

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

33  
2021

*неврология  
и психиатрия*

## СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА – 8

С П Е Ц Ы П У С К

IX ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# КЛИНИЧЕСКАЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ И НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

25-26 ноября 2021 года | Санкт-Петербург

## СЕКЦИИ

Электронейромиография  
Электроэнцефалография  
Нейрореабилитация  
Интраоперационный мониторинг  
Транскраниальная магнитная стимуляция  
Вызванные потенциалы  
Нейроортопедия  
Нейросомнология

## МАСТЕР-КЛАССЫ

Электронейромиография  
Транскраниальная магнитная стимуляция  
УЗИ нервов и мышц  
Видео-ЭЭГ  
Интраоперационный мониторинг  
Ботулинотерапия  
Джиттер



Реклама

Формат мероприятия:  
**очный с трансляцией**

Открыта регистрация на сайте:  
[neuro2021.onfd.ru](http://neuro2021.onfd.ru)

## ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ОРГКОМИТЕТА

Лобзин Юрий Владимирович,  
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, академик РАН,  
президент ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России



Эффективная фармакотерапия. 2021.  
Том 17. № 33.  
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 выпуска**  
**«Неврология и психиатрия»**  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, к.м.н., доц.

**Руководитель проекта**  
**«Неврология и психиатрия»**  
О. ГОРШКОВА  
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2021.  
Volume 17. Issue 33.  
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 of the Issue**  
**‘Neurology and Psychiatry’**  
M.G. POLUEKTOV, PhD, Assoc. Prof.

**Advertising Manager**  
**‘Neurology and Psychiatry’**  
O. GORSHKOVA  
(o.gorshkova@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-Петербурге)*  
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-Петербурге)*  
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, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

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, К.Р. БАХТИЯРОВ,  
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, 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. БЕЛЬМЕР, С. БОР,  
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,  
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,  
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,  
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, Г.Е. ИВАНОВА,  
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,  
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,  
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, K.R. BAKHTIYAROV,  
V.F. BEZHENAR, 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. TKACHEVA

### 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. NEZANOV,  
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. КИСЕЛЕВА, М.А. ФРОЛОВ

### **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** Н. ФРОЛОВА, Н. РАМОС

**Журналисты** А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

**Корректор** Е. САМОЙЛОВА

**Дизайнеры** Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

**Фотосъемка** Е. ДЕЙКУН

### **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, M.A. FROLOV

### **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** N. FROLOVA, N. RAMOS

**Journalists** A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

**Corrector** Ye. SAMOYLOVA

**Art Designers** T. AFONKIN, N. NIKASHIN

**Photography** Ye. DEYKUN

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](http://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](http://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](http://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](http://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

- А.А. ПУТИЛОВ  
Почему бушмены высыпаются, а мы нет?  
Нехватка времени для сна у жаворонков и сов  
в постиндустриальных обществах 6
- О.Н. ТКАЧЕНКО  
Влияние кофеина на развитие монотонии и качество  
деятельности водителей 14
- А.М. НАРБУТ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ  
Стресс и дистресс: вклад в развитие инсомнии 22

## Клиническая сомнология

- Е.Д. СПЕКТОР, М.Г. ПОЛУЭКТОВ  
Транзиторная инсомния:  
нозологическая самостоятельность и тактика ведения пациентов 30
- М.В. ТАРДОВ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ  
Бессонница при COVID-19 36
- Н.В. БЕЛОЗЕРОВА, С.Г. ГОРОХОВА, М.С. БУНИАТЯН  
Определение фенотипа синдрома обструктивного апноэ  
во сне как основа выбора тактики лечения лиц  
трудоспособного возраста 42
- С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, С.А. ВАСИЛЕВСКИЙ,  
Л.М. АНТОНЕНКО, Д.В. ФИШКИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ  
Субъективная и объективная оценка показателей  
равновесия у пожилых людей с хронической инсомнией 48
- Е.В. ВЕРБИЦКИЙ, В.Н. ГОРОДИН, С.В. ЗОТОВ, А.В. НЕЖУРИН,  
Б.В. ГАУФМАН, А.В. ТКАЧЕВА, В.А. КАБАНЕЦ  
Сомнологический подход к оптимизации позиции пациентов  
в остром периоде инфекционного процесса COVID-19 54
- Е.А. МЕДВЕДЕВА, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА,  
М.В. БОЧКАРЕВ, Ю.В. СВИРЯЕВ  
Возможности применения безрецептурных средств  
на основе аминокислот для лечения инсомнии 60

## Письма и гипотезы

- С.В. АВАКУМОВ  
Сновидения – от порядка к хаосу и обратно 68

## Сомнология в лицах

- О.И. ЛЯМИН  
В память о Льве Мухарамовиче Мухаметове –  
первооткрывателе однополушарного сна 72

# Contents

## Sleep Physiology

- A.A. PUTILOV  
Why Do the Bushmen Get Enough Sleep, But We Don't?  
Sleep Insufficiency in Larks and Owls  
in the Post-Industrial Societies 6
- O.N. TKACHENKO  
The Effect of Caffeine on the Development of Monotony  
and the Quality of Driver Activity 14
- A.M. NARBUT, M.G. POLUEKTOV  
Stress and Distress: Their Contribution to the Development of Insomnia 22

## Clinical Somnology

- Ye.D. SPEKTOR, M.G. POLUEKTOV  
Transient Insomnia As a Nosological Entity  
and Principles of Patient Management 30
- M.V. TARDOV, M.G. POLUEKTOV  
Insomnia in COVID-19 36
- N.V. BELOZEROVA, S.G. GOROKHOVA, M.S. BUNIATIAN  
Determination of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Phenotype  
As the Basis for Choosing Treatment Tactics in People  
of Working Age 42
- S.L. TSENTERADZE, S.A. VASILEVSKY,  
L.M. ANTONENKO, D.V. FISHKIN, M.G. POLUEKTOV  
Subjective and Objective Assessment of Balance Indicators  
in the Elderly Patients with Chronic Insomnia 48
- Ye.V. VERBITSKY, V.N. GORODIN, S.V. ZOTOV, A.V. NEZHURIN,  
B.V. GAUFMAN, A.V. TKACHEVA, V.A. KABANETS  
Somnological Approach to Optimizing the Position of Patients  
in the Acute Period of the Infectious Process COVID-19 54
- E.A. MEDVEDEVA, L.S. KOROSTOV'TSEVA,  
M.V. BOCHKAREV, Yu.V. SVIRYAEV  
The Role of Over-the-Counter Amino Acid-Based Supplements  
for the Treatment of Insomnia 60

## Letters and Hypotheses

- S.V. AVAKUMOV  
Dreams – from Order to Chaos and Back 68

## Somnology in Faces

- O.I. LYAMIN  
In Memory of Lev Mukharamovich Mukhametov,  
the Discoverer of Hemispheric Sleep 72

# В поисках утраченного офлайна

*Уважаемые коллеги!*

Два года, прошедшие в условиях распространения новой коронавирусной инфекции, радикально изменили наши представления о роли дистанционных технологий в обучении врачей, диагностике и лечении заболеваний. Появилась возможность слушать лекции выдающихся специалистов всего мира и в реальном времени отслеживать эффект лечения. Стали доступны компьютерные приложения, осуществляющие контроль за состоянием пациента и формирующие рекомендации по коррекции образа жизни. Врач отдаляется от клинической практики уже на этапе обучения, имея дело с абстрактными случаями на экране, значительно сокращается возможность общения с наставниками. Совсем скоро пациенты встретятся с новой «дигитальной» генерацией врачей. Посмотрим, к чему это приведет. Скачкообразное внедрение дистанционных технологий также способствовало тому, что пациенты стали больше доверять гаджетам, например фитнес-трекерам, отслеживающим фазы сна. Несмотря на ряд обнадеживающих публикаций, точность таких малобюджетных приборов в определении показателей сна еще очень далека от 85%, заявленной в профессиональных моделях актиграфов.

