, применяется для лечения нарушений сна. С биохимической точки зрения антигистаминные средства – не антагонисты рецепторов гистамина,

а обратные конкурентные агонисты, которые связываются с рецептором и стабилизируют его в неактивном состоянии. Вследствие этого активность гистаминергической системы падает, и в скором времени возникает сонливость. Этот эффект наиболее выражен при блокировании H₁-гистаминовых рецепторов. Седативный потенциал антигистаминных препаратов первого и второго поколения различается. Препараты первого поколения, обладая высокой липофильностью, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. К этой группе относят хлорфенирамин, клемастин, ципрогептадин, дифенгидрамин, доксиламин, гидроксизин, меклозин и прометазин (таблица). Их способность занимать рецепторы достигает 60%. Помимо антигистаминного эти вещества обладают M-холиноблокирующим и альфа-адреноблокирующим действием, а также влияют на 5HT-опосредованную передачу [2, 3]. Антигистаминные средства второго поколения представляют собой

гидрофильные молекулы, которые с трудом попадают в центральную нервную систему. К этой группе относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин. Они намного более селективны, но их способность занимать рецепторы колеблется в пределах от пренебрежимо малой у фексофенадина до 30% у цетиризина [4]. Препараты второго поколения применяют в основном для лечения аллергии, как седативные средства они малоэффективны.

Изучение эффективности доксиламина

По сравнению с другими современными снотворными доксиламин относительно мало изучен. На то есть несколько причин. Прежде всего он проходил регистрацию в 1956 г., когда не существовало общепринятой сегодня трехэтапной процедуры оценки эффективности и безопасности.

С момента выхода на рынок в США и Европе доксиламин продавался без рецепта. Как известно, такие препараты, в отличие от рецептурных препаратов, не нуждаются в активной маркетинговой поддержке, поэтому их сравнительно редко изучают в постмаркетинговых исследованиях. Исключения бывают, когда производитель или дистрибьютор ищет для лекарственного средства новую нишу, однако в случае с доксиламином список показаний для применения не расширялся. Свою роль сыграло и то, что в США как тогда, так и сейчас более популярны препараты на основе дифенгидрамина.



В последние десятилетия XX в., то есть в период становления доказательной медицины, на рынке было уже несколько препаратов доксиламина. Соответственно, качественное исследование по одному из них стало бы инструментом для продвижения всех брендов, что не устраивало ни одну из заинтересованных компаний.

Еще одна причина относительно низкой изученности доксиламина-снотворного – судебная история, связанная с другим препаратом, в состав которого входил доксиламин. В период с 1956 по 1983 г. препарат под торговой маркой Bendectin, содержащий комбинацию пиридоксина и доксиламина, широко использовался для лечения рвоты беременных. Однако в начале 1980-х гг. в США прошла серия судебных процессов. Сторона обвинения настаивала на том, что Bendectin вызывает различные виды врожденных уродств. Несмотря на ряд исследований, которые отрицали такую связь, компания-производитель отозвала препарат с рынка. Это решение было продиктовано финансовыми соображениями: сумма претензий по искам превысила выручку от продажи препарата более чем в три раза. Уже в 1990-е гг. дополнительные исследования подтвердили, что доксиламин безопасен. И только в 2013 г., через 30 лет после отзыва, препарат, содержащий доксиламин и пиридоксин, вернулся в медицинскую практику. Его эффективность и безопасность изучаются и сейчас [5].

Таким образом, в силу разных причин доксиламин нечасто становился предметом исследований и потому редко упоминается в клинических рекомендациях (мы еще вернемся к этому вопросу). Необходимо отметить несправедливость сложившейся ситуации, поскольку доксиламин при должном подходе остается эффективным и безопасным средством. К.Н. Стрыгин (2018) представил исчерпывающий анализ исследований эффективности доксиламина в лечении нарушений сна. Согласно выводам этого обзора, доксиламин обладает снотворными свойствами, сопоставимыми с таковыми золпи-

Сравнительная характеристика антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения

Вещество	T _{max} , ч	Длительность эффекта, ч	Связь с белками плазмы, %	T _{1/2} , ч	Суточные дозы, мг
Хлорфенирамин	2,8	24,0	72	27,9 ± 8,7	2–8
Дифенгидрамин	1,7	12,0	> 95	9,2 ± 2,5	10–150
Доксепин	2,0	Нет данных	75–80	13,0	25–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–30
Гидроксизин	2,1	24,0	Нет данных	20,0 ± 4,1	25–300
Клемастин	6,0	До 24,0	Нет данных	21,5	1–6
Хлоропирамин	2,0	6,0	93	14,0	25–200

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови, T_{1/2} – период полувыведения (данные о стандартных отклонениях T_{1/2} указаны в случаях, когда эта информация доступна в литературе).

дема. При этом эффективность доксиламина избирательна – не все пациенты одинаково реагируют на препарат. Важными преимуществами доксиламина являются хорошая переносимость и безопасность. В то же время ценность рассмотренных исследований с позиций доказательной медицины ограничена, поскольку для оценки сна в основном использовались субъективные методы, а в изучаемые группы часто набирали испытуемых без нарушений сна [6].

Безопасность применения доксиламина

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека и других млекопитающих, в частности крыс, отличаются. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 2C9. Антигистаминные средства первого поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP 2D6. Это следует учитывать, назначая лекарственные средства, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические или антиаритмические препараты, трициклические антидепрессанты.

Время достижения максимальной концентрации доксиламина в плазме крови составляет 2,4 часа, период полувыведения – 10,3 часа. Основная часть выводится с мочой. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит пероральное. По существующим оценкам, полужетальная доза (средняя доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных) находится в пределах

50–500 мг/кг массы тела, то есть составляет по меньшей мере 3500 мг для взрослого человека весом 70 кг. При отравлении доксиламином могут возникать судороги, спутанность сознания, рабдомиолиз [7].

Вероятно, дети более чувствительны к доксиламину: описан случай летальной передозировки у трехлетнего мальчика, принявшего около 100 таблеток доксиламина/пиридоксина. Однако подобный риск есть только при чрезвычайно сильном отравлении. F. Cantrell и соавт. (2015) установили, что симптомы отравления доксиламином у детей от шести месяцев до пяти лет, принявших препарат в дозе до 37 мг/кг, проходили сами по себе и только в единичных случаях требовали применения активированного угля [8].

В базе данных LiverTox не содержится сведений о токсическом действии доксиламина на печень. Согласно принятой в этой базе классификации, маловероятно, что этот препарат токсичен [9]. Однако у пациентов с нарушениями функции печени дозу доксиламина следует снижать. Доксиламин в виде монотерапии и в сочетании с пиридоксином безопасен для применения на протяжении всей беременности. Согласно метаанализу 24 контролируемых исследований (около 200 000 женщин), прием антигистаминных препаратов в первом триместре не повышал риск врожденных аномалий или даже оказывал протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,60–0,94) [10]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США признало доксиламин, единственный из всех антигиста-



минных средств, безопасным при беременности (категория А). Комбинированные препараты, содержащие доксиламин и пиридоксин, в РФ не зарегистрированы, поэтому для лечения нарушений сна и рвоты беременных допустимо назначать препараты по отдельности. Желательно не сочетать доксиламин с антидепрессантами.

Согласно базе данных LactMed, посвященной фармакотерапии во время лактации, при эпизодическом приеме доксиламина в маленьких дозах нежелательные явления маловероятны [11]. Тем не менее препараты доксиламина, доступные в РФ, запрещены во время грудного вскармливания ввиду ограниченности имеющихся сведений.

Риск развития привыкания и зависимости на фоне приема доксиламина

Механизм привыкания к антигистаминным препаратам не известен. Специальных исследований, в которых бы изучалось развитие привыкания и зависимости на фоне использования доксиламина, в литературе обнаружить не удалось. В одном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 15 здоровых мужчин от 18 до 50 лет получали 50 мг дифенгидрамина или плацебо. В первые дни уровень сонливости в группе дифенгидрамина был выше, чем в группе плацебо, но уже к четвертому дню результаты сравнялись. Таким образом, при применении 50 мг дифенгидрамина полное привыкание возникло за три полных дня [12]. Согласно клиническому опыту, эффективность доксиламина снижается через пять – семь дней. Однако, как и для всех антигистаминных препаратов, ответ разных пациентов на терапию вариабелен. Доксиламин сам по себе не вызывает зависимости, но злоупотребление несколькими препаратами одновременно способно привести к негативным последствиям. Так, в Австралии было проведено исследование, в ходе которого анализировались медицинские данные населения трех штатов, то есть примерно 18,6 млн человек [13]. Был выявлен 441 слу-

чай непреднамеренного летального исхода, связанного с злоупотреблением кодеином в различных комбинациях с другими лекарствами. В 79% случаев умершие люди принимали алкоголь, другие опиаты, бензодиазепины, запрещенные наркотические вещества, психотропные препараты. В общей выборке доксиламин был обнаружен в 102 (23%) случаях. Авторы указывают, что совместный прием доксиламина и кодеина может усиливать угнетающее воздействие на дыхательный центр. В то же время очевидно, что ведущая роль в этом процессе принадлежит кодеину, доступ к которому, равно как и к другим опиатам, нужно контролировать. Аргументов в пользу гипотезы об аддитивном потенциале доксиламина авторы не приводят. Таким образом, рекомендуя доксиламин, следует придерживаться инструкции и с осторожностью назначать его пациентам из групп риска по злоупотреблению психоактивными веществами.

Особые случаи применения доксиламина

Антигистаминные препараты практически не влияют на синтез и высвобождение гистамина. Поэтому потенциальные нежелательные явления на фоне приема доксиламина возникают из-за их действия на рецепторы. Сухость слизистой рта, обострение глаукомы и потенциальное снижение когнитивных функций связаны с М-холиноблокирующим эффектом, а ухудшение течения гиперплазии простаты – с альфа-адреноблокирующим. Нарушения сенсорных и моторных реакций вызваны гистаминергическим и М-холиноблокирующим эффектом.

Анализируя данные о безопасности доксиламина, приходится опираться на сведения об антигистаминных препаратах первого поколения в целом. Все они влияют на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При этом данных именно по доксиламину в литературе не встречается [14]. Так или иначе, назначая доксиламин, следует рекомендовать пациентам воздержаться от управления автомобилем в утренние часы.

Гистамин участвует в сенсорных и моторных реакциях, поэтому подавление его активности связано с повышенным риском падений. Н. Cho и соавт. (2018) указывают на то, что антигистаминные средства увеличивают риск травматичных падений и переломов у пожилых людей. Согласно результатам мета-анализа пяти исследований, отношение шансов составило 2,03 (95% ДИ 1,49–2,76, $p = 0,41$, $I^2 = 0\%$) [15]. Полученных данных достаточно для того, чтобы ограничить применение антигистаминных препаратов первого поколения у пожилых пациентов с высоким риском падения.

Суррогатным маркером риска назначения антигистаминных препаратов можно считать возраст старше 65 лет. Согласно инструкциям к лекарственным средствам, содержащим доксиламин, у пациентов такого возраста их надо использовать с осторожностью. Однако у женщин в связи с высокой распространенностью постменопаузального остеопороза риск может быть значительно выше даже в более молодом возрасте. Именно поэтому важно спрашивать пациента, имели ли место эпизоды падения за последний год, и если их было два или больше, то по возможности ограничить использование антигистаминных средств.

Антигистаминные препараты первого поколения способны влиять на когнитивные функции. Однако сила этого эффекта и его клиническая значимость остаются спорными. В одном крупном проспективном исследовании оценивалась возможная взаимосвязь применения холинергических препаратов и риска деменции. Выяснилось, что эта связь действительно существовала и отмечалась в основном на фоне приема трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов первого поколения и препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря. В то же время сила этой связи была умеренной, и сам эффект проявлялся только как накопительный при постоянной и долгосрочной терапии (в течение трех и более лет). Связь была убедительно показана для таких препаратов, как хлорфенирамин, меклозин, доксепин, оксипу-



тин и оланзапин [16]. Доксиламина среди них нет. Кроме того, надо учитывать, что толерантность при терапии доксиламином развивается в течение нескольких дней, поэтому его способность негативно влиять на когнитивные функции маловероятна. Вместе с тем, рекомендуя доксиламин, необходимо предупредить пациента о важности краткого курса приема препарата.

Нужно помнить, что антигистаминные препараты способны обострить течение глаукомы – состояния, связанного с повышенным внутриглазным давлением. В частности, описаны случаи повышения внутриглазного давления на фоне использования прометазина, циметидина, ранитидина [17]. Механизм этого эффекта связан со зрачковым блоком, обусловленным холиноблокирующим действием. По этой причине доксиламин, как и другие препараты с подобным эффектом, противопоказан при закрытоугольной глаукоме. На случай, если пациент не проходил обследования у офтальмолога, полезно знать факторы риска (пожилой возраст, женский пол, дальнозоркость) и рекомендовать консультацию специалиста.

Считается, что антигистаминные средства первого поколения могут негативно влиять на сердечную функцию. Однако только в 2015 г. был опубликован первый представительный обзор, объединивший данные фармаконадзора различных европейских стран и поставивший цель выяснить, какие из антигистаминных средств представляют относительно большую или меньшую опасность для сердечно-сосудистой системы. Были проанализированы данные за 2004–2011 гг. по всем случаям «пируэтной тахикардии» (torsades des pointes), аномалий QT, желудочковой аритмии и остановки сердца и связанной с ней смерти. Выяснилось, что большая часть нефатальных нарушений ритма связана с дифенгидраминами. Был сделан вывод о том, что доксиламин относится к действующим веществам с относительно меньшим уровнем опасности для сердечно-сосудистой системы [18].

Доксиламин противопоказан при заболеваниях предстательной железы, нарушающих отток мочи. В литературе не удалось обнаружить прямых указаний на связь именно доксиламина с отягощением этого заболевания. Доксиламин попадает под запрет вместе с другими антигистаминными средствами первого поколения, в особенности дифенгидраминами и хлорфенираминами [19].

Доксиламин в мировой клинической практике

В отдельных клинических рекомендациях есть указания на применение доксиламина, несмотря на слабую доказательную базу. Например, в обзоре методов лечения инсомний, выполненном E. Ringdahl и соавт. (2004), упоминается о том, что дифенгидрамин и доксиламин – широко распространенные безрецептурные средства, при использовании которых следует, однако, учитывать риски у пожилых людей. В положении Британской ассоциации психофармакологии (2010) указывается на ограниченное место антигистаминных препаратов в лечении инсомний. Отмечается, что их могут назначать психиатры и врачи первого звена, особенно при инсомнии, вызванной синдромом отмены алкоголя или лекарственного средства. Кроме того, их допустимо применять для того, чтобы избежать риска кросс-зависимости [20]. Эксперты Европейского руководства по лечению инсомний (2017) отмечают низкое качество доказательной базы эффективности антигистаминных препаратов. В связи с этим они не рекомендуются к использованию при инсомниях [21]. В этом руководстве относительно мало внимания уделяется вопросам терапии острой инсомнии и не освещается вопрос нарушений сна у беременных. В гайдлайне Американской врачебной коллегии (2016) по лечению хронической инсомнии кратко указывается, что давно применяемые антигистаминные препараты, в частности дифенгидрамин и тразодон, не были в достаточной мере изучены и далее они не рассматриваются [22]. Что касается отечественных рекомендаций по лечению инсомнии, то

в них доксиламин позиционируется как более современный по сравнению с дифенгидраминами препарат. В клинической практике ему отводится роль средства для коррекции кратковременных расстройств сна и расстройств сна у беременных [23]. В руководстве Американской академии медицины сна (2017) также указывается на низкое качество доказательной базы по антигистаминным препаратам. В основные положения вынесена рекомендация не использовать дифенгидрамин в лечении инсомнии. Доксиламин в руководстве не упоминается, поскольку, как было сказано выше, в США он назначается существенно реже, чем дифенгидрамин [24].

Таким образом, можно выделить ряд показаний для применения доксиламина.

1. Острая инсомния, вызванная одним или несколькими стрессовыми факторами: конфликт на работе и в межличностных отношениях, серьезное заболевание у самого человека или его ближайшего окружения, потеря или смена работы, утраты и др. [25].

2. Инсомния, возникшая как проявление синдрома отмены алкоголя или какого-либо лекарственного средства [20].

3. Инсомния на фоне лекарственной зависимости, в частности при длительном приеме снотворных, действующих на постсинаптический ГАМКергический комплекс (как правило, бензодиазепинов) и необходимость перехода на антагонист рецепторов другого нейромедиатора [1].

4. Расстройства сна в течение всей беременности, но не в период лактации [23].

Одним из препаратов доксиламина, доступных в России, является препарат Реслип (АО «ФП «Оболенское»). По показателям сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности он соответствует оригинальному препарату доксиламина. Реслип назначается при проходящих нарушениях сна в дозе 7,5–15 мг сроком на два – пять дней перед сном. *

Работа выполнена при поддержке АО «ФП «Оболенское».

Неврология



Литература

1. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование – сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13–23.
2. Simons F.E. Advances in H1-antihistamines // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 21. P. 2203–2217.
3. Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S. et al. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis // J. Chromatogr. A. 2007. Vol. 1147. № 2. P. 261–269.
4. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography // J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 44. № 8. P. 890–900.
5. Slaughter S.R., Hearn-Stokes R., van der Vlugt T., Joffe H.V. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 12. P. 1081–1083.
6. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4-2. С. 73–82.
7. Pelsler A., Müller D.G., du Plessis J. et al. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats // Biopharm. Drug Dispos. 2002. Vol. 23. № 6. P. 239–244.
8. Cantrell F.L., Clark A.K., McKinley M., Qozi M. Retrospective review of unintentional pediatric ingestions of doxylamine // Clin. Toxicol. 2015. Vol. 53. № 3. P. 178–180.
9. Doxylamine // LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.
10. Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis // Am. J. Perinatol. 1997. Vol. 14. № 3. P. 119–124.
11. Doxylamine // Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2018.
12. Richardson G.S., Roehrs T.A., Rosenthal L. et al. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines // J. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 22. № 5. P. 511–515.
13. Hopkins R.E., Dobbin M., Pilgrim J.L. Unintentional mortality associated with paracetamol and codeine preparations, with and without doxylamine, in Australia // Forensic Sci. Int. 2018. Vol. 282. P. 122–126.
14. Popescu F.D. H1 antihistamines and driving // J. Med. Life. 2008. Vol. 1. № 3. P. 262–268.
15. Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2018. Vol. 29. № 10. P. 2163–2170.
16. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 3. P. 401–407.
17. Badhu B.P., Bhattarai B., Sangraula H.P. Drug-induced ocular hypertension and angle-closure glaucoma // Asia Pac. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 2. № 3. P. 173–176.
18. Poluzzi E., Raschi E., Godman B. et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0119551.
19. Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e86215.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 4-2. С. 28–35.

Doxylamine: Efficiency, Safety and the Place in the Clinical Practice

D.I. Burchakov¹, K.A. Zabaluyev², R.A. Chilova, MD, PhD, Prof.³

¹ Higher Medical School, Moscow

² Tver State Medical University

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Denis I. Burchakov, dr.denis.burchakov@gmail.com

Doxylamine is an inverse agonist of histamine H₁-receptors with a sedating effect. It is used to treat sleep disorders and hyperemesis gravidarum since the middle of the 20th century. The review contains the available data on its effectiveness, safety concerns, and the peculiarities of prescription in patients with high risk of adverse events. The place of doxylamine in clinical guidelines and in real clinical place is discussed.

Key words: sleep disorders, antihistamines, doxylamine

14-15 ФЕВРАЛЯ 2020

Конгресс-центр Первого МГМУ имени И.М. Сеченова / г. Москва, ул. Трубецкая, 8, с. 2

IV ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «ОШИБКИ, ОПАСНОСТИ
И ОСЛОЖНЕНИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ»,
объединенный с VIII МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ «ПРОБЛЕМА
БЕЗОПАСНОСТИ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ»

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ МЕРОПРИЯТИЯ

- Эпидемиология осложнений в анестезиологии
- Периоперационный период пациента высокого риска
- Современные технологии управления анестезией – минимизация осложнений и ошибок
- Современные стратегии проведения трансфузии компонентов крови
- Критические состояния и экстракорпоральные методы
- Инфузионная терапия. Основные ориентиры
- Инновационные и традиционные методы лечения тяжелой ОДН
- Инновационные подходы к антимикробной терапии в ОРИТ
- Сочетанная травма
- Мультидисциплинарный подход
- Боль и седация
- Регионарная анестезия – новые технологии
- Периоперационное ведение больных с гемостазиологическими проблемами
- Психические расстройства в анестезиологии и интенсивной терапии
- Терагностика и сепсис
- Ранняя реабилитация в ОРИТ
- Массивная кровопотеря. Трансфузионные риски и современная трансфузионная практика
- Трудные дыхательные пути в различных областях анестезиологии
- Анестезиологические аспекты материнской смертности
- Амбулаторная анестезиология
- Анестезия и послеоперационный период у детей. Минимизация рисков

ОРГАНИЗАТОРЫ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



КОНТАКТЫ

Егоров Илья
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 117
Моб.: +7 (929) 538-34-16
E-mail: info@anesteducation.ru

Реклама

WWW.ANESTEDUCATION.RU



Современные представления об инсомнии и возможностях применения снотворных препаратов

К.Н. Стрыгин, к.м.н., М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.

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

Для цитирования: Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Современные представления об инсомнии и возможностях применения снотворных препаратов // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 54–60.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-54-60

Инсомния представляет собой широко распространенное в общей популяции состояние, которое сопряжено с многочисленными социальными и медицинскими последствиями. В статье приводятся современные определения, классификация и диагностические критерии инсомнии. Рассматриваются представления о патофизиологии и патогенезе развития заболевания. Обсуждается использование снотворных средств в лечении острой и хронической инсомнии с учетом принадлежности к разным химическим группам, фармакокинетики, а также клинической картины и сопутствующих симптомов нарушений сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, гипнотики, залеплон

В настоящее время инсомния (бессонница) считается самостоятельной нозологической формой и представляет собой расстройство, которое характеризуется повторяющимися нарушениями инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающими несмотря на наличие условий для сна и достаточного количества времени и проявляющимися различными нарушениями дневной деятельности [1].

Инсомния определяется не общим временем сна, а неспособностью получить сон, достаточный по времени или качеству, чтобы чувствовать себя бодрым на следующее

утро. При этом важно учитывать базовый уровень потребности во сне. Например, у человека, которому требуется всего пять часов сна, чтобы выспаться, бессонницы (инсомнии) нет. А если человеку нужно десять часов сна, то после восьми часов сна он не будет чувствовать себя бодрым и у него могут быть симптомы инсомнии.

Эпидемиология

В учреждениях первичной медицинской помощи бессонница лидирует среди жалоб, связанных со сном, и занимает второе место по частоте после боли.

Инсомния рассматривается как отдельное расстройство, даже если

она связана с другими соматическими, неврологическими или психическими расстройствами [2]. Оценки распространенности инсомнии в разных исследованиях сильно отличаются, в том числе из-за несоответствия в определениях и диагностических критериях, отсутствия единообразия характеристик эпизодов, их продолжительности, частоты, наличия ремиссий.

В одном из обзоров авторы проанализировали данные более 50 эпидемиологических исследований (с различными репрезентативными выборками или группами населения) и попытались определить распространенность инсомнии. Трудности в инициации и поддержании сна или невосстанавливающий сон отметили 30–48% участников. Эти показатели снижались до 16–12% при добавлении модификаторов частоты эпизодов (по крайней мере, три ночи в неделю или чаще). Симптомы инсомнии, которые сопровождаются проблемами в течение дня, связанными с нарушением ночного сна, встречались в 9–15% случаев. Недовольство качеством или количеством сна высказали 8–18% населения в целом. Распространенность бессонницы, отвечающей критериям



наиболее строгой классификации Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам IV пересмотра, составила 4,4–6,4%.

В отечественном исследовании, проводившемся в 2011 г. среди городского и сельского населения Чувашской Республики, 20% респондентов ответили утвердительно на вопрос о том, есть ли у них частые или постоянные нарушения сна [3].

Значимые факторы риска

Пол. Все эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что инсомния встречается у женщин чаще, чем у мужчин, в соотношении примерно 1,5:1. Это особенно четко прослеживается, если сравнивать женщин в пери- или постменопаузе и мужчин соответствующего возраста.

Возраст. Предполагается, что пожилой возраст – фактор риска развития бессонницы. В одном из исследований (n = 13 057) симптомы инсомнии регистрировались более чем у трети населения старше 65 лет. Однако многомерные модели показали, что сам возраст и процесс старения не являются предикторами нарушения сна и что в пожилом возрасте развитие инсомнии в большей степени связано с низкой физической и социальной активностью, сопутствующими заболеваниями и психическими расстройствами. В этом исследовании распространенность симптомов бессонницы у здоровых пожилых людей, ведущих активный образ жизни, достоверно не отличалась от таковой у молодых людей [4].

Этнокультурные факторы. В США было обследовано 1007 человек в возрасте 25–60 лет, принадлежащих к разным этническим группам. Среди них инсомния была диагностирована у 20% белых, 18% чернокожих, 14% латиноамериканцев и 9% азиатов. В целом, азиаты чаще сообщали о хорошем ночном сне. Вполне возможно, что люди разных национальностей и культур неодинаково воспри-

нимают свои проблемы со сном. Соответственно, то, что одни расценивают как норму, другие будут считать ненормальным.

Сменная работа. В нескольких исследованиях было показано, что люди, работающие посменно или сутками, чаще страдают инсомнией по сравнению с работниками с фиксированным дневным графиком, причем жалобы на нарушения сна увеличиваются пропорционально длительности работы. Работа в ночную смену может не только вызывать бессонницу, но и оказывать стойкое негативное влияние на качество сна даже после возвращения к дневному графику.

Социальные факторы. Инсомния больше распространена среди людей с низким социально-экономическим статусом, низким уровнем образования и безработных. В группе риска также одинокие люди и люди, испытывающие хронические стрессовые нагрузки.

Медицинские проблемы (соматические, неврологические и психические расстройства). Показано, что инсомния чаще встречается у больных с сердечной недостаточностью, хронической obstructивной болезнью легких, эндокринными заболеваниями, болевыми синдромами, тревожными и депрессивными расстройствами, токсикоманией, шизофренией и т.д.

Таким образом, инсомния – распространенное заболевание, требующее внимания и терапии. Женщины и пожилые люди, как правило, страдают от бессонницы чаще остальных. К другим факторам риска развития инсомнии относятся психосоциальные стрессоры, низкий социально-экономический уровень, безработица, отсутствие спутника жизни, стресс-факторы, связанные с работой, а также соматические и психические заболевания.

Патофизиология

В настоящее время получены убедительные доказательства того, что инсомния может носить наследственный характер [5]. Так,

распространенность инсомнии у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных. Среди лиц, находящихся в первой степени родства, частота инсомнии составляет 35–55%, что гораздо выше, чем в общей популяции. При этом ассоциация сильнее между матерями и дочерьми. Предполагается, что уязвимость для развития стресс-индуцированных нарушений сна может быть генетически обусловлена и ее наследуют около 29% женщин и 43% мужчин. Стрессовые жизненные события у таких людей могут повышать активность стресс-регуляторных систем (то есть гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси), что в свою очередь может вызывать долговременные изменения в структурах головного мозга, в частности в гиппокампе. Гиппокамп – особенно пластичная область мозга, уязвимая для стресса и гормонов стресса. Повторное воздействие стресса способно изменить его нейрогенез, провоцируя развитие хронической инсомнии. Однако стоит отметить, что помимо генетической предрасположенности необходимо учитывать влияние среды обитания, усвоенное поведение (например, наблюдение за поведением родителей) и психопатологию.

Согласно результатам исследований, для инсомнии характерны признаки повышенного возбуждения в когнитивно-эмоциональной и поведенческой сферах, а также на вегетативном или центральном уровнях нервной системы. Среди них увеличение частоты сердечных сокращений и вариабельность сердечного ритма, усиление метаболизма в течение суток, повышение температуры тела, рост концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола (основного гормона реакции на стресс), особенно в вечернее время, высокочастотная электроэнцефалографическая активность во время медленного сна [6]. Это свидетельствует о повышенной активности симпатической нервной системы и гиперактивации гипо-

Неврология



таламо-гипофизарно-надпочечниковой оси во время сна и бодрствования. Предполагается, что физиологическая дисрегуляция этих систем – основная причина развития инсомнии.

С помощью методов нейровизуализации (например, позитронной эмиссионной томографии) установлено, что у больных инсомнией по сравнению со здоровыми людьми во второй стадии сна изменены метаболизм и активность в следующих областях мозга: восходящей ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе, мозжечковой миндалине, гиппокампе, островковой и передней части поясной извилины и префронтальной коре головного мозга. Этот факт позволяет предположить, что гиперактивность и возбуждение этих структур (так называемого эмоционального мозга), ответственных за регуляцию эмоциональных и когнитивных функций, один из патофизиологических факторов в развитии инсомнии [5].

Диагностика

Инсомния – клинический диагноз, основывающийся на субъективных жалобах. Симптомы инсомнии могут быть разнообразными, возникать по разным причинам, меняться от ночи к ночи и с течением времени.

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения необходим тщательный сбор анамнеза. Нужно уточнить время возникновения каждого симптома, частоту и динамику их проявления, наличие жалоб на нарушения дневного бодрствования. Далее узнать у пациента, есть ли у него соответствующие условия и достаточное количество времени для сна. Следует выяснить, как спал больной в детстве и юности, каков был сон в новых условиях, после стресса и перед эмоционально значимыми событиями, каковы особенности циркадианного ритма, повседневной бытовой и профессиональной активности, работал ли он когда-нибудь в ночное время, часто ли менял

часовые пояса. Кроме того, определить привычное время укладывания в постель и подъема утром в рабочие и выходные дни, возможность дневного сна. Следует также выявить симптомы других нарушений сна (храпа, остановок дыхания во сне, парасомний, синдрома беспокойных ног), сопутствующих соматических и психических заболеваний, приема препаратов и веществ, которые могут способствовать развитию инсомнии. Надо узнать о ранее проводимом лечении, способах, с помощью которых пациент пытался справиться с возникающими у него нарушениями сна. Помимо тщательного сбора анамнеза не менее важно выявить дисфункциональные убеждения, ошибочные оценки, нарушения восприятия и нереалистичные ожидания относительно своего сна, играющие значимую роль в поддержании бессонницы. Комплексный подход к пониманию как поведения, так и взглядов и убеждений, касающихся вопросов сна, существенен для адекватной и эффективной терапии инсомнии [7].

В диагностике инсомнии дополнительно можно использовать различные анкеты и опросники (например, Питтсбургский индекс качества сна, индекс тяжести инсомнии, Эпвортскую шкалу сонливости). Они помогают оценить выраженность нарушений сна, сопутствующие инсомнии синдромы, дневную сонливость. Однако необходимо учитывать, что результаты этих тестов субъективны и могут значительно отличаться от реальности. Более точными и объективными методами оценки показателей цикла «сон – бодрствование» считаются заполнение дневника сна и актиграфия, позволяющие уточнить особенности режима больного, выявить нарушения циркадианного ритма, отследить эффективность лечения.

Для подтверждения диагноза инсомнии полисомнография не требуется, но она нужна для исключения других расстройств сна,

например синдрома апноэ сна, синдрома периодических двигательных конечностей, нарколепсии, а также при подозрении на парадоксальную инсомнию. Кроме того, результаты полисомнографии могут быть полезными для повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии и разрушения дисфункциональных убеждений больного относительно своего сна.

Классификация

По сравнению с предыдущей Международной классификацией расстройств сна (МКРС-2) в последней редакции (МКРС-3) произошли значительные изменения в классификации инсомнии с точки зрения ее концептуальной основы. Ранее инсомния рассматривалась с позиции первичного и вторичного расстройства, связанного с лежащим в его основе психическим или соматическим заболеванием или злоупотреблением психоактивными веществами. Выделяли следующие клинические формы первичной инсомнии: психофизиологическая, идиопатическая, парадоксальная (если основным симптомом образующим фактором было нарушение восприятия собственного сна), инсомния вследствие нарушения гигиены сна, поведенческая инсомния детского возраста. К вторичным инсомниям относились инсомнии, возникшие при психических расстройствах или соматических заболеваниях, и инсомнии, связанные с приемом лекарственных препаратов или других субстанций. Однако многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов. С учетом общности патогенетических механизмов и методов терапии предложено рассматривать инсомнию как самостоятельное состояние, которое часто сопутствует другим заболеваниям. Исходя из вышеизложенного в МКРС-3 выделя-



ют три клинические формы инсомнии:

- ✓ хроническая инсомния (основной критерий – длительность более трех месяцев);
- ✓ острая инсомния (основной критерий – длительность менее трех месяцев);
- ✓ инсомния неуточненная (временный диагноз).

Течение и медицинские последствия

Хроническая инсомния протекает с периодами ремиссий и рецидивов. Имеющиеся исследования показывают, что рецидивы инсомнии в течение 1–20 лет возникают почти в 75% случаев, чаще у женщин и пожилых людей, а 40% пациентов с хронической инсомнией вообще не достигают стойкой ремиссии. Выяснилась закономерность: чем выраженнее были симптомы инсомнии в начале заболевания, тем выше вероятность того, что заболевание приобретет хроническое течение и будет рецидивировать. С. Могін и соавт. в течение года наблюдали 464 пациента с нарушениями сна в анамнезе и выявили потенциальные факторы риска рецидива инсомнии: эпизоды инсомнии в анамнезе, положительная семейная история инсомнии, высокая предрасположенность к возбуждению, низкая самооценка общего состояния здоровья, болевые синдромы [8].

В отсутствие лечения инсомния оказывает выраженное негативное влияние на здоровье. Показано, что риск развития депрессии у больных инсомнией увеличивается в два – четыре раза. Большинство исследований подтверждают связь между бессонницей и снижением когнитивных способностей как у людей среднего возраста, так и у пожилых, в большей степени у мужчин. Люди, страдающие инсомнией, показали худшие результаты в тестах на внимание, решение абстрактных проблем, визуально-пространственное мышление и память, включая рабочую, эпизодическую, долговременную и вербальную [9]. Плохое

качество сна ассоциировалось с увеличением потребления пищи в ночное время, что частично объясняет его связь с ожирением [10]. При хронической бессоннице выше риск развития диабета, особенно у людей, которые спят менее пяти часов. Кроме того, у больных с коротким сном на 45% увеличивается вероятность развития гипертонической болезни или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Таким образом, инсомнию необходимо лечить на раннем этапе для минимизации негативного влияния на качество жизни, уменьшения риска развития психиатрических и соматических расстройств, социальных последствий.

Лечение

Несмотря на значительные достижения в понимании нейробиологии регуляции сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой.

В рекомендациях профессиональных сообществ: Американской ассоциации медицины сна (2008) [12], Российского общества сомнологов (2016) [13], Европейского общества изучения сна (2017) [14], Британской ассоциации психофармакотерапии (2019) [15] отмечается, что вне зависимости от формы инсомнии методом первоочередного выбора лечения является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Она включает соблюдение правил гигиены сна, ограничение внешней стимуляции (контроль стимула), терапию ограничением сна и отдыха, познавательные (когнитивные) методики. Механизм действия КПТ согласуется с моделями регулирования сна и бодрствования и развития инсомнии. Многочисленные исследования продемонстрировали, что эффективность КПТ, особенно при хронической инсомнии, равна таковой фармакотерапии [16].

Кроме того, все рекомендации по лечению инсомнии объединяют следующие положения:

- ✓ к фармакотерапии прибегают при неэффективности или недоступности КПТ;

- ✓ снотворные препараты эффективны при кратковременном приеме (≤ 4 недель);

- ✓ снотворные препараты с более коротким периодом полураспада вызывают меньше побочных эффектов, связанных с седацией по утрам;

- ✓ долгосрочное лечение с помощью снотворных средств не показано из-за отсутствия доказательств и возможных побочных эффектов;

- ✓ пациентам, принимающим снотворные средства ежедневно, настоятельно рекомендуется плавная отмена препаратов.

Спектр препаратов, применяемых в терапии инсомнии, достаточно широк: бензодиазепины, небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, нейролептики, антиконвульсанты, препараты мелатонина (таблица). Каждое лекарственное средство имеет свои особенности, которые нужно принимать во внимание при назначении лечения. Кроме того, следует учитывать клиническую картину и сопутствующие инсомнии симптомы.

В данной статье обсуждается использование снотворных препаратов, для которых инсомния является непосредственным показанием к применению. Эффективность снотворных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и рассмотренных ниже, подтверждена методами доказательной медицины.

Z-группа

К этой группе относятся небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов с названиями, начинающимися на Z.

Зопиклон. Производное циклопирролона, связывающееся преимущественно с альфа-1-субъединицей ГАМК_A-рецепторного комплекса, что и определяет его преимущественно снотворный эффект. Кроме того, описано незначительное влияние препарата на альфа-2-субъединицу, что может обуславливать

Неврология



Препараты разных химических групп, используемые в терапии инсомнии

Русское название	Международное название	Химическая группа	Доза, мг	Период полувыведения, ч
Золпидем	Zolpidem	Имидазопиридин	10,0	2,40
Зопиклон	Zopiclon	Циклопирролон	7,5	5,50–6,00
Залеплон	Zaleplon	Пиразолопиримидин	10,0	1,00
Клоназепам	Clonazepam	Бензодиазепин	2,0	18,00–50,00
Феназепам	Phenazepam	Бензодиазепин	1,0	6,00–18,00
Лоразепам	Lorazepam	Бензодиазепин	2,5	8,00–15,00
Нитразепам	Nitrazepam	Бензодиазепин	10,0	26,00
Мелатонин	Melatonin	Индол	2,0–3,0	0,75
Доксиламин	Doxylamine	Этаноламин	15,0	10,00
Амитриптилин	Amitriptyline	Трициклический антидепрессант	12,5–25,0	10,00–26,00
Тразодон	Trazodone	Триазолопиридиновый антидепрессант	25,0–150,0	5,00–9,00
Миртазапин	Mirtazapine	Тетрациклический антидепрессант	7,5–30,0	20,00–40,00
Миансерин	Mianserin	Тетрациклический антидепрессант	7,5–30,0	21,00–61,00
Кветиапин	Quetiapine	Дибензодиазепиновый нейрорелептик	25,0–250,0	7,00
Габапентин	Gabapentin	Производное гамма-аминомасляной кислоты	100,0–900,0	5,00–7,00
Прегабалин	Pregabalin	Производное гамма-аминомасляной кислоты	150,0–300,0	6,30

седативный эффект. Зопиклон – самый длительно выводящийся (период полувыведения составляет 5,5 часа) препарат Z-группы. Хроническая инсомния – одно из показаний к его назначению. В четырех рандомизированных клинических исследованиях был продемонстрирован клинический эффект зопиклона в отношении субъективных и объективно оценивавшихся показателей сна. Опубликовано большое количество неконтролируемых отечественных клинических исследований, подтвердивших положительное влияние препарата на показатели сна в различных популяциях больных и здоровых людей.