Особенностям сна в условиях острого и хронического стресса, в том числе в современной эпидемиологической ситуации, посвящена статья А.М. Нарбут (Москва). Вопросы помощи больным с нарушениями сна при COVID-19 обсуждаются в публикации М.В. Тардова (Москва). Неожиданно оказалось, что специализированные приспособления, пришедшие из сомнологической практики, такие как регуляторы позы, применяемые при апноэ сна, могут быть полезны в лечении больных в острой стадии коронавирусной инфекции и способствовать поддержанию позиции (Е.В. Вербицкий, Ростов-на-Дону).

В статьях А.А. Путилова (Новосибирск) и О.Н. Ткаченко (Москва) обсуждаются вопросы регуляции сна в рамках двухпроцессной модели. Авторами представлены механизмы формирования дефицита сна у лиц разных хронотипов и возможности устранения избыточной сонливости воздействием на аденозиновые рецепторы.

В разделе клинической сомнологии следует выделить статью Е.Д. Спектор (Москва), посвященную вопросам этиопатогенеза транзиторных форм инсомнии, и систематический обзор Е.А. Медведевой (Санкт-Петербург), оценивающий возможности применения аминокислот для улучшения сна.

В новой рубрике «Письма и гипотезы» С.В. Авакумов (Санкт-Петербург) представляет оригинальный взгляд на сновидение как высокоэнтропийный процесс.

Традиционная заключительная секция посвящена памяти выдающегося российского сомнолога – первооткрывателя однополушарного сна Л.М. Мухаметова.



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



Институт высшей  
нервной деятельности  
и нейрофизиологии  
Российской  
академии наук,  
Москва

Федеральный  
исследовательский  
центр  
фундаментальной  
и трансляционной  
медицины,  
Новосибирск

# Почему бушмены высыпаются, а мы нет? Нехватка времени для сна у жаворонков и сов в постиндустриальных обществах

А.А. Путилов, д.б.н.

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

Для цитирования: Путилов А.А. Почему бушмены высыпаются, а мы нет? Нехватка времени для сна у жаворонков и сов в постиндустриальных обществах // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 6–13.  
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-6-13

**Актуальность.** В современном постиндустриальном обществе длительность сна заметно сократилась за последние десятилетия. Впрочем, как показали исследования, сон африканских охотников-собираателей существенно не отличается от сна жителей больших городов по продолжительности и степени расстройства.

**Цель работы** – определить возможную причину постоянного недосыпа у многих людей независимо от хронотипа.

**Материал и методы.** Проанализированы данные по 50 парам выборок людей утреннего и вечернего хронотипов. Данные смоделированы с помощью модели регуляции «сон – бодрствование».

**Результаты.** Выявлено сходство гомеостатических компонентов механизма регуляции сна – бодрствования у хронотипов одного и того же возраста. Это означает, что они резко различаются исключительно по фазовым характеристикам циркадианного компонента этого механизма. Обнаружены парадоксальные факты, позволяющие пересмотреть представления о степени различий и сходства сна в будни и выходные у утреннего и вечернего хронотипов.

**Выводы.** Возможно, в современном постиндустриальном обществе многие люди независимо от хронотипа жалуются на постоянный недосып из-за ранних пробуждений в будни, что приводит к безвозвратной потере сна. Такую потерю, достигающую в среднем 20% в некоторых возрастных группах, невозможно компенсировать за счет удлинения сна в выходные. Несмотря на это, продолжительность сна в указанные дни вполне адекватна условиям временной среды, она не короче, а, наоборот, значительно длиннее продолжительности сна у бушменов в Африке.

**Ключевые слова:** модель двух процессов, симуляция, цикл «сон – бодрствование», утренне-вечернее предпочтение, время сна, длительность сна, депривация сна, циркадианная фаза, возрастные различия





## Введение

Данные о времени сна у людей в современных постиндустриальных обществах собираются в ходе анкетных исследований на протяжении последних десятилетий. Согласно результатам большинства опубликованных работ, продолжительность сна достоверно сократилась, а частота симптомов бессонницы увеличилась [1]. Не случайно активно обсуждается «эпидемия недосыпа», охватившая современное общество. В этой связи возник также вопрос, не отклонились ли жители больших городов от того сна, который во времена их далеких предков в большей степени соответствовал биологическим потребностям организма. Иными словами, возник вопрос о том, какой была продолжительность сна в далеком прошлом, когда сон человека был адекватным, то есть соответствовал прежним условиям временной среды, в которой такой адекватный сон некогда возник как адаптация.

Когда речь идет об особенностях человека, выработанных в процессе эволюции, в результате естественного отбора на адекватную продолжительность сна в те далекие времена, принято изучать людей, которые на протяжении нескольких сотен тысяч лет жили в небольших обществах охотников-собирателей на просторах африканских саванн. Современным исследователям повезло: с внедрением в наши дни актиграфов – миниатюрных регистраторов движения и других признаков бодрствования появилась реальная возможность изучить сон тех немногих представителей африканских племен охотников-собирателей, которым удалось дожить до наших времен. Результаты таких исследований, в частности среди хадза и бушменов, оказались во многом парадоксальными [2, 3]. Например, актиграфия показала, что продолжительность сна у бушменов не превышает таковую у жителей постиндустриальных обществ – в среднем шесть часов в день [2]. В частности, летом они не спешат заснуть сразу после захода солнца, поскольку температура воздуха остается высокой и при такой жаре вряд ли стоит рассчитывать на комфортный сон, и не торопятся встать с восходом солнца – продолжают спать в условиях утренней прохлады. В течение светового дня они высокоактивны только в утренние часы, когда температура сравнительно невысока, а в послеобеденное время и ранним вечером обычно малоактивны и не выходят за пределы поселения. Причем в отличие от современных испанцев бушмены не практикуют сиесту, то есть не спят в послеобеденные часы.