Золпидем. Имидазопиридиновый агонист ГАМК_A-рецепторов с периодом полувыведения 2,5 часа. Препарат показан при инсомнических нарушениях сна, как кратковременных, так и хронических. В семи рандомизированных исследованиях был продемонстрирован положительный эффект препарата в отношении субъективных и объективно оценивавшихся

показателей сна. По результатам трех исследований, посвященных оценке безопасности применения золпидема в течение длительного времени, на фоне позитивных эффектов в отношении показателей сна развития привыкания отмечено не было [17]. В отечественных открытых клинических исследованиях было подтверждено благоприятное влияние золпидема на показатели сна.

Залеплон. Синтезирован последним из Z-препаратов. Селективно связывается с альфа-1-субъединицей ГАМК_A-рецепторного комплекса, оказывая чисто снотворное действие. Имеет пиразолопиримидиновую структуру и самый короткий период полувыведения (один час). В четырех рандомизированных исследованиях показано положительное влияние препарата на субъективные и объективные показатели сна. В. Stone и соавт. установили более высокую безопасность залеплона в отношении воздействия на память и психомоторные функции в сравнении с зопиклоном [18]. В открытом

продолжительном исследовании с участием пожилых людей залеплон в дозе 5–10 мг применялся в течение года. Такое лечение привело к достоверному улучшению засыпания, увеличению длительности сна и сокращению числа ночных пробуждений, при этом после прекращения приема препарата «рикошетной» инсомнии не отмечалось [19].

В Российской Федерации залеплон представлен под торговым названием Соната Адамед в дозировке 10 мг (производитель «Адамед Фарма»). В отличие от других гипнотиков препарат не подлежит предметно-количественному учету, что значительно повышает его доступность.

Производные бензодиазепина

Эти лекарственные средства действуют на все типы субъединиц ГАМК_A-рецепторного комплекса, вызывая не только снотворный, но и анксиолитический, противоэпилептический, амнестический и другие эффекты. В связи с этим вероятность развития нежелательных явлений при их применении достаточно высока, особенно у препаратов с длительным периодом полувыведения.

Среди бензодиазепиновых препаратов доступны в России и показаны для лечения нарушений сна инсомнического характера феназепам, оксазепам, лоразепам, диазепам, нитразепам, клоназепам. Однако только нитразепам и лоразепам в значительном количестве рандомизированных клинических исследований подтвердили положительный эффект в отношении субъективных и объективных показателей сна в сравнении как с плацебо, так и с другими препаратами. Существует также ограниченное количество плацебоконтролируемых и сравнительных исследований клоназепама и диазепама в качестве снотворных. Другие бензодиазепиновые снотворные препараты, прошедшие клинические исследования, в частности эстазолам, темазепам, триазолам, флуразепам, в России не доступны.



Подчеркивается, что Z-препараты имеют преимущество перед бензодиазепинами в отношении более низкой вероятности развития привыкания, зависимости, «рикошетной» инсомнии, нарушений памяти и внимания.

Практические рекомендации

Для оптимального лечения необходимо тщательно собрать анамнез, в том числе узнать о сопутствующих заболеваниях, картине нарушений сна, использовании гипнотических препаратов в прошлом, включая эффективность и нежелательные явления. До начала фармакотерапии нужно обсудить с пациентом патофизиологию бессонницы и потенциальные отягчающие факторы, варианты лечения, в частности КПТ и фармакотерапию или их комбинацию. Кроме того, провести базовую оценку сна для мониторинга реакции на терапию, проинструктировать насчет приема лекарств, особенно времени, отведенного для сна, после этого предупредить о потенциальных неблагоприятных воздействиях. Важно, чтобы доза препарата и режим применения были индивидуальными, согласованы с пациентом и контролировались врачом. Желательно начинать лечение с самой низкой дозы (при необходимости она может быть скорректирована). Нужно следить за эффективностью лечения и побочными реакциями в течение первых трех – семи дней.

Выбор препарата должен основываться на его фармакокинетическом профиле и данных по его эффективности и безопасности. Важно учитывать временную структуру нарушений сна. Так, при преимущественном нарушении засыпания предпочтительно принимать залеплон или золпидем, чтобы избежать эффекта остаточной утренней седации.

При проблемах засыпания после ночного пробуждения возможен два подхода. Первый – принимать перед сном лекарство с длительным периодом полувыведения, например зопиклон. Второй –

принимать после ночного пробуждения препарат короткого действия, в частности золпидем или залеплон. При предутренних пробуждениях преимущество имеет залеплон как препарат с наименьшим периодом полувыведения.

Фармакотерапия – приемлемый метод лечения острой инсомнии, особенно ее ситуационных форм, которые могут возникать во время изменений условий сна или чаще в период стрессовых ситуаций. Восстановление сна с помощью снотворных средств предотвращает формирование поддерживающих инсомнию факторов, тем самым воздействуя на патогенетические основы инсомнии. Даже сама мысль, что можно воспользоваться препаратом, успокаивает больного и способствует засыпанию.

Вопрос о длительном приеме снотворных средств – один из наиболее спорных в психофармакологии. Большинство зарегистрированных в России снотворных препаратов имеют ограничения по срокам применения (две – четыре недели). Традиционно считается, что, если превысить четыре недели, это увеличит вероятность развития феноменов привыкания и лекарственной зависимости. Клинических данных, подтверждающих это в отношении современных препаратов, нет. Неправильно думать, что такая точка зрения основана на результатах исследований, продемонстрировавших изменение соотношения «риск – польза» в нежелательную сторону после двух-трех недель лечения. Скорее всего, дело в отсутствии подходящих плацебоконтролируемых исследований, в которых снотворные препараты принимались дольше, чем несколько недель. Действительно, из доступных в России снотворных препаратов только для залеплона существует опыт клинического использования в течение года [19]. Нет никаких практических параметров фармакотерапии при хрониче-

ской инсомнии, и нет единого мнения относительно долгосрочного фармакологического лечения хронической бессонницы. Общие рекомендации указывают на выбор наименьшей эффективной дозы с постепенным ее снижением, когда это возможно. Однако постоянный прием снотворных может быть показан при тяжелой/рефрактерной или сопутствующей инсомнии. Опубликованные исследования золпидема пролонгированного высвобождения и зопиклона свидетельствуют о сохранении эффективности без развития толерантности в срок до 12 месяцев. При недостаточной эффективности КПТ, не позволяющей достичь стойкой ремиссии инсомнии, международные рекомендации допускают использование снотворных препаратов «по потребности», что дает возможность минимизировать риск развития зависимости и привыкания [14]. В данном случае преимущество также имеют Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон). Конкретная схема назначения снотворных в рекомендациях не приводится и остается на усмотрение врача.

Отмена препаратов, пусть даже временная, может позволить снизить риск развития толерантности, а также ретроспективно определить эффективность лечения и возможность полной отмены фармакотерапии. Не существует обоснованных рекомендаций, как и когда следует снижать дозы снотворных средств. На практике можно каждые три – шесть месяцев либо в периоды снижения уровня психосоциального стресса, отпусков или праздников пытаться уменьшить дозу препарата или сократить частоту его приема на один-два раза в неделю и затем полностью его отменить. Пациентов нужно заранее предупредить о возможности возникновения «рикошетной» бессонницы в течение одной-двух ночей после полного отказа от фармакотерапии. КПТ может облегчить сокращение и прекращение лечения.

Неврология

**Заключение**

За последние несколько десятилетий фармакотерапия инсомнии стала значительно эффективнее и позволяет лучше адаптироваться к различным клиническим ситуациям. Препараты назначаются с учетом различий в фармакокинетике и в за-

висимости от преобладания тех или иных симптомов бессонницы. Безопасность – постоянная проблема в лекарственной терапии, и, зная предсказуемые различия в метаболизме препаратов у определенных групп пациентов, например пожилых людей и женщин, врач может

минимизировать риски осложнений. Несмотря на эти достижения, сохраняется много нерешенных клинически значимых вопросов, требующих дальнейшего изучения. *

Статья поддержана
АО «Адамед Фарма».

Литература

1. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Grewal R.G., Doghramji K. Epidemiology of insomnia // Clinical Handbook of Insomnia. Current Clinical Neurology / ed. by H. Attarian. Switzerland: Springer, 2017. P. 13–25.
3. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 6. С. 64–67.
4. Ohayon M.M., Zuley J., Guilleminault C. et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people // J. Am. Geriatr. Soc. 2001. Vol. 49. № 4. P. 360–366.
5. Riemann D., Nissen C., Palagini L. et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 5. P. 547–558.
6. Michael M.L. Etiology and pathophysiology of insomnia // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 769–784.
7. Morin C.M., Vallières A., Ivers H. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16) // Sleep. 2007. Vol. 30. № 11. P. 1547–1554.
8. Morin C.M., Bélanger L., LeBlanc M. et al. The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169. № 5. P. 447–453.
9. Fortier-Brochu E., Morin C.M. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates // Sleep. 2014. Vol. 37. № 11. P. 1787–1798.
10. Yeh S.S., Brown R.F. Disordered eating partly mediates the relationship between poor sleep quality and high body mass index // Eat. Behav. 2014. Vol. 15. № 2. P. 291–297.
11. 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.
12. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // J. Clin. Sleep Med. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
13. 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.
14. 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.
15. Wilson S., Anderson K., Baldwin D. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: an update // J. Psychopharmacol. 2019. Vol. 33. № 8. P. 923–947.
16. Morin C.M., Davidson J.R., Beaulieu-Bonneau S. Cognitive behavior therapies for insomnia I: approaches and efficacy // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 804–813.
17. MacFarlane J., Morin C.M., Montplaisir J. Hypnotics in insomnia: the experience of zolpidem // Clin. Ther. 2014. Vol. 36. № 11. P. 1676–1701.
18. Stone B.M., Turner C., Mills S.L. et al. Noise-induced sleep maintenance insomnia: hypnotic and residual effects of zaleplon // Br. J. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 53. № 2. P. 196–202.
19. Ancoli-Israel S., Richardson G.S., Mangano R.M. et al. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia // Sleep Med. 2005. Vol. 6. № 2. P. 107–113.

Modern Ideas about Insomnia and the Possibilities of Sleeping Pills Use

K.N. Strygin, PhD, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Insomnia is a widespread phenomenon in the general population that has numerous social and medical consequences. The article provides modern definition, classification and diagnostic criteria for insomnia. The conceptions of the pathophysiology and pathogenesis of the disease are considered. The use of sleeping pills in the treatment of acute and chronic insomnia, taking into account the belonging to different chemical groups, pharmacokinetics, as well as the clinical profile and accompanying symptoms of sleep disorders are discussed.

Key words: sleep, insomnia, hypnotics, zaleplon

Соната® Адамед (Залеплон) – колыбельная вашего сна!

Высокоселективный гипнотик последнего поколения с высоким профилем безопасности¹



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



0121-SNT-RUS-AM-003

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

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

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


ADAMED
Для Семьи



Реклама



Корреляция параметров акустического анализа храпа и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

А.Ю. Мельников, А.А. Мессерле

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

Для цитирования: Мельников А.Ю., Мессерле А.А. Корреляция параметров акустического анализа храпа и степени тяжести синдрома обструктивного апноэ сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 62–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-62-66

Разработаны и апробированы в клинических условиях расширенная авторская программа и методика акустического анализа храпа. Были обследованы 198 пациентов (150 мужчин и 48 женщин) с храпом и предполагаемым синдромом обструктивного апноэ сна. Проведена запись аудиофайлов, которая синхронизировалась по времени со стандартной полисомнограммой под наблюдением персонала в условиях сомнологического центра. Получены расчетные показатели для сравнительного анализа. Выявлены параметры акустического анализа храпа с высокой корреляцией с индексом апноэ – гипопноэ по данным полисомнографии. С помощью математического анализа разработан интегральный показатель – индекс значимости храпа, имеющий наибольшую корреляцию со степенью тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. Метод акустического анализа храпа можно как использовать самостоятельно для скрининга синдрома обструктивного апноэ сна и прогнозирования степени его тяжести, так и интегрировать его в существующие системы для полисомнографической или респираторной полиграфической диагностики нарушений дыхания во сне.

Ключевые слова: храп, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), акустический анализ храпа, скрининг синдрома обструктивного апноэ сна

Введение

Храп – звуковой феномен, связанный с вибрацией структур глотки, практически всегда наблюдается при синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) и является одним из критериев диагностики

этого патологического состояния [1]. Показано, что у подавляющего большинства пациентов с постоянным (три ночи в неделю или чаще) храпом при сомнологическом обследовании обнаруживается СОАС той или иной степени

тяжести, а случаи так называемого неосложненного (изолированного) храпа, не сопровождающегося СОАС, встречаются редко [2, 3]. Обсуждается связь между теми или иными характеристиками храпа (интенсивностью, громкостью, продолжительностью в течение ночного сна и т.п.) и вероятностью диагноза СОАС, а также степенью его тяжести, причем результаты противоречивы и зависят от определенных акустических характеристик храпа, рассматриваемых в качестве возможных критериев тяжести [4, 5]. Существующие полисомнографические и респираторные полиграфические системы дают ограниченную информацию об акустических характеристиках храпа. Нередко для записи храпа в них используются пьезоэлектрические датчики или преобразователи давления дыхательного потока (носовые канюли), имеющие недостаточную частотную чувствительность и набор отслеживаемых параметров [6]. Анализ записи храпа при помощи акустических сенсоров (микрофонов) не предусматривает возможности удаления артефактов. Кроме того, такой метод позволяет оценить ограниченное число характеристик. Как правило, это количество (индекс) отдельных событий храпа за время исследования или



сна и общая продолжительность храпа. Громкость храпа при измерении в децибелах определяется расстоянием от микрофона до источника звука и не несет полезной информации.

Ранее мы показали, что внедрение систем акустического анализа храпа может значительно расширить возможности как скрининга СОАС, так и оценки степени его тяжести [7]. Исходя из этой предпосылки, была разработана и апробирована в клинических условиях расширенная программа акустического анализа храпа, результаты использования которой представлены в настоящей статье.

Материал и методы

Нами разработано специализированное программное обеспечение «Анализ храпа v. 6.0», предназначенное для исследования аудиозаписей ночного храпа пациентов. Оно позволяет изучить аудиофайл как целиком, так и по частям с целью выявления пауз/апноэ (продолжительностью 10–120 секунд), гиппноэ (снижение и фиксация амплитуды аудиосигнала ниже определенных

уровней) и акустического анализа непосредственно звуков храпа с удалением артефактов (кашля, звуков работы оборудования, речи и др.). Запись обрабатывается с возможностью экспортирования количественных параметров. Программа совместима с операционными системами Windows x64 или Linux/Mac OS, ее графический интерфейс представлен на рис. 1. Были обследованы 198 пациентов (150 мужчин и 48 женщин) с постоянным (три раза в неделю и чаще, по данным опроса) храпом и предполагаемым СОАС, средний возраст – $44,6 \pm 11,1$ года (от 13 до 78 лет).

Во всех случаях аудиофайл записывался при помощи цифрового диктофона с акустическим датчиком типа Edic-mini или его аналогом, расположенным на расстоянии 60 см от источника храпа (головы пациента). Отслеживалась максимальная и средняя громкость храпа за все периоды. При этом громкость храпа измерялась в единицах LUFS (стандарт измерения громкости звука Союза европейских вещателей, предназначенный для нормализации уровня звука при передаче телевизионно-

го и другого видео), что по сравнению с измерением в децибелах лучше отражает восприятие храпа наблюдателями и не требует калибровки уровня звука [8]. Запись синхронизировалась по времени с проведением стандартной полной полисомнографии (ПСГ) под наблюдением персонала в условиях сомнологического центра. По каждому аудиофайлу оценивались 28 основных и 34 дополнительных показателя. Были получены расчетные показатели для сравнительного анализа.

Средний индекс апноэ – гиппноэ по данным ПСГ (ИАГ-ПСГ) составил $38,8 \pm 29,3$ в час. По результатам ПСГ, тяжелая степень СОАС (ИАГ-ПСГ от 30,0 и выше) наблюдалась у 103 (52,0%) пациентов, средняя степень тяжести (ИАГ-ПСГ от 15,0 до 29,9) – у 42 (21,2%), легкая (ИАГ-ПСГ от 5,0 до 14,9) – у 48 (24,2%), отсутствие СОАС (ИАГ-ПСГ менее 5,0) – у 5 (2,5%). ИАГ-ПСГ рассматривался как основной показатель степени тяжести СОАС. Храп с частотой три и более раз в неделю отмечался в анамнезе у всех пациентов, но у семи (3,5%) из них во время ПСГ зафиксирован не был.

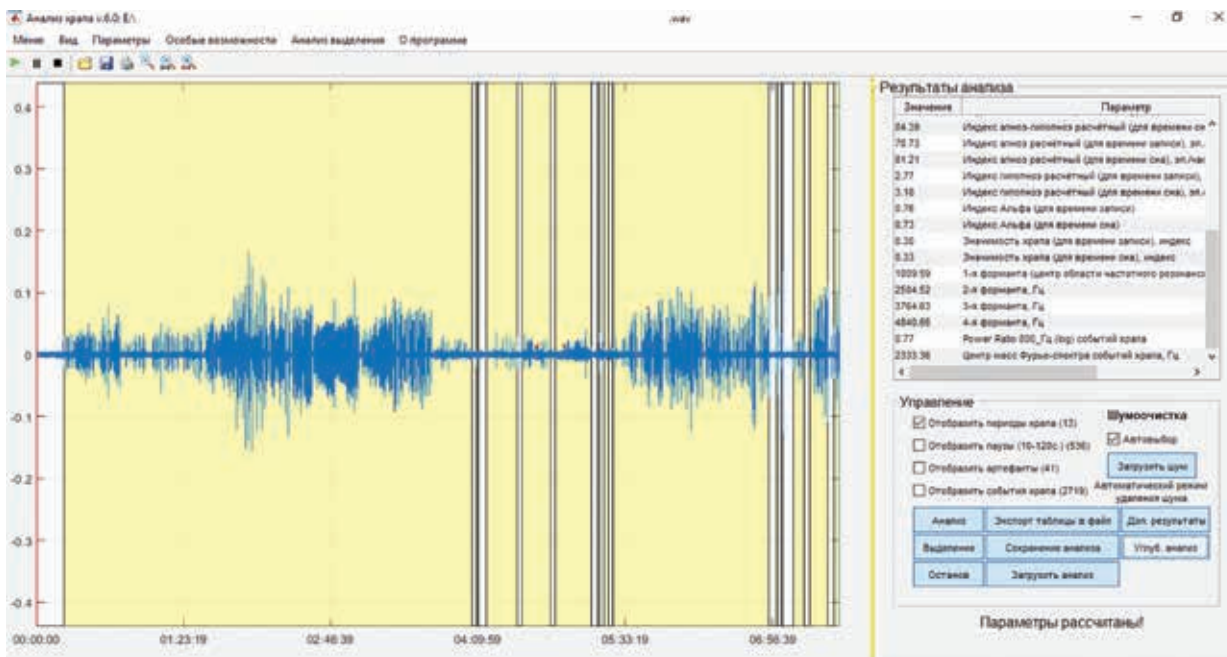


Рис. 1. Графический интерфейс программы «Акустический анализ храпа v. 6.0» с результатами обработки аудиозаписи храпа пациента Р. в течение одной ночи

Неврология



На основании результатов корреляционного анализа расчетных показателей программы «Анализ храпа v. 6.0» и ИАГ-ПСГ вычислялись производные показатели, в максимальной степени обладающие предсказательной ценностью для определения степени тяжести СОАС при акустическом анализе храпа.

Результаты

Рассмотрена корреляция степени тяжести СОАС по ИАГ-ПСГ с основными показателями акустического анализа храпа, полученными при помощи использованного программного обеспечения, и их производными.