Может быть, короткий сон бушменов обусловлен расстройствами сна, как у жителей крупных городов? Отчасти так оно и есть, хотя ответить на этот вопрос непросто. Если поинтересоваться у бушмена, не испытывает ли он проблем со сном типа бессонницы, прямого ответа на этот вопрос скорее всего не последует. В его языке попросту нет слов для обозначения каких-либо проблем со сном. Если же спросить бушмена, была ли в течение неде-

Возрастная деградация качества ночного сна очевидна при объективном, полисомнографическом исследовании сна. Эти характеристики сна у лиц пожилого возраста, оценивающих свой сон как прекрасный, точно такие же, как у молодых людей, которые жалуются на его серьезные расстройства. До глубокой старости доля людей, удовлетворенных сном, не уменьшается. Объективные (полисомнографические) характеристики сна женщин свидетельствуют о том, что их сон явно качественнее мужского, но их субъективные оценки качества сна говорят об обратном

ли такая ночь, когда он, например, вдруг проснулся и долго засыпал или, когда он уже приготовился ко сну, но после этого еще бодрствовал, не засыпал, то на такой вопрос он может ответить: да, случилось. Таким образом, то, что показывает запись сна объективным, актиграфическим методом, действительно отражает факт достаточно короткого сна с нередкими пробуждениями [2]. Получается, что отсутствие в языке бушменов нужных слов не исключает присутствия нарушений сна. Разница между бушменом и жителем большого города состоит отнюдь не в большей продолжительности сна и не в отсутствии его нарушения, а в том, что ни один бушмен не станет переживать по поводу непродолжительного сна и нередкой прерывистости, которые сопоставимы со сном, свойственным гражданам постиндустриальных обществ. Для бушмена короткий и прерывистый сон – не проблема.

Впрочем, не менее парадоксальны и результаты изучения особенностей восприятия сна у людей разного возраста и пола в постиндустриальных обществах. Чтобы в этом убедиться, достаточно привести несколько примеров.

Возрастная деградация качества ночного сна очевидна при объективном, полисомнографическом исследовании сна. Эти характеристики сна у лиц пожилого возраста, оценивающих свой сон как прекрасный, оказываются точно такими же, как у молодых людей, которые жалуются на его серьезные расстройства [4]. До глубокой старости доля людей, удовлетворенных сном, не уменьшается [5]. Наконец, объективные (полисомнографические) характеристики сна женщин свидетельствуют о том, что их сон явно качественнее мужского, но их субъективные оценки качества сна говорят об обратном [6]. Поэтому в рамках данной статьи вопрос о субъективном восприятии сна больше затрагивать не будем, а анализ ограничим таким показателем, как продолжительность сна в постиндустриальном обществе.



Пожалуй, самое существенное отличие сна бушменов и пожилых людей от сна людей молодого или зрелого возраста – необходимость вставать в рабочие/учебные дни раньше. Многие полагают, что недостаток сна по будням можно восполнить более продолжительным сном в выходные. Кроме того, многие согласятся с утверждением, что недостаток сна по будням не так велик у представителей утреннего типа (жаворонков), тогда как предст-

авители вечернего типа (совы) находятся в худшем положении. В результате совы спят меньше жаворонков в будни, зато в отличие от жаворонков они дольше спят в выходные. Ранее на модели регуляции цикла «сон – бодрствование» [7] было показано, что эти и многие другие мнения – не более чем расхожие мифы [8]. К сожалению, такая мифология остается господствующей не только среди далеких от сомнологии и хронобиологии людей, но и среди подавляющего большинства крупных специалистов по сну и биоритмам.

## Цель исследования

В целях разоблачения подобных мифов в данной статье представлены результаты анализа более значительного по сравнению с предыдущими публикациями [8–11] объема выборок по времени сна у сов и жаворонков. Увеличение объема позволило впервые статистически оценить зависимость от возраста различий между совами и жаворонками по продолжительности сна в будни и выходные. В задачи анализа входило получение ответов на вопросы, можно ли утверждать, что:

- ✓ различия в длительности сна между людьми утреннего и вечернего типов одинаковы в разных возрастах;
- ✓ продолжительность сна за неделю у них одинакова;
- ✓ в любом возрасте люди утреннего типа спят дольше людей вечернего типа в будни, но меньше в выходные?

Усредненные по 50 выборкам значения продолжительности сна у этих двух хронотипов были смоделированы с помощью модели регуляции «сон – бодрствование» для ответа на вопросы, естественным образом вытекающие из ответов на предыдущие:

- ✓ если окажется, что различия во времени сна между жаворонками и совами одинаковы в разных возрастах, можно ли утверждать, что и процесс, регулирующий гомеостаз сна, у них идентичен;
- ✓ если окажется, что жаворонки и совы не отличаются друг от друга по продолжительности сна за неделю, свидетельствует ли это о том, что совы не страдают больше, чем жаворонки, от недосыпа;
- ✓ если окажется, что совы спят в будни меньше, чем жаворонки, а в выходные больше, можно ли объяснить это тем, что совы в выходные отсыпаются?

Ответив на эти вопросы, можно предположить причину, которая заставляет молодых и зрелых граждан постиндустриальных обществ независимо от хронотипа жаловаться на постоянный недосып.

## Материал и методы

Данные о времени отхода ко сну и подъема в 50 парных выборках утреннего и вечернего типов были собраны из журнальных публикаций. Информация о среднем возрасте в выборке использована для деления всего объема выборок на восемь возрастных групп (рис. 1). F-отношение

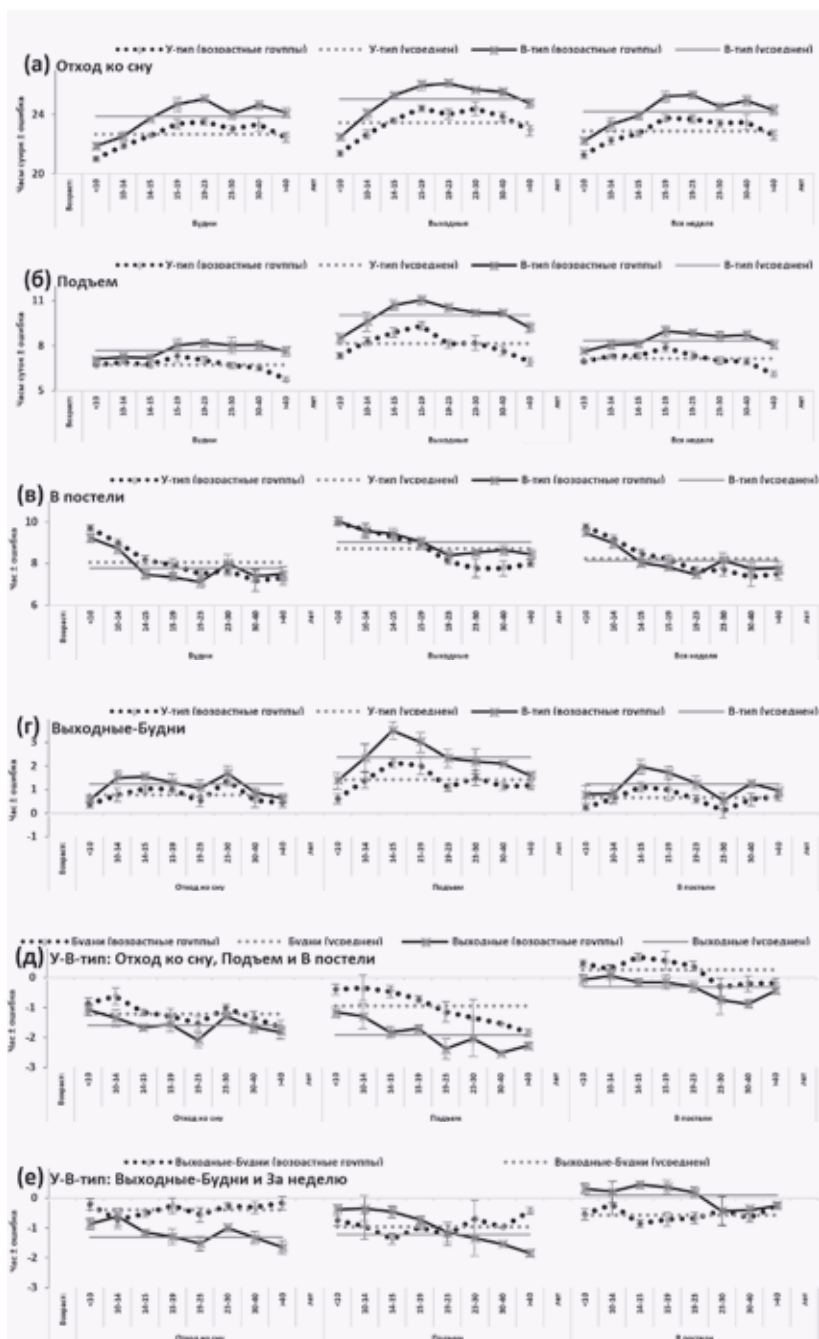


Рис. 1. Время сна в будни и выходные в выборках утренних (U) и вечерних (V) типов. Усреднен: среднее для 50 пар со средним возрастом в выборке 22,0 года (ошибка среднего 1,8). Выборки распределены по возрастным группам (< 10, 10–14, 14–15, 15–19, 19–23, 23–30, 30–40 и > 40 лет с 5–9 выборками на группу)



Разница между утренними и вечерними типами по времени сна, усредненная по 50 парам выборок

Время сна		Разница между У- и В-типами			Симуляции	Расхождение	Возраст F <sub>7/42</sub>
		среднее	ошибка	t <sub>49</sub>			
Отход ко сну, ч	будни	-1,205	0,104	-11,580*	-0,975	-0,230	1,311
	выходные	-1,596	0,102	-15,615*	-1,697	0,101	1,347
	сдвиг	-0,392	0,071	-5,521*	-0,722	0,330	0,900
	вся неделя	-1,317	0,098	-13,376*	-1,181	-0,136	1,361
Подъем, ч	будни	-0,943	0,117	-8,059*	-1,000	0,057	4,141**
	выходные	-1,907	0,124	-15,383*	-1,576	-0,331	2,206
	сдвиг	-0,965	0,101	-9,591*	-0,576	-0,389	1,302
	вся неделя	-1,218	0,110	-11,055*	-1,165	-0,053	3,950**
Нахождение в постели, ч	будни	0,262	0,083	3,165**	0,133	0,129	3,963**
	выходные	-0,311	0,085	-3,665**	-0,263	-0,048	1,750
	сдвиг	-0,573	0,095	-6,038*	-0,396	-0,177	0,713
	вся неделя	0,098	0,071	1,377	0,020	0,078	4,573**
Потеря сна, %	-5,049	0,940	-5,368*	-4,547	-0,502	0,570	

\* p < 0,001 для t<sub>49</sub> или F<sub>7/42</sub>.  
\*\* p < 0,01.

Примечание. Среднее и ошибка: усредненное время сна или его производные и ошибка этого среднего. Сдвиг: разница между значениями в выходные и будни. Разница У- и В-тип: разница между двумя хронотипами. Вся неделя: среднее для пяти будней и двух выходных. Потеря сна: процент недосыпа по будням, 100 × сдвиг во времени подъема / (24 + подъем в выходные - отход ко сну в будни). Симуляции: пара симуляций, показанная на рис. 3, для утреннего и вечернего типов. Расхождение: разница между данными и симуляцией. «Возраст», F<sub>7/42</sub>: F-отношение для независимого фактора «Возраст» для разницы У- и В-типов. \*\*: парное сравнение (тест Student) парных выборок для двух хронотипов.

из МАНОВА применялось для оценки достоверности различий между возрастными группами по времени отхода ко сну и подъема и по ряду других оценок, производных от этих двух времен сна. Тем же методом оценивался эффект возраста на различия между утренним и вечерним типами по этим оценкам (таблица). Кроме того, данные по 50 парным выборкам были усреднены (таблица, рис. 1 и 2) и симулированы с помощью модели регуляции цикла «сон – бодрствование» [7]. В этой симуляции t1 и t2 – исходные значения фаз роста и спада гомеостатического процесса регуляции 24-часового цикла «сон – бодрствование», то есть это время отхода ко сну и подъема в свободные от учебы/работы дни. В модели представляет электроэнцефалографический маркер этого процесса – МВА (медленноволновую активность) (рис. 3):

$$X(t)=[X_u+C(t)]-\{[X_u+C(t)]-X_b\} \times e^{-(t-t_1)/(Tb-k \times C(t))} \quad (1a)$$

$$X(t)=[X_v+C(t)]-\{X_v-[X_v+C(t)]\} \times e^{-(t-t_2)/(Tb-k \times C(t))} \quad (16)$$

где  
C(t)=A × sin(2π × t/τ + φ<sub>0</sub>) (2)  
периодическая функция с периодом τ, приравненным к 24 часам (то есть предполагается, что параметры гомеостатического процесса, непосредственно регулирующего состояние сна и бодрствования, модулируются биологическими часами, так называемым циркадианным процессом).

Для симуляций было предположено максимально допустимое различие между циркадианными фазами двух типов четыре часа, а усредненные данные по времени сна позволили допустить 1,8-часовую разницу по времени сна в свободные дни и 1,0-часовую разницу во времени подъема в будни (таблица).

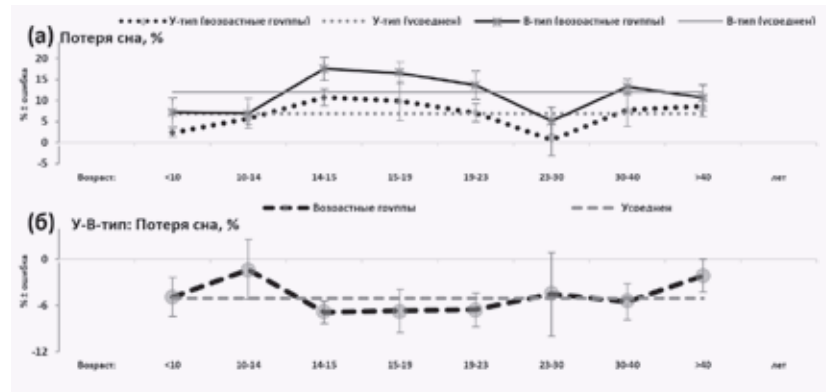


Рис. 2. Реальная потеря сна (%) в выборках утренних (У) и вечерних (В) типов

Предположенная 1,8-часовая разница между хронотипами во времени отхода ко сну и подъема в свободные дни предполагает, что параметры гомеостатического процесса регуляции сна у них одинаковы в том смысле, что в свободные дни они не различаются по продолжительности сна. В таблице дополнительно приведена разница между усредненными по 50 парам выборок значениями и значениями, полученными в симуляциях. Сравнения между эмпирическими и симулированными значениями также представлены на рис. 4.