Установлена высокая степень корреляции ИАГ-ПСГ (коэффициент корреляции (КК) > 0,70) со следующими показателями:

- индекс апноэ по неравномерности храпа расчетный (ИАР) за время записи и за время сна – КК = 0,85/0,85;
- средний динамический диапазон изменения громкости события храпа от средней до максимальной сглаженный (СДД-С) – КК = 0,80;
- индекс продолжительности храпа (ИПХ) за время записи и за время сна – КК = 0,75/0,71.

Корреляция средней силы ИАГ-ПСГ получена с индексом апноэ – гиппноэ по неравномерности храпа за время записи и за время сна (КК = 0,64/0,62), а также с общим количеством событий храпа – индексом интенсивности храпа (КК = 0,51).

С максимальной громкостью храпа корреляция ИАГ-ПСГ была слабой (КК = 0,38), а со средней громкостью – очень слабой (КК = 0,22).

Отсутствовала корреляция ИАГ-ПСГ с индексом гиппноэ по неравномерности храпа (ИГР) за время записи и за время сна – КК = 0,09/0,07. Кроме того, не было значимой корреляции между степенью тяжести СОАС и спектральными характеристиками храпа.

В качестве возможных компонентов интегрального показателя, имеющего наибольшую корреляцию со степенью тяжести СОАС (ИАГ-ПСГ), рассматривались ИАР и ИПХ за время записи и за время сна, а также СДД-С. Для удобства представления результатов в конечной формуле расчета индекса значимости храпа (ИЗХ) вместо ИАР использовался производный показатель «индекс-альфа» с абсолютной величиной от 0 до 1. Наибольшая корреляция выявлена между ИАГ-ПСГ и ИЗХ, рас-

считанным как произведение индекса-альфа на СДД-С, – КК = 0,87 (рис. 2). Данная формула была зафиксирована как формула ИЗХ. Добавление в формулу показателей продолжительности храпа снижало корреляцию с ИАГ-ПСГ. Высокой степени корреляции ИЗХ и ИАГ-ПСГ соответствовала высокая положительная предсказательная ценность (ППЦ) ИЗХ для разного уровня ИАГ-ПСГ, соответствующего различной степени тяжести СОАС:

- $ИЗХ \geq 0,08$ – ППЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≥ 5 ;
- $ИЗХ \geq 0,13$ – ППЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≥ 15 ;
- $ИЗХ \geq 0,21$ – ППЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≥ 30 ;
- $ИЗХ \geq 0,26$ – ППЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≥ 60 .

Выявлена высокая отрицательная предсказательная ценность (ОПЦ):

- $ИЗХ \leq 0,02$ – ОПЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≤ 5 ;
- $ИЗХ \leq 0,10$ – ОПЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≤ 30 ;
- $ИЗХ \leq 0,19$ – ОПЦ = 1,0 для ИАГ-ПСГ ≤ 60 .

Обсуждение результатов

Нами разработана не имеющая аналогов система комплексной оценки акустических параметров храпа, включая общие показатели (продолжительность, громкость, интенсивность как количество событий храпа в единицу времени и др.), показатели неравномерности храпа и его спектрального анализа. Начало клинической апробации программы позволило установить ряд интересных закономерностей, касающихся взаимосвязи акустических параметров храпа и степени тяжести СОАС.

Была выявлена высокая степень корреляции ИАГ-ПСГ – основного параметра, определяющего степень тяжести СОАС, с такими акустическими параметрами храпа, как ИПХ и ИАР за время записи и за время сна, а также СДД-С. Корреляция продолжительности храпа и степени тяжести СОАС рассматривалась в нескольких работах с неоднозначными ре-

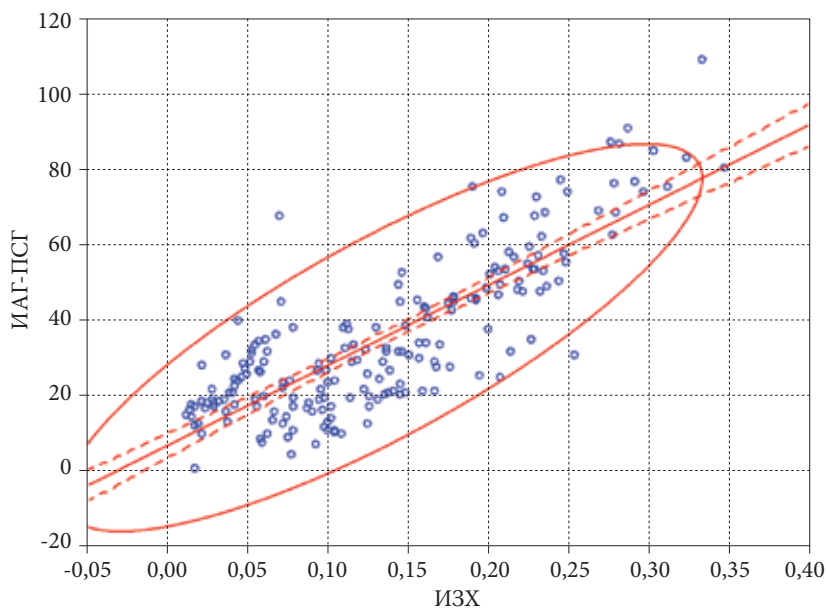


Рис. 2. Диаграмма рассеяния значимости храпа (для времени записи) и ИАГ-ПСГ



зультатами [5, 9, 10, 11]. В нашем исследовании корреляция была высокой, но тем не менее недостаточной для включения показателей ИПХ в интегральный показатель оценки степени тяжести СОАС при акустическом анализе храпа.

Проведен расчет показателей неравномерности амплитуды сигналов храпа как по неравномерности временных интервалов между событиями храпа (при этом пауза между событиями храпа продолжительностью 10 секунд и более рассматривалась как аналог апноэ, ИАР), так и по уменьшению амплитуды сигналов храпа на 30% и более продолжительностью 10 секунд и более (аналог гипопноэ, ИГР). При высокой корреляции ИАГ-ПСГ с ИАР корреляции с ИГР не обнаружено.

Важно отметить, что нами не выявлено значимой корреляции между тяжестью СОАС и громкостью храпа как средней, так и максимальной, что существенно отличается от результатов J. Kim и соавт. [4]. Однако в указанном исследовании степень тяжести СОАС и ИАГ рассчитывалась не по результатам ПСГ, а посредством артериальной тонометрии (WatchPAT), а потому полученные данные не могут считаться достоверными.

Влияние различных акустических параметров храпа на диагностику СОАС рассмотрели в систематическом обзоре H. Jin и соавт. [12]. Во включенных в обзор работах использовались разные параметры акустического анализа храпа. Например, A. Kaganajewa и соавт. применяли регрессионную логистическую модель таких параметров храпа, как частота звуковых вибраций и общая податливость дыхательных путей по алгоритму, основанному на высокоуровневой статистике [13]. J. Mesquita и соавт. изучали регулярность сигналов храпа и вариабельность временных интервалов у пациентов с различным уровнем нарушений дыхания во сне [14]. A. Ng и соавт. для дифференциации СОАС и неосложненного

храпа количественно анализировали формантные частоты F1, F2 и F3 [15]. N. Ben-Israel и соавт. оценивали комплекс производных акустических компонентов: стабильность кепстра (фурье-образа спектра уровней звукового давления) в течение ночи, энергетическую вариабельность сигналов храпа, временные соотношения фазы апноэ, стабильность частоты вибрации ткани [16]. J. Fiz и соавт. анализировали спектральную плотность и интенсивность звуков храпа [17]. S. De Silva и соавт. рассчитывали риск СОАС при храпе с помощью мультивариантной модели, включающей информацию о высоте звука, формантной частоте, структурной периодичности эпизодов, а также об окружности шеи пациентов [18].

Следует отметить, что упомянутые работы рассматривали в основном чувствительность, специфичность и предсказательную ценность параметров храпа и их комбинаций в отношении диагноза СОАС, а не степени его тяжести. При этом критерии установления диагноза различались, и в некоторых случаях речь шла о выраженной степени СОАС. По нашему мнению, пациенты с постоянным храпом образуют единую когорту, в которой нет необходимости выделять группу без нарушений дыхания во сне («неосложненного храпа»), поскольку та или иная степень обструкции верхних дыхательных путей наблюдается при храпе во всех случаях. В этой связи методологически правильнее рассматривать акустические параметры храпа для определения степени тяжести СОАС, а не для его скрининга.

Разработанная нами программа акустического анализа храпа позволяет оценить большинство параметров, которые изучали и другие исследователи. На основании корреляционного анализа удалось определить значимость каждого из них для уточнения степени тяжести СОАС и рассчитать интегральный показатель – ИЗХ,

который обладает наибольшей корреляцией с ИАГ-ПСГ. Расчет ИЗХ дает возможность использовать метод в алгоритмах диагностики и выбора тактики лечения СОАС.

Анализ спектральных характеристик храпа, таких как формантные частоты, Power Ratio 800 Гц (log) и центр масс фурье-спектра, не выявил значимой связи со степенью тяжести СОАС. Однако эти параметры могут рассматриваться как перспективные для оценки уровня обструкции верхних дыхательных путей, а также их анатомических и функциональных особенностей [19].

Выводы

Разработанная программа акустического анализа храпа дает возможность в короткие сроки получить широкий спектр характеристик не только для его оценки в качестве звукового феномена, но и с целью прогнозирования степени тяжести СОАС.

Выявлены параметры акустического анализа храпа (ИАР, СДД-С, ИПХ) с высокой корреляцией с ИАГ-ПСГ.

С помощью математического анализа разработан интегральный показатель, имеющий наибольшую корреляцию со степенью тяжести СОАС, – ИЗХ.

Метод акустического анализа храпа может как использоваться самостоятельно для скрининга СОАС и прогнозирования степени его тяжести, так и быть интегрирован в существующие системы для полисомнографической или респираторной полиграфической диагностики нарушений дыхания во сне. *

Работа выполнена в рамках прикладной научно-исследовательской работы по теме «Акустический анализ храпа как способ диагностического скрининга синдрома обструктивного апноэ сна и прогнозирования уровня обструкции верхних дыхательных путей», ФМБА России, 2018–2019 гг.



Литература

1. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014. P. 53–62.
2. Maimon N., Hanly P.J. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? // J. Clin. Sleep Med. 2010. Vol. 6. № 5. P. 475–478.
3. Rich J., Raviv A., Raviv N., Brietzke S.E. An epidemiologic study of snoring and all-cause mortality // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011. Vol. 145. № 2. P. 341–346.
4. Kim J.W., Lee C.H., Rhee C.S., Mo J.H. Relationship between snoring intensity and severity of obstructive sleep apnea // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2015. Vol. 8. № 4. P. 376–380.
5. Hong S.N., Yoo J., Song I.S. et al. Does snoring time always reflect the severity of obstructive sleep apnea? // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2017. Vol. 126. № 10. P. 693–696.
6. Arnardottir E.S., Isleifsson B., Agustsson J.S. et al. How to measure snoring? A comparison of the microphone, cannula and piezoelectric sensor // J. Sleep Res. 2016. Vol. 25. № 2. P. 158–168.
7. Мельников А.Ю., Бормина С.О. К вопросу оценки истинной распространенности и последствий для здоровья так называемого неосложненного храпа // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 35. С. 44–47.
8. Recommendation ITU-R BS.1770 Algorithms to measure audio programme loudness and true-peak audio level, 2006 // www.itu.int/dms_pubrec/itu-r/rec/bs/R-REC-BS.1770-0-200607-S!!PDF-E.pdf.
9. Kim S.U., Kang T.W., Yoon B.K. et al. Clinical implications of snoring time (%) in patients with obstructive sleep apnea // Korean J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 2016. Vol. 59. № 9. P. 649–654.
10. Li H.Y., Lee L.A., Yu J.F. et al. Changes of snoring sound after relocation pharyngoplasty for obstructive sleep apnoea: the surgery reduces mean intensity in snoring which correlates well with apnoea-hypopnoea index // Clin. Otolaryngol. 2015. Vol. 40. № 2. P. 98–105.
11. Alakuijala A., Salmi T. Predicting obstructive sleep apnea with periodic snoring sound recorded at home // J. Clin. Sleep Med. 2016. Vol. 12. № 7. P. 953–958.
12. Jin H., Lee L.A., Song L. et al. Acoustic analysis of snoring in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome: a call for more rigorous studies // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11. № 7. P. 765–771.
13. Karunajeewa A.S., Abeyratne U.R., Hukins C. Silence-breathing-snore classification from snore-related sounds // Physiol. Meas. 2008. Vol. 29. № 2. P. 227–243.
14. Mesquita J., Solà-Soler J., Fiz J.A. et al. All night analysis of time interval between snores in subjects with sleep apnea hypopnea syndrome // Med. Biol. Eng. Comput. 2012. Vol. 50. № 4. P. 373–381.
15. Ng A.K., Koh T.S., Abeyratne U.R., Puvanendran K. Investigation of obstructive sleep apnea using non-linear mode interactions in nonstationary snore signals // Ann. Biomed. Eng. 2009. Vol. 37. № 9. P. 1796–1806.
16. Ben-Israel N., Tarasiuk A., Zigel Y. Obstructive apnea hypopnea index estimation by analysis of nocturnal snoring signals in adults // Sleep. 2012. Vol. 35. № 9. P. 1299–1305C.
17. Fiz J.A., Jané R., Solà-Soler J. et al. Continuous analysis and monitoring of snores and their relationship to the apnea-hypopnea index // Laryngoscope. 2010. Vol. 120. № 4. P. 854–862.
18. De Silva S., Abeyratne U.R., Hukins C. A method to screen obstructive sleep apnea using multi-variable non-intrusive measurements // Physiol. Meas. 2011. Vol. 32. № 4. P. 445–465.
19. Pevernagie D., Aarts R.M., De Meyer M. The acoustics of snoring // Sleep Med. Rev. 2010. Vol. 14. № 2. P. 131–144.

Correlation of Acoustic Analysis of Snoring Parameters and Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

A.Yu. Melnikov, A.A. Messerle

Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow

Contact person: Alexandr Yu. Melnikov, nosnore@yandex.ru

An expanded author's program and methods for acoustic analysis of snoring have been developed and tested under clinical conditions. 198 patients with snoring and suspected obstructive sleep apnea were included (150 men and 48 women). Audio files were recorded simultaneously with the standard attended polysomnography in the sleep center for comparative analysis. The acoustic parameters of snoring with a high correlation with the apnea-hypopnea index by polysomnography were identified. An integral indicator has been developed through mathematical analysis with the greatest correlation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome – the significance of snoring. The method of acoustic analysis of snoring can be used both independently for screening for obstructive sleep apnea and predicting its severity, and can be integrated into existing polysomnography or respiratory polygraphy systems for sleep disorders.

Key words: snoring, obstructive sleep apnea (OSA), acoustic analysis of snoring, obstructive sleep apnea screening



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

ХII ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

11–12 ноября 2020 года

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

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: доц. М.Г. Полуэктов,
проф. Е.А. Корабельникова
Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин
Члены: д.м.н. Р.В. Бузунов,
д.б.н. Е.В. Вербицкий, д.б.н. В.Б. Дорохов,
проф. А.В. Голенков, д.б.н. В.М. Ковальзон,
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. 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 2020 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.



¹ Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

³ Высшая медицинская школа, Москва

Отдаленные результаты увулопалатопластики у пациентов с тяжелой формой обструктивного апноэ сна

А.И. Крюков, д.м.н., проф.^{1,2}, М.В. Тардов, д.м.н.¹, Д.И. Бурчаков³,
А.Б. Туровский, д.м.н.¹, М.Е. Артемьев, к.м.н.¹, А.А. Филин¹

Адрес для переписки: Михаил Владимирович Тардов, mvtardov@rambler.ru

Для цитирования: Крюков А.И., Тардов М.В., Бурчаков Д.И. и др. Отдаленные результаты увулопалатопластики у пациентов с тяжелой формой обструктивного апноэ сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 68–72.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-68-72

Цель исследования: оценить уровень дневной сонливости, индекс апноэ – гипопноэ сна (ИАГС) и возможности их коррекции в отдаленном периоде увулопалатопластики (УПП) у пациентов с ожирением, страдающих синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) тяжелой степени.

Материал и методы. Изучены данные 41 пациента (мужчины и женщины 40–65 лет без сердечной или легочной недостаточности) с жалобами на храп и остановки дыхания во сне, дневную сонливость. Группу 1 составили 22 пациента, которым за три – пять лет до обращения выполнили УПП, а группу 2 – 19 пациентов, перенесших УПП за 6–12 месяцев до обращения. Всем больным проводили кардиореспираторное мониторирование ночного сна и анкетирование по Эпвортской шкале сонливости и шкале качества сна. Через два месяца после начала лечения анкетирование повторили.

Результаты. В группе 1 выявлены ожирение (ИМТ $34,2 \pm 6,1$ кг/м²), тяжелая форма СОАС (ИАГС $55,2 \pm 18,5$), тяжелая дневная сонливость ($18,7 \pm 6,3$ балла), низкое качество ночного сна ($13,0 \pm 6,8$ балла). В группе 2 после УПП зарегистрировано значимое статистически, но не клинически снижение ИАГС (с $56,84 \pm 10,82$ до $46,61 \pm 19,56$, $p < 0,05$) при сохранении высокой дневной сонливости и низкого качества ночного сна. У большинства пациентов отмечены анатомические особенности ротоглотки и/или зубочелюстной системы. В 29 из 41 случая удалось добиться регрессии дневной сонливости и повысить качество ночного сна с помощью неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапии) или внутриротовых фиксирующих устройств.

Выводы. УПП не оказывает клинически значимого эффекта на нарушения сна у пациентов с тяжелой формой СОАС и ожирением. Коррекция клинического состояния пациентов в отдаленном периоде УПП возможна с помощью СиПАП-терапии или внутриротовых фиксирующих устройств, для выбора которых необходимо учитывать все особенности строения структур ротоглотки и зубочелюстной системы.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, увулопалатопластика, дневная сонливость, качество ночного сна



Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – медицинская [1, 2] и социальная проблема [3]. Выраженная дневная сонливость у больных СОАС [4, 5] ухудшает качество жизни, приводит к аварийным ситуациям на дорогах и производственным травмам [6, 7].

Методы лечения СОАС развивались по мере эволюционирования представлений о заболевании и техническом прогрессе. С 1950-х гг. начали выполняться хирургические вмешательства на небном язычке и мягком небе – увулопалатопластика (УПП) [8], а с 1994 г. были внедрены лазерные техники увулопалатопластики [9]. Однако к 2000-м гг. накопилось достаточное количество исследований, подтверждающих отсутствие отдаленного эффекта таких операций у пациентов с тяжелыми формами СОАС [10]. Соответствующие параграфы со временем были внесены в национальные рекомендации разных стран [11–19]. В настоящее время УПП выполняется при тяжелом СОАС лишь в исключительных случаях: при непереносимости неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапии) у пациентов с особым строением структур ротоглотки [20].

В России на сегодняшний день национальные рекомендации по лечению СОАС отсутствуют. Операции УПП периодически вы-

полняются, в том числе лазерными техниками, но данные об отдаленных результатах этих операций в доступной нам отечественной литературе не обнаружены.

Рандомизированные исследования по данной теме затруднены в силу этических и финансовых ограничений. Тем не менее в поле нашего зрения оказываются пациенты, прооперированные в различных клиниках.

Цель исследования

Провести ретроспективное исследование для оценки отдаленных результатов УПП (индекс апноэ – гипопноэ сна (ИАГС), уровень дневной сонливости, качество сна) и возможности их коррекции у пациентов с ожирением, страдающих СОАС тяжелой степени.

Материал и методы

В исследование включен 41 пациент (мужчины и женщины 40–65 лет без признаков декомпенсированной сердечной или легочной недостаточности). Больные обратились в Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского и Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии в период с 2010 по 2017 г. в связи с жалобами на храп, остановки дыхания во сне и высокую сонливость в дневное время.

Всем пациентам выполняли кардиореспираторное мониторирование ночного сна (КРМНС) шестиканальным регистратором

MediBite (Braebon, Канада) с записью назального потока дыхания, звуковых характеристик храпа, экскурсий грудной клетки и брюшной стенки, положения тела и пульсоксиметрического тренда. Кроме того, пациенты прошли анкетирование по Эпвортской шкале сонливости и шкале качества сна. Все больные имели УПП в анамнезе, при этом 22 пациента перенесли операцию за три – пять лет до обращения и перед ней не обследовались, а 19 пациентов – за 6–12 месяцев до обращения и до этого проходили КРМНС.

С учетом разной длительности послеоперационного периода и невозможности судить о степени тяжести СОАС без данных предоперационного исследования сна были сформированы две группы пациентов.

В группу 1 вошли 22 пациента, соответствующих следующим критериям:

- ✓ жалобы на храп, ночные остановки дыхания и дневную сонливость при обращении;
- ✓ индекс массы тела (ИМТ), соответствующий избыточной массе тела или ожирению;
- ✓ УПП, выполненная более трех – пяти лет назад;
- ✓ результаты КРМНС и анкетирования, проведенного для оценки состояния пациентов после обращения.

В группу 2 включены 19 пациентов, отвечающих следующим критериям:

- ✓ жалобы на храп, ночные остановки дыхания и дневную сонливость при обращении;
- ✓ ИМТ, соответствующий избыточной массе тела или ожирению;
- ✓ УПП, проведенная в течение года до обращения;
- ✓ результаты КРМНС и анкетирования, проведенного дважды: до и через 6–12 месяцев после УПП;
- ✓ ИАГС > 30 (по данным КРМНС до УПП).

При анализе анамнестических данных выяснилось, что пациентам группы 1 проводили УПП в связи с имевшимися ранее жало-

При принятии решения об увулопалатопластике нужно оценивать не только гипертрофию мягкого неба и небного язычка, но и физические параметры языка (высоту расположения спинки, дорсализацию корня). Необходимо также учитывать особенности дентальной окклюзии, поскольку пациенты с аномалиями дентальной окклюзии требуют пристального внимания и тщательного консультирования

Неврология



бами. Через три – пять лет после операции эти пациенты вновь обращались за медицинской помощью в связи с теми же жалобами.

В группу 2 вошли пациенты, которым по результатам первого КРМНС рекомендовали СИПАП-терапию или терапию внутриротовым устройством. В дальнейшем они либо проявили низкую приверженность к терапии, либо отказались от ее инициации по разным причинам. После чего больные обратились в другие учреждения, где им провели УПП.

Пациенты, которые по результатам обследования и разъяснительных бесед согласились на дальнейшее консервативное лечение и наблюдение в клиниках, через два месяца прошли повторное анкетирование.

Статистическая обработка данных проводилась в среде IBM SPSS v. 21.0. В качестве меры центральной тенденции использовали среднее (M) и стандартное отклонение (m). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, изменения до и после интервенции – с помощью двустороннего критерия Стьюдента для зависимых

выборок. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика группы 1 приведена в табл. 1. Все пациенты были трудоспособного возраста (средний возраст $53,0 \pm 11,4$ года), имели избыточную массу тела или ожирение (ИМТ $34,2 \pm 6,1$ кг/м²). У всех больных после обращения в результате КРМНС подтверждена тяжелая форма СОАС. При этом отмечалась выраженная дневная сонливость (в среднем $18,7 \pm 6,3$ балла по Эпвортской шкале) вплоть до засыпания за рулем у четырех пациентов, на рабочем месте у семи пациентов, во время еды у трех пациентов. Кроме того, анкетирование выявило низкое качество сна с множественными ночными пробуждениями (в среднем $13,0 \pm 6,8$ балла), кошмарными сновидениями и тяжелым утренним пробуждением. При осмотре ротоглотки у 18 пациентов наблюдалась рубцовая деформация с уменьшением площади входа в глотку и расположением его за корнем языка, у 17 пациентов – аномалия дентальной окклюзии. Данные группы 2 приведены в табл. 2 (средний воз-

раст $55,7 \pm 5,33$ года, ИМТ $39,08 \pm 7,64$ кг/м²). ИАГС после УПП в среднем по группе снизился на 10 единиц, но ни в одном случае не достиг целевых значений (целевым считается снижение ИАГС на 50% и более либо ИАГС ниже 15). У девяти пациентов ИАГС повысился после УПП, в одном случае на 255% от исходного уровня. Дневная сонливость и качество сна у пациентов группы 2 после УПП не изменились. Состояние ротоглотки у 12 пациентов отличалось выраженной рубцовой деформацией мягкого неба с расположением входа в глотку позади корня языка. В остальных семи случаях вход в глотку был доступен для осмотра при расслабленном состоянии языка (класс II по шкале Маллампаги). В 15 случаев имела место аномалия дентальной окклюзии.

Соответственно результатам обследования все пациенты получили конкретные рекомендации по дальнейшему лечению: семь пациентов из группы 1 и 11 пациентов из группы 2 согласились на инициацию СИПАП-терапии и продемонстрировали высокую приверженность к ней. Еще пять больных группы 1 и шесть пациен-

Таблица 1. Характеристика группы 1, M ± m

Параметр	Через три – пять лет после УПП
Возраст, лет	$53,0 \pm 11,4$
ИМТ, кг/м ²	$34,2 \pm 6,1$
ИАГС	$55,2 \pm 18,5$
Сонливость по Эпвортской шкале, баллы	$18,7 \pm 6,3$
Качество ночного сна, баллы	$13,0 \pm 6,8$

Таблица 2. Характеристика группы 2, M ± m

Параметр	До УПП	Через 6–12 месяцев после УПП
Возраст, лет	$55,70 \pm 5,33$	–
ИМТ, кг/м ²	$39,08 \pm 7,64$	–
ИАГС	$56,84 \pm 10,82$	$46,61 \pm 19,56$
Сонливость по Эпвортской шкале, баллы	$19,62 \pm 3,90$	$18,25 \pm 4,10$
Качество ночного сна, баллы	$12,90 \pm 5,70$	$14,10 \pm 6,40$



тов группы 2 начали пользоваться индивидуально изготовленными внутриротовыми фиксирующими устройствами. Дневная сонливость у пациентов, продолживших лечение, регрессировала с оценкой по Эпвортской шкале ниже 5 баллов, а качество сна повысилось до 20–23 баллов.

Обсуждение результатов

На сегодняшний день за рубежом УПП не считается методом выбора лечения при тяжелом течении СОАС. Однако в России это вмешательство продолжает выполняться, обычно без дальнейшего наблюдения за больными. В связи с этим целесообразно представить накопленные данные о состоянии 41 пациента в отдаленном периоде УПП.

Ключевое ограничение исследования – его ретроспективная природа. Можно допустить, что в поле нашего зрения не попали больные, удовлетворенные своим состоянием после УПП. Кроме того, не было возможности оценить смертность среди пациентов после УПП, которая, как известно, в рассматриваемых случаях возрастает пятикратно [21]. К сожалению, особенности маршрутизации пациентов, перенесших УПП, затрудняют организацию проспективного наблюдения за ними. По причине относительно небольшого размера групп больные не были стратифицированы по выраженности ожирения, в силу чего полученные выводы применимы в первую оче-

редь к пациентам с морбидным ожирением.

Наиболее показательны данные о динамике ИАГС, дневной сонливости и качества сна в группе 2. Изменение ИАГС оказалось значимо статистически ($p < 0,05$), но не клинически: у всех пациентов после УПП сохранилась тяжелая степень СОАС с соответствующими нарушениями сна. Учитывая анатомические особенности глотки и зубочелюстной системы этих пациентов, УПП нельзя признать целесообразным методом лечения. Это особенно актуально, поскольку исходные особенности после УПП усугубляются за счет рубцевания тканей мягкого неба.

Данные пациентов группы 1 в целом сопоставимы с данными группы 2 на второй точке. Их исходные параметры неизвестны, но очевидно, что ни у одного пациента целевой уровень ИАГС не был достигнут. Отметим, что величина ИАГС через три – пять лет в группах 1 и 2 оказалась сопоставимой. Это позволяет предположить, что у пациентов с описанными анатомическими особенностями ИАГС после УПП сначала снижается, а потом постепенно возвращается к исходным значениям. Целесообразно было бы проверить эту гипотезу в рамках длительного (более пяти лет) наблюдения за пациентами.

В 29 случаях из 41 удалось консервативными методами обеспечить пациентам адекватное ночное ды-

хание, несмотря на деформацию мягкого неба и существующие анатомические особенности. Такое же лечение можно было осуществить и до операции, что подчеркивает важность адекватного обследования пациентов с храпом и апноэ, включая не только оценку строения глоточных структур и особенностей дентальной окклюзии, но и КРМНС, особенно при планировании УПП.

Заключение

Выполнение УПП нецелесообразно при сочетании СОАС с избыточной массой тела или ожирением, поскольку в отдаленном периоде наблюдения не приводит к клинически значимому улучшению показателей ночного дыхания, сонливости и качества сна.

При принятии решения об УПП нужно оценивать не только гипертрофию мягкого неба и небного язычка, но и физические параметры языка (высоту расположения спинки, дорсализацию корня). Необходимо также учитывать особенности дентальной окклюзии, поскольку больные с аномалиями дентальной окклюзии требуют пристального внимания и тщательного консультирования.

У пациентов, перенесших УПП, консервативные методы лечения, такие как СИПАП-терапия и применение внутриротовых устройств, сохраняют эффективность. *

Литература

1. Белов А.М., Захаров В.Н., Горенкова М.Н., Воронин И.М. Обструктивные нарушения дыхания во время сна и нарушения сердечного ритма // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 76. № 3. С. 55–59.
2. Kolesnikova L., Semenova N., Madaeva I. et al. Antioxidant status in peri- and postmenopausal women // *Maturitas*. 2015. Vol. 81. № 1. P. 83–87.
3. Gagnon K., Gosselin N. Detection of mild cognitive impairment in middle-aged and older adults with obstructive sleep apnoea: does excessive daytime sleepiness play a role? // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol. 53. № 1. ID 1802113.
4. Grønli J., Melinder A., Ousdal O.T. et al. Life threat and sleep disturbances in adolescents: a two-year follow-up of survivors from the 2011 Utøya, Norway, Terror Attack // *J. Trauma. Stress*. 2017. Vol. 30. № 3. P. 219–228.
5. He K., Kapur V.K. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness // *Sleep Med. Clin.* 2017. Vol. 12. № 3. P. 369–382.
6. Kales S.N., Straubel M.G. Obstructive sleep apnea in North American commercial drivers // *Ind. Health*. 2014. Vol. 52. № 1. P. 13–24.
7. Bonsignore M. Sleep apnea and its role in transportation safety // *F1000Res*. 2017. Vol. 22. № 6. ID 2168.
8. Ikematsu T. Clinical study of snoring for the past 30 years // *New dimensions in otorhinolaryngology – head and neck surgery*. Vol. 1 / ed. by E. Meyer. Amsterdam: Excerpta Medica, 1985. P. 199–202.
9. Camacho M., Nesbitt N.B., Lambert E. et al. Laser-assisted uvulopalatoplasty for obstructive sleep apnea: a system-

Неврология



- atic review and meta-analysis // *Sleep*. 2017. Vol. 40. № 3. ID zsx004.
10. *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.
 11. *De Raaff C.A.L., de Vries N., van Wagenveld B.A.* Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2018. Vol. 31. № 1. P. 104–109.
 12. *Lloberes P., Durán-Cantolla J., Martínez-García M.Á. 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.
 13. *Sharma S.K., Katoch V.M., Mohan A. et al.* Consensus and evidence-based Indian initiative on obstructive sleep apnea guidelines 2014 (first edition) // *Lung India.* 2015. Vol. 32. № 4. P. 422–434.
 14. *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.
 15. *Mementsoudis S.G., Cozowicz C., Nagappa M. et al.* Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guideline on intraoperative management of adult patients with obstructive sleep apnea // *Anesth. Analg.* 2018. Vol. 127. № 4. P. 967–987.
 16. *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.
 17. *Бузунов Р.В., Пальман А.Д., Мельников А.Ю. и др.* Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 35. С. 35–42.
 18. *Aurora N.R., 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.
 19. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. № 4. P. 704–712.
 20. *Колядич Ж.В., Макарина-Кибак Л.Э., Тишкевич Е.С., Андрианова Т.Д.* Метод устранения орофарингеальной обструкции у пациентов, страдающих синдромом обструктивного апноэ во сне // *Российская оториноларингология*. 2014. Т. 3. № 70. С. 60–65.
 21. *Young T., Finn L., Peppard P.E. et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep*. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1071–1078.

Long-Term Results of Uvulopaloplasty in Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea

A.I. Kryukov, MD, PhD, Prof.^{1, 2}, M.V. Tardov, MD, PhD¹, D.I. Burchakov³, A.B. Turovskij, MD, PhD¹, M.E. Artemyev, PhD¹, A.A. Filin¹

¹ *Sverzhveskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow*

² *N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

³ *Higher Medical School, Moscow*

Contact person: Mikhail V. Tardov, mvtardov@rambler.ru

Objective: to assess severity of daytime sleepiness, sleep apnea/hypopnea index (AHI) and possibility of their correction in the long-term uvulopaloplasty period (UPP) in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Material and methods. The data of the 41 patients with nighttime snoring, witnessed sleep apneas and daytime drowsiness: men and women of 40–65 years without cardiac or lung insufficiency. Group 1 – 22 patients, who underwent UPP 3–5 years prior to consultation. Group 2 – 19 patients, who underwent UPP 6–12 months earlier. Tests: cardiorespiratory sleep monitoring, Epworth Sleepiness Scale and Sleep Quality Scale.

Re-interview 2 months after initiation of some therapy.

Results. Group 1 ($n = 22$): obesity (BMI $34,2 \pm 6,1$), severe OSAS (AHI $55,2 \pm 18,5$), high level of daytime drowsiness ($18,7 \pm 6,3$ points) and low sleep quality ($13,0 \pm 6,8$ points). Group 2 ($n = 19$): reduction in AHI level. It was significant statistically, but not clinically. Daytime drowsiness and sleep quality did not change. The majority of patients in both groups had distinctive anatomical features of oropharynx and dental-maxillary system. In 29 cases out of 41, it was possible to reduce daytime sleepiness and improve the quality of night sleep with the help of CPAP-therapy or intraoral device.

Conclusion. UPP does not exert a clinically significant affect the severity of sleep disturbance in patients with obesity and severe OSAS. Clinical state correction of patients in the long-term period of UPP is possible with the help of CPAP therapy or intraoral fixation devices.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, uvulopaloplasty, daytime sleepiness, night sleep quality



I Всероссийская конференция ЧАЗОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

совместно с

VI ЕЖЕГОДНОЙ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИЕЙ

«КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»

ОРГАНИЗАТОРЫ



25 АПРЕЛЯ 2020
Москва

ПАРТНЕРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



Российский
анти тромботический
форум



Липидология
от А до Я



Тагеровские
чтения



НИИ
пульмонологии



Форум
антикоагулянтной
терапии



Национальная ассоциация
специалистов по тромбозам,
клинической гемостазиологии
и гемореологии

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОСТЬ КОНФЕРЕНЦИИ ПОЗВОЛЯЕТ
ПАРАЛЛЕЛЬНО ПРОВЕСТИ НЕСКОЛЬКО ТЕМАТИЧЕСКИХ СЕКЦИЙ,
КОТОРЫЕ ВКЛЮЧАЮТ ТАКИЕ ОБОБЩЕННЫЕ ТЕМАТИКИ, КАК:**

- липидология
- острый коронарный синдром (ОКС)
- диабетология
- кардиопульмонология
- лабораторная медицина
- анти тромботическая терапия
- кардионеврология
- кардиоонкология
- аритмология
- артериальная гипертензия
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН)
- нефрология/ревматология
- рентгенхирургия
- КТ/МРТ/УЗИ визуализация в кардиологии
(от организаторов Тагеровских чтений)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

inflammation.russia@mail.ru

РАБОТА С УЧАСТНИКАМИ

info@cardio-conference.ru

CARDIO-CONFERENCE.RU



¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Научно-клинический
центр
оториноларингологии,
Москва

Кататрения как отдельный вид расстройств дыхания во сне

М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.¹, А.О. Головатюк¹, А.Ю. Мельников²,
Д.В. Фишкин, к.м.н.¹

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

Для цитирования: Полуэктов М.Г., Головатюк А.О., Мельников А.Ю., Фишкин Д.В. Кататрения как отдельный вид расстройств дыхания во сне // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 74–77.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-74-77

Кататрения (стоны сна) относится к категории изолированных симптомов, связанных со сном. Приступы громких звуков, похожих на стоны или мычание, возникают преимущественно в фазу быстрого сна (80%) в основном у лиц мужского пола в возрасте от пяти до 36 лет с пиком в 19-летнем возрасте. К клиническим последствиям этого состояния относят ухудшение качества сна и дневного бодрствования, к социальным – ограничение социальных контактов. На данный момент существуют две противоположные точки зрения на природу кататрении. Согласно первой, кататрения – форма парасомнии, ассоциированной с фазой быстрого сна, согласно второй – одно из нарушений дыхания во сне. Для лечения кататрении применяют неинвазивную вентиляцию постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапию), хирургическое вмешательство и ротовые аппликаторы.

Ключевые слова: сон, кататрения, расстройство дыхания во сне, парасомния, СиПАП

Кататрения (от греч. *kata* – во время и *threnos* – плач об умершем), или стоны сна (от англ. *nocturnal groaning* – ночные стоны), – редкий феномен изменения паттерна дыхания во сне. Кататрения включена в действующую третью версию Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) в раздел расстройств дыхания во сне наравне с синдромом обструктивного апноэ сна, центральным апноэ сна, гиповентиляцией, ассоциированной со сном, и храпом [1].

Клинически кататрения проявляется звуковыми феноменами, которые похожи на стоны или мы-

чание, возникают периодически во время сна и, несмотря на то что напоминают стенание или жалобный плач, не связаны с какими-либо болевыми ощущениями и выражением эмоций на лице.

Впервые симптом ночных стонов как результат усиленного продолжительного выдоха у молодого мужчины описали D. Roesch и соавт. в 1983 г. [2]. Термин «кататрения» предложили R. Vetrugno и соавт. в 2001 г. Они наблюдали это состояние у четырех пациентов в возрасте от 15 до 25 лет, двое из них были обеспокоены тем, что стоны помешают им полноценно жить в семье вместе с будущими супругами [3].

Впервые в МКРС кататрению включили в 2005 г. Тогда она позиционировалась как расстройство сна, относящееся к группе «другие парасомнии», поскольку рассматривалась как необычная форма поведения (вокальный феномен) во время сна, а изменение дыхательных паттернов во внимание не принималось [4].

В полисомнографических исследованиях показано, что в большинстве случаев (80%) эпизоды кататрении возникают в фазе быстрого сна. А в фазе медленного сна они развиваются чаще в поверхностных (первой-второй) стадиях (около 80% случаев) [5].

Приступы вокализации при кататрении происходят обычно через два – шесть часов после засыпания и продолжаются от 2 до 50 секунд, причем нередки ситуации (до 80% случаев) групповых приступов с продолжительностью отдельного кластера от двух минут до часа. Паттерн дыхания во время приступа имеет следующие отличительные черты (рис. 1): за глубоким вдохом следует продолжительный и затрудненный выдох, сопровождающийся звуком, который описывается как мычание или стон. Если приступы формируют кластеры, то на полиграмме сна фиксируется эпизод брадипноэ, заканчивающийся вместе с окончанием эпизода, при этом saturation крови гемоглобином обычно не падает ниже 90%, то есть не достигает степени клинически выраженной гипоксемии.