**Результаты**

Если время сна и его производные существенно варьируются в зависимости от возраста как в выборках утреннего типа, так и в выборках вечернего типа (рис. 1), то разница между этими типами остается постоянной (рис. 1 и таблица). Исключе-



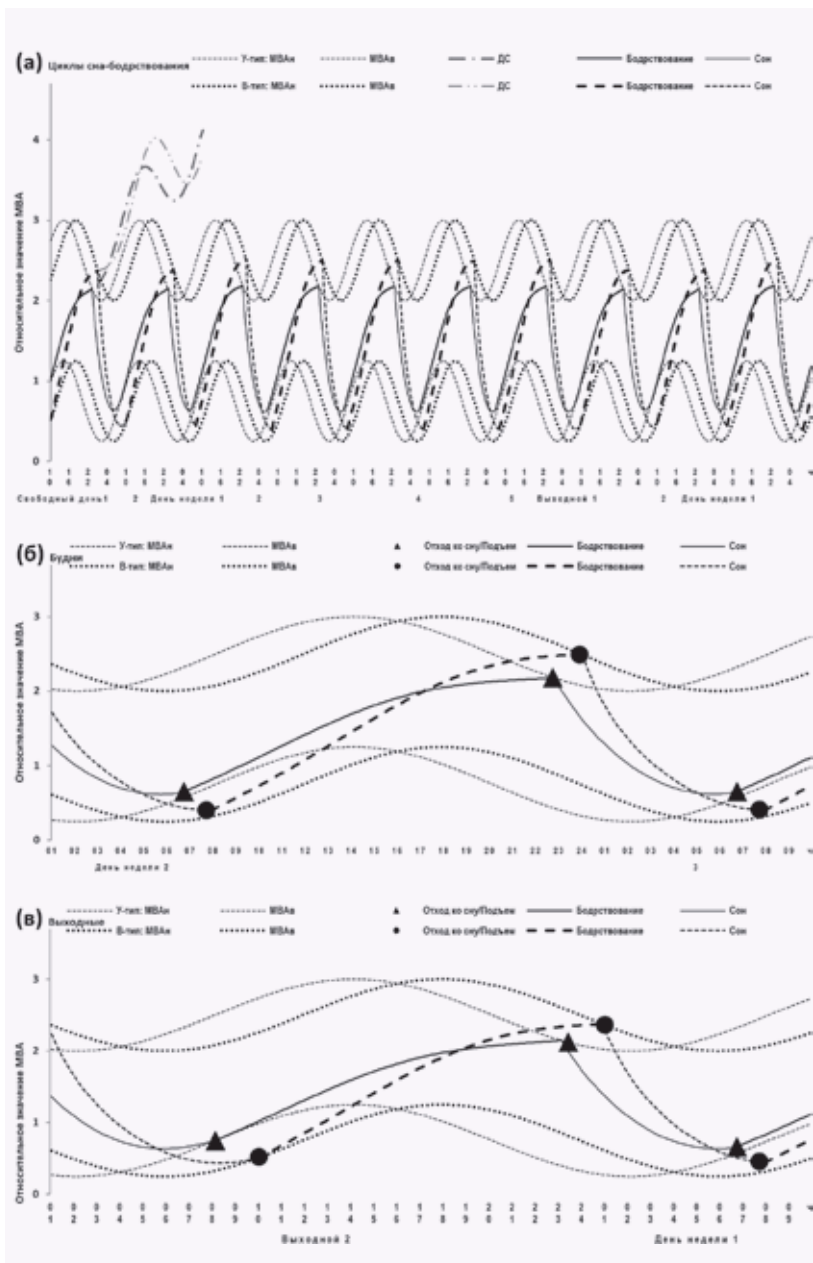


Рис. 3. Симуляции последовательности из десяти циклов «сон – бодрствование» утренних (У) и вечерних (В) типов (а – последовательность из десяти циклов включает два гипотетических свободных дня (например, в отпуске или на каникулах), пять будней, два выходных и первый день следующей рабочей/учебной недели; б и в – циклы для рабочего дня и выходного соответственно на полутрассуточном интервале с добавлением данных о времени подъема и отхода ко сну. МВАН и МВАв: ожидаемые максимальные отклонения МВА от сет-пойнта; ДС: депривация сна приводит к дальнейшему росту МВА выше МВАв в случае гипотетического продолжения бодрствования вместо отхода ко сну (так называемый процесс накопления «долга сна», за которым последовала бы его «выплата» в ходе восстановительного сна); бодрствование и Сон Wake: две фазы, регулируемые двухпроцессным механизмом, гомеостатический процесс (1а и 1б) состоит из обратного-экспоненциального роста потребности во сне во время бодрствования и экспоненциального спада в последовательности циклов сна, а роль циркадианного процесса (2) заключается в модулировании параметров экспоненциальных фаз роста и спада)

ные – время подъема в выходные и его производные. В силу ослабления социального влияния на это время с возрастом – при переходе от учебы к работе разница в подъеме в будни увеличивается с возрастом (рис. 1 и таблица). В противоположность времени подъема в будни разница между хронотипами по времени сна и его производным, которые зависят прежде всего от биологии человека, остается постоянной на протяжении всей жизни (таблица, рис. 1 и 2).

Средняя разница между хронотипами по продолжительности сна за неделю близка к нулю. Сон в выходные у вечерних типов более продолжительный. Разница в продолжительности сна в будни зависела от возраста: она короче у вечерних типов в школьные годы и длиннее в зрелом возрасте (таблица, рис. 1). Разница между утренним и вечерним типами, равно как и сходство между ними, предсказаны симуляциями (таблица, рис. 3 и 4). В частности, симуляции предсказали разницу всего 0,020 часа между сном двух хронотипов за неделю, а анализ эмпирических данных показал примерно такую же небольшую положительную разницу – 0,098 часа при ошибке среднего 0,071 часа.

Более того, симуляции предсказали, что реальные потери сна в будни у утренних типов независимо от возраста ниже, чем у вечерних (рис. 2). Причина – учет разницы в циркадианной фазе, на которую приходится сон, в предложенном нами показателе таких потерь. Модель предсказывает, что, поскольку вечерние типы, как ни парадоксально, спят на более ранней фазе циркадианного ритма [12, 13], их сон, если бы его не прервал утренний подъем, должен быть более продолжительным, чем у утренних типов, которые спят на более поздней фазе циркадианного ритма (рис. 3). Соответственно при раннем пробуждении в будни потери сна у вечерних типов больше, чем у утренних, причем эта разница не зависит от возраста (рис. 2, таблица). При этом в зрелом возрасте вечерние типы спят дольше в будни, чем утренние типы, из-за ослабления социального давления (рис. 1). Кроме того, несмотря на все эти различия между хронотипами в длительности сна в будни и выходные, симуляции основываются на предположении, что параметры гомеостатического процесса регуляции сна у них одинаковы в том смысле, что в свободные дни хронотипы не различаются по продолжительности сна, составляющей в среднем девять часов (рис. 4). На рисунке 4 виден этот парадоксальный результат, предполагающий, что при одинаковой длительности сна хронотипов в выходные дни между ними должны возникать различия в длительности сна в будни, которые, впрочем, значительно смягчатся в выходные. Это происходит из-за того, что разница между фазами сна у двух хронотипов составляет 1,8 часа, тогда как разница в подъеме по утрам в будни заметно меньше – в среднем один час. В результате при переходе к будням сон значительно укорачивается у людей вечернего типа,



а при переходе к выходным удлиняется у людей этого типа (рис. 4).

Важный момент: несмотря на расхожее мнение, отоспаться в выходные не способен ни тот, ни другой хронотип. Симуляции показали, что люди спят в выходные ровно столько, сколько им велит или позволяет спать их гомеостатический процесс регуляции сна, то есть продолжительность сна в выходные следует рассматривать как адекватную продолжительность сна, а не как попытку отоспаться. Получается, что потеря определенной доли сна в будни из-за раннего пробуждения всякий раз безвозвратна. Более того, из-за сдвига начала сна у обоих хронотипов на более раннюю фазу циркадианного ритма симуляции предполагают, что потери сна оказываются еще больше, чем может показаться людям, прикидывающим, насколько велики такие потери. Ведь сон, если он начинается на ранней циркадианной фазе, должен быть длиннее сна, начинающегося на поздней фазе. Потери оказываются значительно больше, получаемых путем вычисления разницы между сном в выходные и будни (рис. 3 и 4). Симуляции подсказали способ подсчета реальных потерь сна – так, как представлено на рис. 2.

### Обсуждение

Концепция двух процессов регуляции цикла «сон – бодрствование» [14] предполагает, что биологической основой различий во времени сна сов и жаворонков могут быть различия не только в циркадианном процессе, но и в процессе гомеостатической регуляции сна. Такое предположение высказывалось в ряде публикаций [16–20]. Однако результаты симуляции усредненных данных по 50 парам выборок сов и жаворонков показали, что различия могут быть ограничены исключительно различиями в циркадианном процессе и излишне предполагать различия в гомеостатическом процессе. По крайней мере в свободные дни совы и жаворонки одного возраста проводят одинаковое время в постели.

В практическом плане результаты анализа эмпирических данных и симуляций этих данных с помощью модели регуляции «сон – бодрствование» представляют интерес, поскольку позволяют сделать следующие выводы, порой весьма парадоксальные.

1. Использовать данные по времени сна для классификации людей вдоль оси «совы – жаворонки» не имеет смысла, поскольку сова одного возраста (например, начального школьного или пожилого) ложится спать и встает раньше жаворонка другого возраста (например, позднего подросткового).
2. Наоборот: различия между совами и жаворонками во времени сна остаются постоянными независимо от возрастной группы и определяются различиями в циркадианной биологии (то есть в фазе циркадианного ритма и в фазовом угле между этой фазой и временем сна).
3. Люди утреннего типа необязательно спят в будни дольше людей вечернего типа, ведь различия связа-

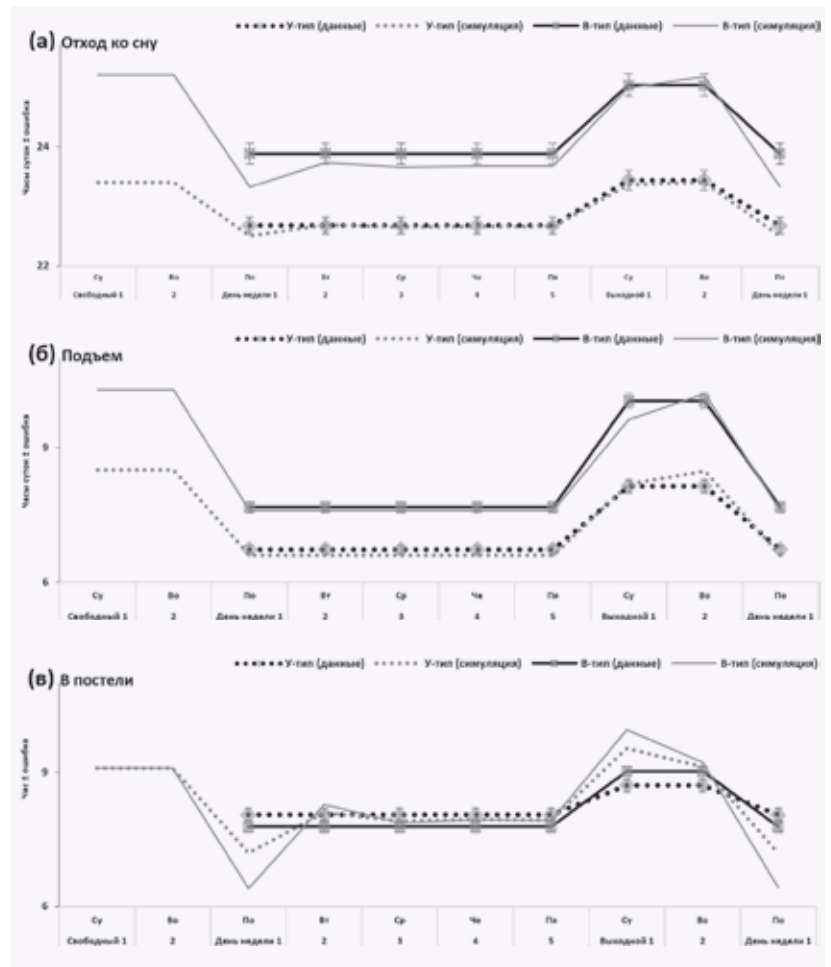


Рис. 4. Последовательность времени сна на интервале десяти циклов «сон – бодрствование» (сравнение симуляции предыдущего рисунка с эмпирическими усредненными данными рис. 1 с добавлением ошибки среднего значения)

ны с уровнем давления социальной временной среды (например, давление велико из-за того, что уроки в школе для сов и жаворонков подросткового возраста начинаются в одно и то же время, но по окончании учебы возникает обратный перекося – в сторону сов).

4. Только предложенный нами показатель реальной потери сна позволяет утверждать, что недосып в будни у сов больше, чем у жаворонков, причем в любом возрасте (используя традиционные показатели типа разницы между ними по сну за неделю, исследователь неизбежно приходит к нелепому выводу, что в зрелом возрасте жаворонки, а не совы страдают больше от недосыпа как в будни, так и выходные).