На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) во время эпизода кататрени непосредственно на высоте вдоха наблюдается ЭЭГ-активация, которая продолжается на протяжении всего приступа. Эта особенность характерна для приступов, возникающих в фазе быстрого сна. Во время фазы медленного сна ЭЭГ-активации не происходит (рис. 2) [6]. Кроме того, во время приступов, развивающихся в фазе быстрого сна, возможно полное пробуждение, причем его вероятность напрямую зависит от длительности кластера [7]. Электроэнцефалографически явное пробуждение во время таких эпизодов имеет место в 40–90% случаев, однако наутро об этих эпизодах пациент, как правило, не помнит [8].

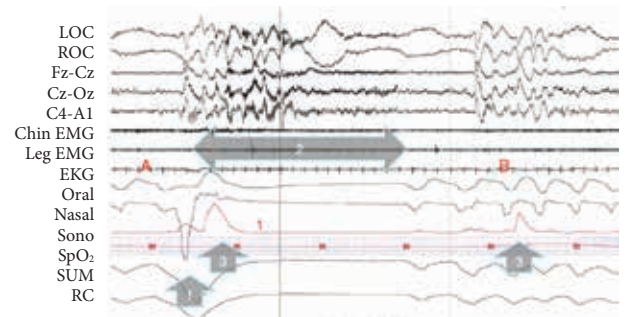
Обычно стоны сна встречаются у молодых людей в возрасте от пяти до 36 лет с пиком в 19-летнем возрасте. Распространенность кататрени в общей популяции до сих пор не известна. Предполагается, что это расстройство встречается у 0,5% пациентов сомнологических центров [9]. Известно, что мужчины страдают чаще, чем женщины, в соотношении 3:1. Кроме того, установлена семейная предрасположенность к развитию этого состояния: 14,8% пациентов имеют ближайших родственников с такими же приступами [4].

Наибольшее количество наблюдений кататрени приведено в работе P. Dzakatos и соавт. (2016), которые ретроспективно изучили данные 9000 полисомнографий, проводившихся по поводу нарушений сна [6]. Среди них были обнаружены 38 записей с явными признаками кататрени и еще 19 записей с подозрением на это состояние. Последствия кататрени носят преимущественно характер социальной дезадаптации. Например, молодые люди, отправляющиеся служить в армию, долгое время не могут адаптироваться в коллективе из-за своей особенности. А женщины подвержены эмоциональному дистрессу, потому что испытывают сложности с поиском спутника жизни, которому это состояние не мешало бы.

Что касается дневных симптомов, то кататрени наиболее часто проявляется увеличением уровня дневной сонливости (46%), неосвежающим сном (88%), снижением концентрации внимания и памяти в течение дня (76%) [10, 11]. Однако необходимо отметить, что единственный источник, на основании которого была собрана статистика подобных жалоб, – исследование J. Alonso и соавт., опубликованное в 2017 г. [11]. Посредством социальных сетей ученые отобрали людей (n = 191), предположительно страдающих кататренией, и предложили им пройти добровольный опрос, направленный на выявление не только общих жалоб, упомянутых ранее, но и сопутствующих заболеваний. Оказалось, что 44% респондентов периодически переносили депрессивные эпизоды, то есть выборка не была репрезентативной, поскольку в нее вошло множество пациентов с психическими нарушениями, которые активно ищут помощи в социальных медиа.

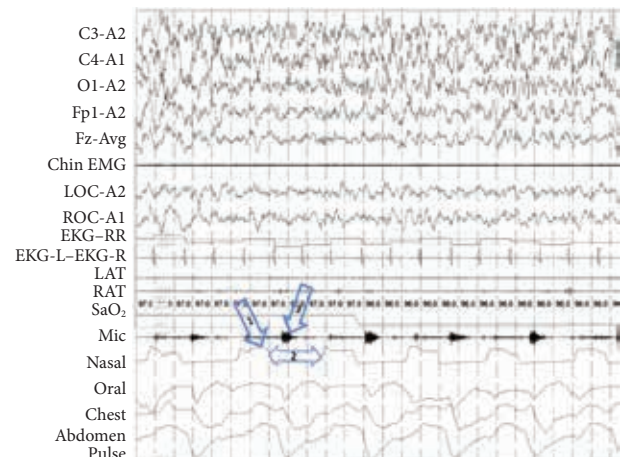
Сами пациенты редко замечают проявления кататрени. Это состояние сильнее беспокоит тех людей, которые по определенным обстоятельствам спят рядом с ними (супругов, соседей по комнате, попутчиков и др.). Сами больные чаще начинают замечать характер кластеров (на их долю приходится 6%), во время которых просыпаются.

В самом продолжительном лонгитюдном исследовании кататрени длительностью пять лет С. Guilleminault и соавт. не зафиксировали изменений клинической картины с течением времени [12]. Однако, по мнению Z. Нao и соавт., кататрени постепенно может трансформироваться в первичный храп или синдром обструктивного апноэ сна [13]. J. Alonso и соавт. предположили, что отдаленными последствиями кататрени могут быть центральное или смешанное (если к обструктивному добавляется центральный компонент) апноэ сна [11, 13].



Примечание. C4-A1, Cz-Oz, Fz-Cz – соответствующие отведения ЭЭГ; Chin EMG – электромиограмма мышц подбородка; EKG – электрокардиограмма; Leg EMG – электромиограмма передних большеберцовых мышц; LOC – электроокулограмма левого глаза; Nasal – давление носового воздушного потока; Oral – давление ротового воздушного потока; RC – экскурсия грудной клетки; ROC – электроокулограмма правого глаза; Sono – сонограмма (отображение звуковых волн); SpO₂ – сатурация гемоглобина; SUM – суммарная экскурсия грудной клетки и живота.

Рис. 1. Полисомнограмма во время приступа кататрени в фазе быстрого сна (1 – глубокий вдох, 2 – продолжительный выдох, 3 – звук на сонограмме)



Примечание. Abdomen – экскурсия живота; C3-A2, C4-A1, O1-A2, Fp1-A2, Fz-Avg – соответствующие отведения ЭЭГ; Chest – экскурсии груди; Chin EMG – электромиограмма мышц подбородка; EKG-L – EKG-R – электрокардиограмма; EKG-RR – RR-интервалы; LAT – электромиограмма левой передней большеберцовой мышцы; LOC-A2, ROC-A1 – каналы электроокулограммы; Mic – звук с микрофона; Nasal – давление носового воздушного потока; Oral – давление ротового воздушного потока; Pulse – пульс; RAT – электромиограмма правой передней большеберцовой мышцы; SaO₂ – сатурация гемоглобина.

Рис. 2. Полисомнограмма во время приступа кататрени в фазе медленного сна (1 – глубокий вдох, 2 – продолжительный выдох, 3 – регистрация звука микрофоном). Во время этих эпизодов на каналах ЭЭГ изменения активности не отмечаются

Из-за недостаточно убедительных социальных и медицинских последствий кататрени в МКРС-3 рассматривается как изолированный связанный со сном симптом в ру-



брике «Расстройства дыхания во сне». Иначе говоря, это состояние не считается болезнью и критерии его диагностики пока не согласованы. Тем не менее исследователи сходятся во мнении, что полисомнография – золотой стандарт для подтверждения наличия этого феномена.

В круг дифференциального диагноза кататрениии входят центральное апноэ сна, синдром обструктивного апноэ сна и храп. От центрального апноэ кататрениии отличается вокализацией (стонами или мычанием), а от первичного храпа, во-первых, временем возникновения звука (звук храпа возникает на вдохе, кататрениии – на выдохе), а во-вторых, характеристиками звуковых феноменов, что было доказано в исследовании J. Igiarte и соавт., где использовался сцинтиллограф [9]. По классификации Янагихара (классификация ларингеального шума, где тип 1 означает незначительное количество шума, а тип 4 – практически полное замещение ларингеального звука шумом) кататрениии относится ко второму типу, а храп – к четвертому. При обструктивном апноэ сна звук возникает во время восстановления дыхания на вдохе и часто описывается как «всхрапывание». Необходимо также отличать кататрениии от ночных приступов бронхиальной астмы: при астме на выдохе отмечаются свистящие хрипы, не похожие на мычание.

В одном из первых исследований, которое выполнили J. De Roeck и соавт. (1983), было выдвинуто предположение о механизме развития характерных для кататрениии стонущих звуков. Во время фазы быстрого сна происходит функциональное сужение голосовой щели (фаза I), в результате чего возникает большая сила выдоха, затем критически сужаются верхние дыхательные пути (фаза II), что сопровождается функциональным и/или органическим нарушением работы центров, контролирующих дыхание во сне (фаза III) [2]. Во время выдоха голосовая щель остается практически полностью

закрытой, из-за чего и появляются эти своеобразные звуки [14]. Предрасположенность к сужению верхних дыхательных путей может быть врожденной: Z. Нao и соавт. выявили у людей с кататрениией уменьшение угла нижней челюсти по франкфруктской горизонтали (линии, проходящей от нижнего края орбиты до верхнего края наружного слухового прохода, которая определяет объем движений в нижней челюсти) [13].

Несмотря на то что в действующей МКРС-3 кататрениии включена в рубрику расстройств дыхания во сне, не прекращаются споры о том, к какой именно категории отнести этот феномен: парасомний или нарушения дыхания во сне. Обе точки зрения имеют последователей.

Так, D. Pevernagie (2017) аргументирует свою позицию тем, что непосредственно перед приступом кататрениии в 2/3 случаев наблюдается кратковременная ЭЭГ-активация. Автор также делает акцент на том, что закрытие голосовой щели – активный моторный процесс, который происходит на фоне неполного пробуждения некоторых мозговых центров подобно феномену расстройства поведения в фазе быстрого сна [7].

C. Guilleminault и соавт. (2008) выступают за то, что кататрениии следует относить к расстройствам дыхания во сне. Они обосновывают свое мнение тем, что кататрениии сопровождается брадипноэ (перед началом эпизода наблюдаются небольшие задержки дыхания на высоте глубокого вдоха) и в большинстве случаев поддается коррекции посредством неинвазивной вентиляции постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СиПАП-терапией) [12].

Группа японских исследователей предположила, что значительную роль в патогенезе кататрениии может играть нарушение моноаминергической трансмиссии с участием норадреналина. Ученые обнаружили кататрениии у четырехлетнего мальчика, страдающего синдромом Питта – Хопкинса, ге-

нетическим заболеванием, которое характеризуется умственной отсталостью и отличительными чертами лица: приподнятыми глазными щелями, клювовидным носом, выступающими ушными раковинами, широким ртом с выраженным «луком Купидона», а также прерывистой гипервентиляцией с одышкой. При синдроме Питта – Хопкинса затрагивается деятельность гена TCF4, который напрямую воздействует на путь ASCL1-PHOX-RET, а при его дефекте нарушается развитие норадренергической системы мозга [15].

Кататрениии может наблюдаться у больных с дегенеративными заболеваниями центральной нервной системы (болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом, болезнью Альцгеймера и др.) наравне с прочими нарушениями сна [16]. В этих случаях причиной ее развития может быть разобщение деятельности корково-подкорковых структур, влияющих на регуляцию дыхания, а не прямое поражение дыхательного центра.

Предложено три способа лечения кататрениии: СиПАП-терапия, оперативное вмешательство и ортодонтический метод (использование ротовых аппликаторов). В обзоре M. Songu и соавт. продемонстрирована неэффективность фармакологического лечения этого феномена, в том числе антидепрессантами и клоназепамом [17].

При использовании СиПАП-терапии в автоматическом режиме положительный эффект достигается в 80% случаев. Так, после трех месяцев применения прибора значительное улучшение состояния, определяемое как уменьшение количества приступов за ночь и хорошее самочувствие в течение суток, отметили как пациенты, так и их окружение. В 20% случаев желаемого эффекта добиться не удалось, но при этом частота приступов все равно снизилась на 60% [18].

При использовании хирургических методов лечения число приступов кататрениии значительно уменьшается, но они не исчезают полно-



стью. По данным С. Guilleminault и соавт., которые опираются на результаты анкетного опроса, хирургическое вмешательство (аденоидэктомия, тонзиллэктомия, септопластика) оказалось успешным только в 50% случаев. Кроме того, эффект операции был недолгим: в среднем через четыре месяца симптомы кататрениции возвращались. В том же исследовании

были опрошены люди, которые применяли ротовые аппликаторы, сохраняющие нижнюю челюсть в выдвинутом положении во время сна, и 40% из них сообщили о положительном эффекте этого метода лечения [12]. При комбинации хирургического вмешательства и ротового аппликатора успешный результат терапии наблюдался почти в 90% случаев. Проспективных

исследований эффективности этих методов лечения при кататрениции не проводилось.

Таким образом, кататрениция – редкий и до сих пор малоизученный звуковой феномен, приводящий к социальной стигматизации. Несмотря на эффективные, хотя и неудобные, методы лечения, механизмы развития этого состояния остаются неопределенными. *

Литература

1. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014. P. 53–62.
2. De Roeck J., Van Hoof E., Cluydts R. Sleep-related expiratory groaning: a case report // *Sleep Res.* 1983. Vol. 12. № 237. P. 295–307.
3. Vetrugno R., Provini F., Plazzi G. et al. Catathrenia (nocturnal groaning): a new type of parasomnia // *Neurology.* 2001. Vol. 56. № 5. P. 681–683.
4. Oldani A., Manconi M., Zucconi M. et al. 'Nocturnal groaning': just a sound or parasomnia? // *J. Sleep Res.* 2005. Vol. 14. № 3. P. 305–310.
5. Abbasi A.A., Morgenthaler T.I., Slocumb N. et al. Nocturnal moaning and groaning – catathrenia or nocturnal vocalizations // *Sleep Breath.* 2012. Vol. 16. № 2. P. 367–373.
6. Drakatos P., Higgins S., Duncan I. et al. Catathrenia, a REM predominant disorder of arousal? // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 222–226.
7. Pevernagie D.A. Why catathrenia is a parasomnia // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 227–228.
8. Pevernagie D.A., Boon P.A., Mariman A.N. et al. Vocalization during episodes of prolonged expiration: a parasomnia related to REM sleep // *Sleep Med.* 2001. Vol. 2. № 1. P. 19–30.
9. Iriarte J., Campo A., Alegre M. et al. Catathrenia: respiratory disorder or parasomnia? // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 7. P. 827–830.
10. Dias C., Sousa L., Batata L. et al. Catathrenia: a 10 year revision // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 46. ID PA2381.
11. Alonso J., Camacho M., Chhetri D.K. et al. Catathrenia (nocturnal groaning): a social media survey and state-of-the-art review // *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13. № 4. P. 613–622.
12. Guilleminault C., Chad H., Aliuddin M. Catathrenia: parasomnia or uncommon feature of sleep disordered breathing? // *Sleep.* 2008. Vol. 31. № 1. P. 132–139.
13. Hao Z., Xu L., Zhang J. et al. Anatomical characteristics of catathrenia (nocturnal groaning) in upper airway and orofacial structures // *Sleep Breath.* 2016. Vol. 20. № 1. P. 103–111.
14. Ott S.R., Hamacher J., Seifert E. Bringing light to the sirens of night: laryngoscopy in catathrenia during sleep // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 5. P. 1288–1289.
15. Motojima T., Fujii K., Ohashi H., Arakawa H. Catathrenia in Pitt-Hopkins syndrome associated with 18q interstitial deletion // *Pediatr. Int.* 2018. Vol. 60. № 5. P. 479–481.
16. Jennum P., Santamaria J., Bassetti C. et al. Sleep disorders in neurodegenerative disorders and stroke // *European handbook of neurological management.* Vol. 1. 2nd ed. / ed. by N.E. Gilhus, M.P. Barnes, M. Brainin. USA: Blackwell Publishing Ltd, 2011. P. 523–529.
17. Songu M., Yilmaz H., Yuceturk A. et al. Effect of CPAP therapy on catathrenia and OSA: a case report and review of the literature // *Sleep Breath.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 401–405.
18. Dias C., Sousa L., Batata L. et al. CPAP treatment for catathrenia // *Rev. Port. Pneumol.* 2017. Vol. 23. № 2. P. 101–104.

Catathrenia as a Separate Type of Breathing Disorders in Sleep

M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.¹, A.O. Golovatyuk¹, A.Yu. Melnikov², D.V. Fishkin, PhD¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow

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

Catathrenia (nocturnal moaning or nocturnal groaning) considers as isolated sleep-relating symptom. Bouts of loud sounds like a moaning or groaning occur predominantly in the rapid eye movement sleep (80%) in young male people aged 5 to 36 years with a peak at age of 19 years. Clinical consequences of this condition include nocturnal sleep insufficiency, daytime sleepiness and lack of energy. Some patients limit their social contacts because of this condition. It is assumed that the cause of catathrenia is form of rapid eye movement sleep associated parasomnia or respiratory disorder during sleep. Several methods of treatment are proposed: CPAP therapy, surgical intervention and oral appliances.

Key words: sleep, catathrenia, sleep-related breathing disturbances, parasomnia, CPAP



Влияние хронической инсомнии на стабилметрические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией

С.Л. Центерадзе, Л.М. Антоненко, д.м.н., М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.,
Б.И. Щиголь, С.А. Станиславский

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

Для цитирования: Центерадзе С.Л., Антоненко Л.М., Полуэктов М.Г. и др. Влияние хронической инсомнии на стабилметрические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 78–83.
DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-78-83

По данным экспериментальных работ, ограничение времени сна у здоровых людей сопровождается ухудшением показателей равновесия. Расстройства сна в форме хронической инсомнии часто встречаются у больных дисциркуляторной энцефалопатией и могут вносить вклад в постуральную неустойчивость при этом заболевании. В сравнительное исследование включены 38 человек (30 женщин и восемь мужчин, средний возраст $63,9 \pm 4,8$ года) с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. После обследования их разделили на две группы – страдающие хронической инсомнией ($n = 22$) и без нарушений сна ($n = 16$). Проведено сравнение стабилметрических показателей всех пациентов. У пациентов с хронической инсомнией в отличие от пациентов без нарушений сна выявлено достоверное увеличение длины статокинезиограммы ($472,1 \pm 164,7$ против $325,4 \pm 120,8$ мм, $p = 0,004$), площади статокинезиограммы ($392,8 \pm 311,9$ против $201,5 \pm 130,7$ мм², $p = 0,02$) и скорости перемещения центра давления ($15,7 \pm 5,4$ против $10,8 \pm 4,0$ мм/с, $p = 0,004$) в пробе с закрытыми глазами, что свидетельствует о нарушении компенсаторных механизмов поддержания равновесия. Обнаружены корреляционные связи уровня тревоги с длиной статокинезиограммы и скоростью перемещения центра давления ($r = -0,4$, $p < 0,005$ и $r = -0,4$, $p < 0,005$ соответственно). В результате подтверждены нарушения постурального контроля при хронической инсомнии. При этом нарастание тревоги приводило, наоборот, к усилению постурального контроля и уменьшению длины и площади статокинезиограммы по данным стабิโลграфии.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, дисциркуляторная энцефалопатия, равновесие, постурография, стабилметрия

Введение

Равновесие поддерживается благодаря координированной работе визуального, кинестетического и вестибулярного анализаторов. Этот механизм обеспечивает пространственную ориентацию, вертикальное положение тела и ходьбу. Контроль за всеми группами мышц, от которых зависит статика и движения тела, позволяет противодействовать влиянию веса тела и центробежных сил.