5. Даже в старшем подростковом возрасте, когда время сна существенно запаздывает в выходные, различие между совами и жаворонками в реальной потере сна в будни остается небольшим по сравнению с той потерей, которую испытывают и совы, и жаворонки из-за раннего пробуждения в будни (в среднем в этом возрасте сова теряет пятую часть от ожидае-



мой продолжительности сна, а жаворонок – на 6% меньше).

6. Поскольку жаворонок отличается от совы тем, что ему легче вставать рано утром в будни, он может сильнее, чем сова, пострадать от негативного эффекта укорочения сна (особенно в зрелом и пожилом возрасте, когда жаворонки спят меньше, чем совы, как в будни, так и в выходные).

7. Сон сов в выходные может оказаться длиннее сна жаворонков из-за более значительного опережающего сдвига времени бодрствования, а за ним и времени сна, при переходе от выходных к будням, тогда как сон сов и жаворонков одинаков по продолжительности в условиях свободного выбора времени сна (например, в отпуске).

8. Потеря сна в будни не может быть восполнена более продолжительным сном в выходные (симуляции не обнаруживают возможности накопления «долга сна» в будни, «выплачивать» в выходные то, что не «накопилось» в предыдущие дни, невозможно).

9. Несмотря на разницу между совами и жаворонками по циркадианной фазе и свободный доступ для сов к искусственному освещению в вечерние и ночные часы, циркадианные ритмы и время сна у подавляющего большинства людей подстраиваются под 24-часовой режим освещения, то есть фаза сна не сдвигается вперед и назад при смене выходных буднями и будней выходными (сон в будни укорачивается за счет раннего пробуждения, которое не компенсируется таким же по величине сдвигом времени отхода ко сну в будни).

10. Наконец, причина, по которой многие люди независимо от хронотипа жалуются на то, что не высыпаются, состоит в том, что они сталкиваются с безвозвратной потерей сна в будни и не способны полноценно отоспаться в выходные для восполнения этой потери (причем продолжительность сна в выходные и есть та самая адекватная продолжительность сна, которая свойственна людям в данных условиях временной среды пост-

индустриального общества, и она существенно превышает ту, которой довольствуются бушмены, не имеющие в своем языке слов для обозначения проблем со сном).

## Выводы

Анализ данных по 50 парам выборок людей утреннего и вечернего типов и симуляция этих данных с помощью модели регуляции «сон – бодрствование» обнаружили сходство гомеостатических компонентов механизма регуляции «сон – бодрствование» у хронотипов одного и того же возраста. Следовательно, они резко различаются исключительно по фазовым характеристикам циркадианного компонента этого механизма. Обнаружены парадоксальные факты в отношении степени и характера различия и сходства сна в будни и выходные у утреннего и вечернего типов. Высказано предположение, что многие граждане современного постиндустриального общества независимо от хронотипа жалуются, что постоянно не высыпаются, поскольку раннее пробуждение в будни приводит к безвозвратной потере сна. Эту потерю, достигающую в среднем 20% в некоторых возрастных группах, невозможно компенсировать за счет удлинения сна в выходные. Несмотря на то что в выходные люди не могут отоспаться, продолжительность их сна в эти дни адекватна условиям временной среды, и их сон не короче, а значительно длиннее того сна, которым довольствуются бушмены в Африке, не имеющие в своем языке каких-либо слов для обозначения проблем со сном. \*

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

*Автор искренне признателен к.б.н. Евгению Георгиевичу Вережкину за выполнение симуляций в программе Microsoft Excel.*

## Литература

1. Kronholm E., Partonen T., Laatikainen T. et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples // J. Sleep Res. 2008. Vol. 17. № 1. P. 54–62.
2. Yetish G., Kaplan H., Gurven M. et al. Natural sleep and its seasonal variations in three pre-industrial societies // Curr. Biol. 2015. Vol. 25. № 21. P. 2862–2868.
3. Samson D.R., Crittenden A.N., Mabulla I.A. et al. Hadza sleep biology: evidence for flexible sleep-wake patterns in hunter-gatherers // Am. J. Phys. Anthropol. 2017. Vol. 162. № 3. P. 573–582.
4. Åkerstedt T., Hume K., Minors D., Waterhouse J. The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality // J. Sleep Res. 1994. Vol. 3. № 3. P. 152–158.
5. Putilov A.A. Age-related changes in the association of sleep satisfaction with sleep quality and sleep-wake pattern // Sleep Biol. Rhythm. 2018. Vol. 16. № 2. P. 169–175.
6. Mong J.A., Cusmano D.M. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids // Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 2016. Vol. 371. № 1688. P. 20150110.
7. Putilov A.A. The timing of sleep modelling: circadian modulation of the homeostatic process // Biol. Rhythm. Res. 1995. Vol. 26. № 1. P. 1–19.





8. Путилов А.А. Моделирование процесса регуляции времени сна по будням и выходным опровергает мифы, связанные с социальным десинхронозом // Эффективная фармакология. 2019. Т. 15. № 44. С. 16–24.
9. 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. P. 1529.
10. Putilov A.A., Dorokhov V.B., Poluektov M.G. Evening chronotype, late weekend sleep times and social jetlag as possible causes of sleep curtailment after maintaining perennial DST: ain't they as black as they are painted? // Chronobiol. Int. 2020. Vol. 37. № 1. P. 82–100.
11. 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. 2020. Vol. 51. № 5. P. 709–726.
12. Duffy J.F., Dijk D.J., Hall E.E., Czeisler C.A. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people // J. Investig. Med. 1999. Vol. 47. P. 141–150.
13. Duffy J.F., Rimmer D.W., Czeisler C.A. Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase // Behav. Neurosci. 2001. Vol. 115. № 4. P. 895–899.
14. 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. Part 2. P. R161–R178.
15. Kerkhof G.A., Lancel M. EEG slow wave activity, REM sleep, and rectal temperature during night and day sleep in morning-type and evening-type subjects // Psychophysiology. 1991. Vol. 28. № 6. P. 678–688.
16. Lancel M., Kerkhof G.A. Sleep structure and EEG power density in morning types and evening types during a simulated day and night shift // Physiol. Behav. 1991. Vol. 49. № 6. P. 1195–1201.
17. Mongrain V., Carrier J., Dumont M. Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness // J. Sleep Res. 2006. Vol. 15. № 2. P. 162–166.
18. Mongrain V., Dumont M. Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types // Sleep. 2007. Vol. 30. № 6. P. 773–780.
19. Taillard J., Philip P., Bioulac B. Morningness/eveningness and the need for sleep // J. Sleep Res. 1999. Vol. 8. № 4. P. 291–295.
20. Taillard J., Philip P., Coste O. et al. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes // J. Sleep Res. 2003. Vol. 12. № 4. P. 275–282.