Система регуляции постуральных функций обладает высокой надежностью, хотя при ряде заболеваний и/или в процессе старения эффективность компенсаторных механизмов снижается. Самые частые последствия нарушения равновесия в пожилом и старческом возрасте – несчастные случаи на производстве и бытовые травмы в связи с падениями. Проблема падений характерна для людей старше 60–65 лет, и даже единственный эпизод в этом возрасте указывает на снижение эффективности контроля постуральных функций. Чаще всего падения случаются во время ходьбы [1]. Помимо медицинских последствий также важно отметить значительные экономические затраты, связанные с падениями в пожилом возрасте, кото-



рые, например, в США составляют около 19 млрд долларов в год [2]. Среди множества причин нарушения равновесия в пожилом возрасте лидирует патология вестибулярного аппарата и центральных механизмов обеспечения равновесия на фоне сосудистых заболеваний головного мозга. К нарушению равновесия в этой возрастной группе могут также приводить снижение когнитивных функций, нарушение восприятия и походки, замедление реакции, а также употребление алкоголя и прием некоторых лекарственных средств.

Процесс старения сам по себе не приводит к нарушению сна, но различные заболевания, связанные со старением, могут быть факторами риска развития чаще всего хронической инсомнии. По результатам эпидемиологических исследований, отдельные симптомы инсомнии встречаются в популяции в 33–50% случаев. У пожилых людей после 75 лет по сравнению с лицами среднего возраста частота инсомнии удваивается. При коморбидных расстройствах, психических заболеваниях или хронических болевых синдромах сон нарушается в 50–75% случаев [3].

В литературе приводится мало данных о влиянии расстройств сна на показатели равновесия. В основном обсуждалось значение депривации (лишения) сна для постуральных функций. N. Avni и соавт. (2006) изучали возможности применения метода постурографии как индикатора усталости. Результаты постурографии коррелировали с показателями, оценивавшими степень усталости: когнитивными тестами и тестом психомоторной бдительности. Усталость после лишения сна негативно сказывалась и на постурографических показателях, и на когнитивных функциях [4]. M. Patel и соавт. (2008) оценивали эффективность постурального контроля и адаптации после депривации сна в зависимости от субъективной оценки сонливости. Авторы продемонстрировали, что постуральный контроль и адаптация после 36-часовой депривации сна значительно ухудшились на фоне усиления

сонливости [5]. S. Aguiar и соавт. (2015) изучали воздействие визуальной информации на показатели стабиллометрии у молодых людей после лишения сна. По данным ученых, депривация сна стала причиной ухудшения показателей постуральных функций при предъявлении визуальной информации [6]. Таким образом, эксперименты на здоровых молодых добровольцах демонстрируют, что кратковременная депривация сна приводит к снижению постуральных функций. Можно ожидать, что сокращение времени сна при некоторых его расстройствах, в частности хронической инсомнии, у пожилых людей будет сопровождаться ухудшением функции равновесия. Поскольку распространенность инсомнии и риск падений наиболее велики в этой возрастной группе, целью нашего исследования стало изучение этого вопроса.

Материал и методы

Характеристика групп и критерии отбора. На первом этапе было проведено пилотное исследование для определения распространенности нарушений сна среди пожилых пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и влияния этих нарушений на показатели равновесия по шкалам Тинетти и оценки тяжести головокружения. Всего обследовано 100 больных (37 мужчин, 63 женщины) в возрасте от 52 до 75 лет. Средний возраст пациентов с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии составил $64,7 \pm 6,0$ года. В зависимости от ответа на вопрос «считаете ли Вы, что у вас имеется нарушение сна», больные были разделены на две группы: с нарушением сна ($n = 68$) и без нарушений сна ($n = 32$). Количественная оценка сна проводилась с помощью Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна [7]. На втором этапе изучалось влияние хронической инсомнии на показатели равновесия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Равновесие оценивалось при помощи объективного метода исследования – стабиллометрической платформы. Всего обследова-

но 38 пациентов (восемь мужчин, 30 женщин) в возрасте от 58 до 75 лет (средний возраст $63,9 \pm 4,8$ года). Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии ставился на основании жалоб, данных нейропсихологического обследования, магнитно-резонансной томографии головного мозга (первая и вторая стадии по шкале Фазекас) [8]. Эти больные также были разделены на две группы: с хронической инсомнией ($n = 22$) и без нее ($n = 16$). Диагноз хронической инсомнии ставился согласно критериям третьей версии Международной классификации расстройств сна 2014 г. [9]. Набор и обследование пациентов осуществлялись на базе клиники нервных болезней Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и больницы Российской академии наук в городе Троицке. Критерии исключения из исследования:

- прием влияющих на сон препаратов, отказ или отсутствие возможности прекратить прием этих препаратов как минимум за три дня до начала и на весь период исследования;
- злоупотребление лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе;
- патология центрального и периферического вестибулярного аппарата;
- заболевания, вызывающие поражение периферической нервной системы;
- эндогенные психические заболевания;
- деменция;
- работа по сменному графику;
- иные заболевания, влияющие на глубину и продолжительность сна: синдром обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степени, синдром беспокойных ног;
- выраженный болевой синдром;
- тяжелые хронические заболевания, а также соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, не позволяющие принимать участие в исследовании.

Неврология



Пациенты подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании согласно форме, установленной локальным комитетом по этике при Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова. Протокол № 05-18.

Схема проведения исследования. Дизайн исследования – сравнительный (контролируемый).

На первом этапе в качестве целевой группы были набраны пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией и нарушениями сна, а в качестве группы сравнения – пациенты без этих нарушений. Продолжительность наблюдения – один день. Пациенты подписывали информированное согласие, заполняли анкеты, их клинически обследовали, после чего проводилась итоговая беседа.

На втором этапе в качестве целевой группы выступали больные дисциркуляторной энцефалопатией с хронической инсомнией, а в качестве группы сравнения – больные дисциркуляторной энцефалопатией без хронической инсомнии. Продолжительность наблюдения – четыре дня. Дизайн исследования подразумевал три визита, в ходе которых пациенты подписывали информированное согласие, заполняли анкеты, им выполнялись актиграфия, множественный тест латентности сна

и постурография. После завершения обследования по его результатам с пациентами проводилась беседа (рис. 1).

Три пациента, подписавших согласие на участие в исследовании, выбыли на втором этапе: один в связи с обострением хронического заболевания и двое в самом начале решили не участвовать без объяснения причин.

Анкетирование. После клинического осмотра в рамках первого визита пациенты самостоятельно заполняли следующие анкеты: Эпвортскую шкалу сонливости [10], индекс тяжести инсомнии [11], Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна [7], Берлинский опросник [12], шкалу тревоги Спилбергера [13], шкалу депрессии Бека [14], шкалу оценки тяжести головокружения [15]. Для количественной оценки равновесия использовалась шкала оценки двигательной активности пожилых Тинетти [16].

Актиграфия. В рамках первого визита на запястье пациента закреплялся датчик в форме наручных часов, который регистрировал его двигательную активность. Через два дня датчик снимали. Использовался прибор SOMNOwatch™ (SOMNOmedics, Германия). При помощи программного обеспечения (DOMINO light, версия 1.4.0) определялись следующие показатели: время засыпания и время периода сна,

время бодрствования в период сна и эффективность сна.

Во время второго визита с целью количественной оценки дневной сонливости выполнялся множественный тест латентности сна. В течение дня осуществлялись четыре 20-минутные попытки засыпания, разделенные между собой двухчасовыми интервалами. Данные расшифровывались по критериям Американской академии медицины сна 2007 г. [17]. Оценивались такие показатели, как среднее время засыпания и наличие эпизодов раннего начала фазы быстрого сна.

Постурография. Показатели стабиллометрии оценивались во время второго визита с использованием компьютеризированной постурографической платформы с биологической обратной связью (стабилоплатформа ST-150, «Биомера», Россия). Стабиллометрическое исследование включало проведение функциональной пробы Ромберга: пациент стоял на платформе по 30 секунд с открытыми, а потом с закрытыми глазами. При выполнении пробы он опирался на две ноги (пятки вместе, носки немного врозь), руки опущены. Оценивались длина и площадь статокинезиограммы, а также скорость перемещения центра давления.

Статистическая обработка. Формирование статистической матрицы и обработка данных осуществлялись при помощи программы Statistica ver. 7.0 (StatSoft Inc., США). Описательные данные для непрерывных переменных были представлены в виде средних и среднеквадратического отклонения. Сравнительный анализ проводился с использованием U-критерия Манна – Уитни. Для выявления связей между непрерывными переменными использовался корреляционный анализ Пирсона. Критический уровень значимости (p) для проверки верности статистических гипотез находился на уровне менее 0,05.

Результаты

На первом этапе исследования выполнено сравнение показате-



Схема исследования



Неврология

лей количественной оценки двигательной функции по шкалам оценки двигательной активности пожилых Тинетти и оценки тяжести головокружения у больных с нарушениями сна и без таковых. По данным опроса, у 68% пациентов наблюдались нарушения сна различного характера (увеличение времени засыпания, частые пробуждения, ранние утренние пробуждения). У пациентов с нарушениями сна продемонстрировано статистически достоверное ухудшение двигательных функций ($22,5 \pm 4,0$ против $24,7 \pm 3,7$, $p = 0,01$) и качества жизни вследствие головокружения ($28,4 \pm 25,7$ против $15,8 \pm 18,7$, $p = 0,01$).

Данные равновесия и показатели дневной сонливости сопоставлялись с помощью визуальной аналоговой шкалы сонливости методом корреляционного анализа. Не было установлено достоверных корреляционных связей с характеристиками равновесия и показателями дневной сонливости.

На втором этапе исследования сравнивались показатели стабильности у пациентов с хронической инсомнией и без нее. У пациентов с хронической инсомнией обнаружено достоверное увеличение длины статокинезиограммы ($472,1 \pm 164,7$ против $325,4 \pm 120,8$ мм, $p = 0,004$), площади статокинезиограммы ($392,8 \pm 311,9$ против $201,5 \pm 130,7$ мм², $p = 0,02$) и скорости перемещения центра давления при открытых ($15,7 \pm 5,4$ против $10,8 \pm 4,0$ мм/с, $p = 0,004$) в пробе с закрытыми глазами.

Кроме того, выявлены отрицательные корреляционные связи между уровнем тревоги по шкале Спилбергера и длиной статокинезиограммы ($r = -0,4$), а также скоростью перемещения центра давления ($r = -0,4$). Положительные корреляционные связи наблюдались между уровнем сонливости по Эпвортской шкале и площадью статокинезиограммы при открытых и закрытых глазах ($r = 0,4$).

После получения такой корреляции было высказано предположение о том, что высокая тревожность пациентов может влиять на результаты тестов равновесия независимо от нарушений сна. Поэтому пациенты с инсомнией были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера – первая с низкой и умеренной тревожностью ($n = 10$), а вторая – с высокой тревожностью ($n = 12$).

При сравнении показателей равновесия обнаружено, что у пациентов с хронической инсомнией, низкой и умеренной тревожностью и больных без нарушений сна достоверно отличаются следующие показатели: длина статокинезиограммы при открытых ($318,6 \pm 126,0$ против $214,1 \pm 52,8$ мм, $p = 0,02$) и закрытых ($584,9 \pm 171,3$ против $325,4 \pm 120,8$ мм, $p = 0,001$) глазах, скорость перемещения центра давления при открытых ($10,6 \pm 4,2$ против $7,0 \pm 1,8$ мм/с, $p = 0,02$) и закрытых ($19,4 \pm 5,7$ против $10,8 \pm 4,0$ мм/с, $p = 0,001$) глазах, площадь статоки-

незиограммы при закрытых глазах ($573,7 \pm 361,2$ против $201,5 \pm 130,7$ мм², $p = 0,009$) (табл. 1).

С помощью метода корреляционного анализа сопоставлялись показатели равновесия с характеристиками сна и бодрствования пациентов. Оценивались индексы тяжести инсомнии, результаты по Питтсбургскому опроснику для определения индекса качества сна, Эпвортской шкалы сонливости и Берлинскому опроснику. Не установлено достоверных корреляционных связей с характеристиками равновесия ни по одному из этих показателей. Кроме того, не выявлялись корреляционные связи показателей равновесия с показателями сна и сонливости, по данным актиграфии и множественного теста латентности сна.

Обсуждение результатов

Результаты исследования продемонстрировали, что нарушение сна – фактор, ухудшающий поструральный контроль у пожилых людей. Такая связь уже выявлялась в экспериментальных условиях после депривации сна у молодых добровольцев. Влияние хронической инсомнии на постурографические показатели у лиц пожилого возраста с сопутствующей патологией ранее не изучалось. Представлялось актуальным определить, действительно ли нарушения сна в пожилом возрасте приводят к нарушению равновесия, поскольку, с одной стороны, в этой возрастной груп-

Сравнение показателей равновесия в зависимости от нарушений сна и уровня тревожности

Показатель статокинезиограммы	Пациенты без инсомнии (n = 16)	Пациенты с инсомнией, низкой и умеренной тревожностью (n = 10)	Пациенты с инсомнией и высокой тревожностью (n = 12)
Длина, мм:			
■ открытые глаза	214,1 ± 52,8*	318,6 ± 126,0*	220,4 ± 45,3
■ закрытые глаза	325,4 ± 120,8*	584,9 ± 171,3*	378,2 ± 81,1
Площадь, мм ² :			
■ открытые глаза	121,2 ± 65,3	262,0 ± 206,5	139,8 ± 66,7
■ закрытые глаза	201,5 ± 130,7*	573,7 ± 361,2*	242,1 ± 156,4
Скорость перемещения центра давления, мм/с:			
■ открытые глаза	7,0 ± 1,8*	10,6 ± 4,2*	7,3 ± 1,5
■ закрытые глаза	10,8 ± 4,0*	19,4 ± 5,7*	12,6 ± 2,6

* Отличия между первой и второй группами достоверны, $p < 0,05$.



не существует проблема падений, а с другой – часто встречается инсомния.

По результатам обследования, субъективное повышение уровня сонливости (по Эпвортской шкале) соответствовало нарушениям равновесия (по данным стабиллографии), что проявлялось увеличением площади статокинезиограммы в пробе с открытыми и закрытыми глазами. Однако в результате изучения объективных характеристик сна и дневной сонливости методами актиграфии и множественного теста латентности сна не было обнаружено их связи с показателями равновесия. Ни степень нарушения сна, ни выраженность дневной сонливости не влияли на постурографические показатели. Нельзя сопоставить данные этого исследования с результатами других работ, поскольку они были посвящены оценке связи степени усталости с показателями равновесия [4, 5], а в настоящем исследовании акцент был сделан на оценке сна и его последствий.

Связь между расстройством сна и постуральной неустойчивостью может быть не прямой, а опосредованной такими факторами, как нарушение когнитивных функций, эмоциональные нарушения, прием лекарственных препаратов. С помощью корреляционного анализа действительно была обнаружена достоверная отрицательная связь уровня тревоги с показателями стабиллометрии. По данным проведенных ранее исследований, повышение уровня тревоги у пациентов с тревожным расстройством без органического поражения центральной и периферической нервной системы приводило к изменению показателей стабиллографии и проявлялось уменьшением длины и площади статокинезиограммы, особенно в пробе с закрытыми глазами. По мнению авторов, эти изменения на стабиллограмме отражали избыточную напряженность постурального контроля, которая проявлялась субъектив-

ным ощущением неустойчивости, страхом падения [18].

Можно предположить, что у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, хронической инсомнией и высоким уровнем тревоги паттерн стабиллографических показателей тревожного расстройства наслаивается на умеренное повышение стабиллографических показателей неустойчивости, которое отмечалось у других обследованных пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, и модифицирует их. Это удалось установить, разделив пациентов на группы в зависимости от уровня тревоги. Показатели длины и площади статокинезиограммы у больных с низким и умеренным уровнем тревожности были значительно больше, чем у пациентов без инсомнии и пациентов с инсомнией и высокой тревожностью. Вероятно, при усилении тревоги происходит избыточная активация проприоцептивного контроля, что приводит к уменьшению амплитуды колебательных движений и стабиллометрических показателей.

Постуральная неустойчивость у пациентов с хронической инсомнией не была связана с повышенной дневной сонливостью или эмоциональными нарушениями. Чем тогда можно объяснить возникновение этого феномена у пожилых людей с нарушениями сна? По современным представлениям, ключевой патофизиологический механизм инсомнии – повышенная функция активирующих систем мозга (hyperearousal). Установлено, что при хронической инсомнии гиперактивация присутствует во время не только сна, но и бодрствования. Это было доказано, например, методом транскраниальной магнитной стимуляции. Однако деятельность других отделов мозга при инсомнии может изменяться разнонаправленно. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя, при этом заболевании отмечаются снижение функциональной активности

в сети управления исполнительных функций, повышение возбудимости сенсомоторных областей и различные изменения активности в других областях головного мозга. Следовательно, инсомния – неоднородное состояние с многогранной патофизиологией, которую невозможно объяснить только глобальным механизмом гиперактивности [19].

Обнаруженное нарушение постурального контроля при инсомнии может быть связано с дисбалансом активирующих и тормозных систем головного мозга, отвечающих за равновесие (ретикулярной формации, ствола мозга, гипоталамуса). Как уже упоминалось, при хронической инсомнии отмечается изменение активности систем, обеспечивающих управляющие функции, в частности дорсолатеральные и вентролатеральные префронтальные области, островковая кора, дополнительная моторная зона [20]. Кроме того, эти отделы головного мозга имеют большое значение для поддержания устойчивости, поскольку в них происходит формирование и поддержание двигательной программы, а также контроль за ее выполнением. Например, нарушение связей между дополнительной моторной корой, подкорковыми и стволовыми структурами проявляется нарушением поддержания равновесия высшего уровня по типу лобно-подкорковой дисбазии, что характерно для хронического сосудистого поражения головного мозга [21]. Изменение функциональной активности лобно-подкорково-стволовых связей при инсомнии, обусловленное дисбалансом тормозных и активирующих влияний ГАМКергических и глутаматергических систем, может усиливать обусловленные сосудистым поражением головного мозга нарушения устойчивости. Для подтверждения этой теории требуется дальнейшая оценка функционального состояния именно этих структур у пациентов с инсомнией и постуральной неустойчивостью. *



Литература

1. LaFont C., Baroni A., Allard M. et al. Falls, gait and balance disorders in the elderly: from successful aging to frailty (facts and research in gerontology). New York: Springer Publishing Company, 1996. P. 185.
2. Lee A., Lee K.W., Khang P. Preventing falls in the geriatric population // Perm. J. 2013. Vol. 17. № 4. P. 37–39.
3. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 133–137.
4. Avni N., Avni I., Barenboim E. et al. Brief posturographic test as an indicator of fatigue // Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 60. № 3. P. 340–346.
5. Patel M., Gomez S., Berg S. et al. Effects of 24-h and 36-h sleep deprivation on human postural control and adaptation // Exp. Brain Res. 2008. Vol. 185. № 2. P. 165–173.
6. Aguiar S.A., Barela J.A. Adaptation of sensorimotor coupling in postural control is impaired by sleep deprivation // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0122340.
7. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice // Psychiatry Res. 1989. Vol. 28. № 2. P. 193–213.
8. Kim T.W., Kim Y.H., Kim K.H., Chang W.H. White matter hyperintensities and cognitive dysfunction in patients with infratentorial stroke // Ann. Rehabil. Med. 2014. Vol. 38. № 5. P. 620–627.
9. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
10. Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale // Chest. 1993. Vol. 103. № 1. P. 30–36.
11. Morin C.M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response // Sleep. 2011. Vol. 34. № 5. P. 601–608.
12. Srijithesh P.R., Shukla G., Srivastav A. et al. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients // J. Clin. Neurosci. 2011. Vol. 18. № 3. P. 340–343.
13. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.: Речь, 2002. С. 124–126.
14. Beck A.T., Steer R.A., Brown G. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
15. Morris A.E., Lutman M.E., Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure // Int. J. Audiol. 2009. Vol. 48. № 1. P. 24–37.
16. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment on mobility problems in elderly patients // J. Am. Geriatr. Soc. 1986. Vol. 34. № 2. P. 119–126.
17. 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. 15. № 5. P. 597–619.
18. Brandt T., Dieterich M., Strupp M. Vertigo and dizziness: common complaints. 2nd ed. London: Springer, 2013.
19. Kay D.B., Buysse D.J. Hyperarousal and beyond: new insights to the pathophysiology of insomnia disorder through functional neuroimaging studies // Brain. 2017. Vol. 7. № 3. ID E23.
20. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. № 27. P. 9673–9678.
21. Alexander G.E., Crutcher M.D., DeLong M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic function // Brain Res. 1990. Vol. 85. P. 119–146.

Effects of Chronic Insomnia on Stabilometric Parameters in Patients with Mild Cognitive Impairment

S.L. Tsenteradze, L.M. Antonenko, MD, PhD, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof., B.I. Shigol, S.A. Stanislavsky

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Contact person: Sergo L. Tsenteradze, s.tsenderadze@mail.ru

In experimental studies demonstrated that sleep limitation is accompanied by the postural imbalance. Chronic insomnia is the common problem in patients with mild cognitive impairments and may contribute the postural instability.

38 patients (mean age 63.9 ± 4.8, male/female = 8/30) with mild cognitive impairments. Participants were divided in two groups: 22 patients with chronic insomnia and 16 patients without insomnia.

In patients with insomnia postural sway parameters during Romberg test with closed eyes were significantly increased comparing controls (length of statokinesiogram – 472.1 ± 164.7 mm against 325.4 ± 120.8 mm, p = 0.004, square of statokinesiogram – 392.8 ± 311.9 mm² against 201.5 ± 130.7 mm², p = 0.02 and center of pressure – 15.7 ± 5.4 mm/s against 10.8 ± 4.0 mm/s, p = 0.004) which indicates insufficiency of compensatory mechanisms. The correlation between anxiety level (STAI score) and increased postural sway parameters was also identified.

This could reflect the influence of emotional state on balance.

Postural sway parameters worsen in patients with insomnia. These disturbances are more pronounced in patients with low anxiety.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, mild cognitive impairment, balance, posturography, stabilometry

Неврология



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

О Мишеле Жуве – открывателе фазы парадоксального сна

В.М. Ковальзон, д.б.н.

Адрес для переписки: Владимир Матвеевич Ковальзон, somnolog43@gmail.com

Для цитирования: Ковальзон В.М. О Мишеле Жуве – открывателе фазы парадоксального сна // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 84–86.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-84-86

Профессор Мишель Валентин Марсель Жуве (Michel Valentin Marcel Jouvet) (1925–2017) – крупнейший нейрофизиолог и сомнолог второй половины XX в., фактически отец европейской сомнологии, которому она обязана большей частью поразительных открытий. Профессор Жуве был гордостью Франции, членом Национальной академии наук, лауреатом многих национальных и международных научных премий, неоднократно выдвигался и на Нобелевскую премию, которую так и не получил. Впрочем, стоит напомнить, что такие величайшие ученые в области физиологии и медицины, как Зигмунд Фрейд («комплексы»), Уолтер Кеннон («гомеостаз»), Ганс Селье («стресс»), тоже не стали лауреатами Нобелевской премии.

Ключевые слова: Мишель Жуве, исследования сна, парадоксальный сон

Мишель Жуве родился в 1925 г. в Юрском департаменте, недалеко от Лиона. Его отец был врачом. От своих марокканских предков (по материнской линии) он унаследовал смуглую кожу, оливковый цвет глаз, длинные руки и ноги, взрывной темперамент. Во время оккупации юный Мишель ушел в маки, партизанил в горах массива Юра. Как он писал в мемуарах, воевать приходилось в основном с власовцами, брошенными под командованием офицеров СС на подавление лионского движения Сопротивления. «Они были чрезвычайно жестокими и убили тысячи гражданских лиц и многих моих друзей-партизан», – вспоминает Жуве. Из контекста не ясно, кто именно проявлял «чрезвычайную жестокость» – сами власовцы, командовавшие ими офицеры СС или те, и другие. Интересно, однако,

сопоставить эти факты с недавними попытками «реабилитации» власовцев и утверждениями, что они якобы воевали не за Гитлера, а «против сталинского режима»...

После освобождения Юрского региона в августе 1944 г. Жуве поступил добровольцем в альпийские стрелки, патрулировал на лыжах границу с Италией во время небывало холодной зимы 1944–1945 гг. В январе 1945 г. его бригада была срочно переброшена на Рейн для защиты Страсбурга от наступающих немецких танков. Там он получил осколочное ранение в область спины, страдания от которого только нарастали с годами, отравляя его существование... После капитуляции Германии сержант Жуве служил пару месяцев при штабе французских оккупационных войск в Вене, причем в течение недели был прикомандирован к Главному штабу маршала Конева.

Демобилизовавшись в октябре 1945 г., Жуве пошел учиться в Медицинский институт в Лионе (под давлением отца, так как сам вовсе не интересовался ни медициной, ни биологией, а хотел стать путешественником-мореплавателем или ученым-этнографом), окончил его в 1951 г. и поступил в ординатуру по нейрохирургии. В то время, как писал Жуве, о работе мозга было известно не больше, чем если бы «голова была набита ватой». Крупнейшим достижением считалась теория Павлова, согласно которой коре приписывалась главенствующая роль во всем – от обучения до сна, возникающего под влиянием «внутреннего торможения». В 1951 г. Жуве был свидетелем посещения Лионского университета двумя крупнейшими павловцами – мрачным, увешанным орденами К.М. Быковым и веселым, улыбающимся Э.А. Асратяном. Прочитав статью Дж. Моруцци и Х. Мэгуна, Жуве понял, что открытая ими ретикулярная формация может контролировать многие функции, выступая в качестве «конкурента» коры больших полушарий [1]. Продолжая учиться в ординатуре, он стал все больше и больше увлекаться нейрофизиологией и ставить опыты на кошках. Как ветерану войны, ему удалось получить стипендию Фулбрайта и грант французского правительства на поездку в Калифорнию (США), в лабораторию Хораса Мэгуна. В течение года (1954–1955) Жуве проходил стажировку в этой лаборатории, и, как он вспоминал, это был один из самых



счастливых и плодотворных периодов в его жизни.

По возвращении в Лион Жуве завершил обучение в ординатуре по двум специальностям – нейрохирургии и неврологии, а в 1962 г., раздобыв немного денег на исследования, организовал скромную нейрофизиологическую лабораторию. Еще в 1959 г. Жуве с двумя своими сотрудниками опубликовал небольшую статью на французском языке, в которой они описали мышечную атонию, сопровождающую периоды сна с уплощенной электроэнцефалограммой и быстрыми движениями глаз у кошек. Таким образом, был выявлен последний из трех параметров, необходимых для разделения бодрствования и различных фаз и стадий сна. Эти параметры (электроэнцефалограмма, электроокулограмма и электромиограмма) и сейчас считаются золотым стандартом полисомнографии, обязательным при регистрации сна. (Кстати, Жуве не принимал термина «полисомнография», считая его нелепой смесью латинского и греческого корней, и использовал термин «полиграфия».)

Вот что писал об этом периоде тогдашний сотрудник и соавтор пионерских работ Жуве Франсуа Мишель: «Мы были первыми, кто наблюдал парадоксальную фазу у декортицированной кошки (с удаленной корой больших полушарий) и так называемой понтинной кошки (с поперечной перерезкой между мостом и средним мозгом)... Я очень хорошо помню нашу первую попытку декортикации, так как это произошло в тот самый майский день 1958 г., когда к власти пришел де Голль. Мы оперировали и слушали радио. Мы впервые вживили декортицированной кошке шейные электроды, потому что электрокортикограммы больше не существовало и нужно было найти какие-то другие показатели бодрствования... И были весьма удивлены, обнаружив фазы ярко выраженного исчезновения мышечного тонуса всего тела наряду со вспышками „медленных волн“ или „веретен“ в электри-

ческой активности ствола, указывавших, видимо, на его торможение. Как оказалось впоследствии, это были вовсе не признаки синхронизации в электроэнцефалограмме – веретена и медленные волны, которые мы ожидали увидеть в стволе в ходе развития сна, а понто-геникуло-окципитальные спайки.

Вот, кстати, анекдотическая история так называемого „препарата“ декортицированной кошки: на следующий день после операции мы пришли в лабораторию, опасаясь найти нашу кошку в плачевном состоянии, может быть, даже погибшей... Однако ее в клетке не было! Тогда мы решили, что животное погибло и работник вивария поместил труп в холодильник. Мы были страшно разочарованы... Вдруг послышался какой-то шум, и мы увидели нашу декортицированную, которая ходила кругами по лаборатории, стучаясь головой обо все возможные препятствия, но упрямо продолжая свой путь. Помню, как Жуве сказал: „Вот вам идеальный солдат!“

Жуве забыл о габитуации¹ и посвятил себя сну. Необходимо было срочно отыскать эту странную фазу у интактной кошки. Мы соорудили большую деревянную клетку, оббив ее изнутри тканью, чтобы приглушить внешние звуки. Для наблюдений клетка была снабжена окошком из толстого стекла, также не пропускавшего звуков. К сожалению, движений глаз у интактной кошки нам заметить не удавалось. Но мы все это уже видели у декортицированной кошки – мышечные подергивания, движения глаз и вибрисс. Каково же было наше изумление, когда мы увидели у нашей интактной кошки, растянувшейся на полу клетки во весь рост явно в позе сна, электроэнцефалограмму, типичную для состояния бодрствования: быстрые низкоамплитудные волны! Мы написали на бумаге электроэнцефалографа поверх восьмиканальной записи (не всегда все каналы писали, так как перья периодически забивались): „Кот прикидывается спящим!“

Впоследствии с помощью шейных электромиографических электродов нам удалось показать полное выпадение мышечного тонуса в эти периоды, что совпадало с тем, что мы наблюдали у декортицированной кошки. Таким образом, у нас получилось подтвердить реальность этой стадии сна, так как она наблюдалась и у нормального животного. Мы с трудом могли поверить собственным глазам: ведь считалось, что чем медленнее волны на электроэнцефалограмме, тем глубже сон. А здесь перед нами были записи эпизодов сна с противоположными признаками на электроэнцефалограмме! Это и заставило нас назвать новую фазу сна „парадоксальной“...

Хорошо известно, что чем более странными и неожиданными представляются результаты, тем более интересными они окажутся в дальнейшем. Да, все это хорошо известно, но как же трудно это каждый раз принимать и осознать!

Вот какие многочисленные серии опытов нам пришлось для этого провести:

- с помощью поперечных рассечений ствола мозга на различных уровнях показать роль разных расположенных там систем в генерации парадоксального сна;
- показать, что парадоксальный сон есть и у крысы (а не только у кошки);
- показать, что парадоксальный сон есть у новорожденного ягненка;
- зарегистрировать движения глаз и сокращения глазодвигательных мышц (первый мышечный признак парадоксального сна – исчезновение тонуса мышцы верхнего века);
- доказать существование понто-геникуло-окципитальных спайков как самостоятельного вида электрической активности головного мозга, поскольку вначале мы ошибочно приняли их за аналог медленных волн, генерируемых у декортицированной кошки;
- продемонстрировать асимметрию фаз сна и бодрствования у кошки, создав у нее расщепленный мозг – split brain;

¹ М. Жуве ранее занимался габитуацией. (Прим. авт.)



- записать сон у кошки после сенсорной деафферентации и т.д. и т.п.».

Жуве был не самым первым, хотя и одним из первых, кто в конце 1950-х гг. наблюдал и регистрировал электрофизиологические проявления парадоксального (быстрого, ромбэнцефалического) сна у кошки. Однако именно Жуве по-настоящему понял, какое открытие было сделано, и создал новую парадигму (как говорят философы). Согласно Жуве, парадоксальный сон – не классический сон и не бодрствование, а особое, третье состояние организма, характеризующееся парадоксальным сочетанием активности мозга и расслабления мышц, как бы «активное бодрствование, направленное внутрь».

Все первооткрыватели быстрого сна, включая Жуве, столкнулись с полным непониманием и неприятием их результатов со стороны не только рядовых, но и выдающихся коллег-нейрофизиологов. Было хорошо известно, что быстрые низкоамплитудные ритмы в электроэнцефалограмме – это бодрствование, а большие медленные волны – это сон. Если десинхронизация возникает во время сна – это кратковременное пробуждение.

Открытие быстрого сна в 1959 г. противоречило концепции восходящей ретикулярной активирующей системы, только недавно с большим трудом воспринятой всеми нейрофизиологами, и означало полный крах всех старых идей относительно пассивной природы сна. Никто не мог ни понять, ни принять новой революционной парадигмы. Так, когда Жуве показал свои записи Фредерику Бремеру, крупнейшему бельгийскому нейрофизиологу, тот высмеял его, заявив, что у Жуве просто «плавают» усиление электроэнцефалографа! Лишь на Лионском симпозиуме 1963 г. был достигнут консенсус между крупнейшими американскими и европейскими специалистами относительно открытия, сделанного несколькими годами ранее. К тому времени открытый на кошках В. Дементом в США и М. Жуве во Франции феномен получил независимые подтверждения в лабораториях Дж. Эвартса и будущего Нобелевского лауреата Д. Хьюбела. В последующие годы Жуве удалось превратить свою лабораторию и кафедру экспериментальной медицины (которую он вскоре возглавил) Лионского университета 1 имени Клода Бернара в самый крупный

в Европе и один из крупнейших в мире центров по экспериментальному и клиническому изучению сна, особенно его парадоксальной фазы. Он с коллегами изучил и досконально описал всю феноменологию парадоксального сна, его анатомическую основу, нейрофизиологические, биохимические, онто- и филогенетические аспекты и проч.

Сам Мишель Жуве – личность почти легендарная, его собственная жизнь также была весьма интересна и насыщена событиями, о чем он рассказывал в книге воспоминаний «О науке и о сновидениях – мемуары онейролога» [2]. Последняя книга Жуве – нейрофилософское эссе «Сон, сознание и бодрствование» [3].

В целом, несмотря на огромный вклад Жуве, его коллег и других сомнологов второй половины прошлого века в расшифровку механизмов парадоксального сна и, соответственно, сновидений, вопросы «зачем» и «для чего» и поныне остаются без ответа. Объяснения, несомненно, рано или поздно будут даны нейрофизиологами и сомнологами XXI в. Что лежит в основе мировоззрения Жуве, так это вера в безграничную мощь познающего разума, способного в конечном счете познать и самое себя. *

Литература

1. Moruzzi G., Magoun H. Brain stem reticular formation and activation of the EEG // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1949. Vol. 1. № 4. P. 455–473.
2. Jouvet M. De la science et des rêves: mémoires d'un onirologue. Paris: Odile Jacob, 2013.
3. Jouvet M. Le sommeil, la conscience et l'éveil. Paris: Odile Jacob, 2016.

About Michel Jouvet – the Discoverer of the Paradoxical Dream Phase

V.M. Kovalzon, DBSci, PhD

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Contact person: Vladimir M. Kovalzon, somnolog43@gmail.com

Professor Michel Valentin Marcel Jouvet (1925–2017) is the greatest neurophysiologist and somnologist of the second half of the 20th century, in fact the father of the European somnology, whom it owes the most part of the amazing discoveries. Professor Jouvet was the pride of France, the member of the National Academy of Sciences, the winner of many national and international scientific prizes, and was repeatedly nominated for the Nobel Prize, which he never received. However, it is worth recalling that such great scientists in the field of physiology and medicine as Sigmund Freud ('complexes'), Walter Cannon ('homeostasis'), Hans Selye ('stress'), also did not become Nobel Prize winners.

Key words: Michel Jouvet, sleep research, paradoxical sleep



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

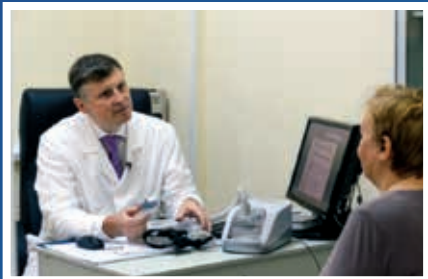


В отделении проводится КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ПРИЕМ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА:

- 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**

Организаторы:



04/03/20

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПСИХОСОМАТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ. ПАРАЛЛЕЛИ И ПЕРЕСЕЧЕНИЯ

Научные руководители:

Смулевич Анатолий Болеславович

Доктор медицинских наук, академик РАН, профессор,
заведующий кафедрой психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Самушия Марина Антиповна

Доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ДПО «Центральная
государственная медицинская академия» УД Президента РФ

Витько Николай Константинович

Доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Центральная
клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ

Гусакова Елена Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «Центральная клиническая больница
с поликлиникой» УД Президента РФ

Кириллова Наталия Чеславовна

Кандидат медицинских наук, ФГБУ
«Центральная клиническая больница
с поликлиникой» УД Президента РФ

09:00 – 18:00

Москва, ФГБУ «Центральная клиническая больница
с поликлиникой» Управления делами Президента РФ,
терапевтический корпус, 8 этаж, конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва,
Большой Каретный пер., 7

+7 495 699 14 65
+7 495 699 81 84

www.medq.ru
info@medq.ru

XXVI

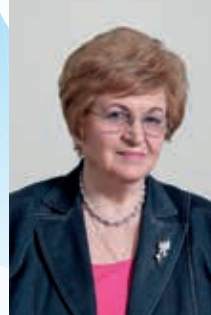
ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Руководители конгресса



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ
Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского общества по контрацепции и Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ
В.Н. Прилепская

Организаторы конгресса

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Основные научные и клинические направления конгресса

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения: вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам
- Бережливая поликлиника в современных условиях
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Профилактика аборт и их осложнения: правовые, социальные и медицинские аспекты
- Правовые основы защиты врача
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацептивные гормоны: лечение и профилактика гинекологических заболеваний
- Выделения из половых путей. ИППП с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Папилломавирусная инфекция и заболевания, ассоциированные с ней
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: современные направления в диагностике, лечении и профилактике
- Цервикальный скрининг. Новые стратегии
- Онкологические заболевания репродуктивной системы в практике амбулаторного врача
- Гинекологические заболевания у детей и подростков
- Актуальные проблемы гинекологической эндокринологии: СПКЯ, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, синдром преждевременного истощения яичников и др.
- Особенности ведения женщин старшего возраста, менопаузальный переход и постменопауза
- Климактерический синдром. Современный взгляд на проблему
- Диагностика и профилактика остеопороза
- Диагностика и лечение женского и мужского бесплодия
- Современные достижения в диагностике, лечении и профилактике эндометриоза и миомы матки
- Актуальные и спорные проблемы акушерства
- Особенности ведения беременных на амбулаторном этапе
- Невынашивание беременности
- Осложнения беременности
- Беременность и экстрагенитальные заболевания
- Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии. Новые возможности и достижения
- Актуальные проблемы андрологии, урогинекологии
- Психосексуальные расстройства в акушерско-гинекологической практике
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение
- Реабилитация в акушерстве и гинекологии на амбулаторном этапе
- Ультразвуковая и функциональная диагностика в акушерско-гинекологической практике
- Эстетическая гинекология
- Амбулаторная хирургия

Контакты

Руководитель научной программы

Прилепская Вера Николаевна
v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и ж/д билетов

Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке

Ранская Светлана
svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ

Еремеева Ольга
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59

при участии

- Европейского общества гинекологов (ESG)
- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Место проведения:

Москва,
ул. Академика Опарина, д.4
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



М+Э МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66



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}

НОВИНКА
РЕСЛИП® №10

- 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

alium

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