## Why Do the Bushmen Get Enough Sleep, But We Don't? Sleep Insufficiency in Larks and Owls in the Post-Industrial Societies

A.A. Putilov, PhD

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow  
Federal Research Centre for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

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

**Objective.** In modern post-industrial societies, the duration of sleep has significantly shortened over the past decades. However, studies of African hunter-gatherers have not found significant differences between them and people of postindustrial societies in terms of sleep duration and the degree of sleep disturbance.

**The purpose** of the publication was to determine the possible reason of why people in post-industrial societies, regardless of their chronotype, complain on insufficient sleep.

**Material and methods.** We analyzed data on 50 pairs of samples of people with morning and evening chronotypes and simulated these data using a sleep-wake regulation model.

**Results.** The homeostatic components of the sleep-wake cycle regulation were found to be similar in two chronotypes of the same age. Consequently, they profoundly differed from each other only in the phase characteristics of the circadian component of this regulation. Paradoxical facts were discovered that allowed the reconsideration of the conception regarding the degree of differences and similarities in sleep on weekdays and weekends in morning and evening chronotypes.

**Conclusions.** Perhaps, many people in modern post-industrial society, regardless of their chronotype, complain about insufficient sleep due to early awakenings on weekdays, which lead to irreversible loss of sleep. This loss that reaches in some age groups, on average, 20% cannot be compensated for by catching up on the lost sleep on weekends. Despite this, the duration of sleep during these days seems to be quite adequate to the conditions of their temporal environment, and it is not shorter, but, on the contrary, it is much longer than sleep of African hunter-gatherers.

**Key words:** two-process model, simulation, sleep-wake cycle, sleep timing, sleep duration, sleep curtailment, morningness-eveningness, circadian phase, age difference



# Влияние кофеина на развитие монотонии и качество деятельности водителей

О.Н. Ткаченко, к.б.н.

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Ткаченко, tkachenkoon@gmail.com

Для цитирования: Ткаченко О.Н. Влияние кофеина на развитие монотонии и качество деятельности водителей // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-14-20

*Со второй половины XX в., когда железнодорожные, авто- и авиаперевозки стали по-настоящему массовыми, многократно возросла ответственность операторов: пилотов, водителей, машинистов. Между тем сон жителей больших городов ухудшился, а его средняя продолжительность снизилась, что привело к широкому распространению умственной усталости. В статье с этим увеличилось потребление кофеина – самого распространенного психоактивного вещества, повышающего уровень бодрствования, снижающего сонливость и улучшающего скорость реакции. В обзоре описаны состояния умственной усталости и монотонии – разновидности умственной усталости, возникающей при выполнении простой монотонной деятельности, и представлены количественные данные о динамике развития монотонии, усугубленной частичной депривацией сна. Проанализированы современные научные данные о влиянии кофеина на организм человека, механизмах его действия и эффективности в борьбе с монотонией.*

**Ключевые слова:** операторская деятельность, монотония, кофеин, депривация сна, умственная усталость

## Введение

Современный темп жизни требует от людей высокой концентрации, быстрой реакции на множество поступающих извне сигналов, возрастающей продуктивности умственного труда. Вследствие этого все больше людей подвергаются так называемой умственной усталости (УУ) [1]. Умственная усталость – неоднозначный термин, включающий и последствия длительного решения сложной задачи, и скуку от выполнения однообразных монотонных действий, и последствия недосыпа [2, 3]. Усталость, обусловленная необходимостью длительно сохранять высокий уровень концентрации, – большая проблема пилотов, многие из которых к тому же испытывают проблемы со сном из-за постоянного перемещения в разные часовые пояса, машинистов и водителей. Машинисты поездов и водители-дальнобойщики более склонны к монотонии,

возникающей от того, что деятельность слишком однообразна и требует только периодических корректировок. Водители личных автомобилей и таксисты постоянно сталкиваются со скукой, отвлекающими гаджетами и недостатком сна. С развитием технологий айтрекинга были получены прямые доказательства того, что уставший человек менее способен к направленному отслеживанию движущегося предмета [4]. В случае управления транспортным средством это может привести к человеческим жертвам.

Одним из основных факторов развития УУ является недостаток сна [5], причем ухудшение качества деятельности наступает уже с сокращения ночного сна до шести часов [6]. Согласно недавнему исследованию компании Amazfit с участием 2 957 532 респондентов, средняя продолжительность сна россиян составляет всего 6,83 часа [7]. Москва и Москов-



ская область ожидаемо оказались в тройке худших по этому показателю регионов.

В отличие от физической усталости, которая нарастает в первом приближении монотонно, для УУ характерны колебания, связанные как с окружающей средой, так и с внутренними факторами.

### Способы оценки и динамика развития умственной усталости

В лаборатории нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН на протяжении 20 лет проводятся исследования различных аспектов монотонной операторской деятельности, в том числе с использованием компьютерного симулятора вождения автомобиля (СВ). Эксперименты на СВ (121 испытуемый, более 200 экспериментальных записей) проводились после частичной депривации сна: не более четырех часов сна в ночь перед экспериментом. Длительность одной записи составляла от полутора до двух часов. Возраст участников – преимущественно 18–22 года, реже от 25 до 40 лет. Не претендуя на всеохватность выборки, отметим, что испытуемые разделились на три группы:

- 1) около 30% испытуемых. Высокая устойчивость к депривации сна и монотонии. Частота морганий и качество вождения практически не изменялись в течение эксперимента;
- 2) около 50% испытуемых. Монотония наступала после 35–40 минут от начала сессии вождения и продолжалась 15–25 минут. Качество вождения могло страдать сильно либо умеренно. Затем испытуемый возвращался к вождению приемлемого качества и почти не проявлял визуальных признаков сонливости;
- 3) около 20% испытуемых. Заметная по видеозаписи сонливость развивалась в течение 15–20 минут (редко – в первые десять минут). Около получаса продолжалось вождение низкого качества с эпизодами микросна (закрытия глаз более чем на пять секунд) или засыпания. После одной минуты засыпания экспериментатор будил испытуемого и возвращал к выполнению задачи. Плохое качество вождения и визуальные признаки сонливости сохранялись 30–40 минут или до конца сессии.

Эпизоды с плохим качеством вождения состояли из чередующихся периодов умеренно выраженной и сильно выраженной монотонии (данные о степени закрытия глаз и моргания получены посредством 3D-камеры) длительностью от десятков секунд до 7–10 минут.

Доказано, что субъективная оценка собственного УУ и сонливости неэффективна. Лишь 50% пилотов гражданской авиации Великобритании сообщали об усталости, когда на нее прямо указывали результаты тестирования [8]. Для остальных европейских стран этот показатель был еще ниже – 20–30%.

Подходы к оценке УУ и колебаний уровня бодрствования различны [7]. Тестирование перед рабочей

сменой может включать в себя тесты на скорость реакции, оценку реакции зрачка на свет и движений глаз. Такие тесты просты в выполнении, но плохо отражают накопление УУ в процессе выполнения заданий [9], хотя ими все равно пользуются в авиации [10]. С развитием и удешевлением айтрекинговых и вычислительных технологий перспективным становится онлайн-мониторинг: оценка позы человека, степени закрытия глаз, диаметра зрачка в реальном времени, а также параметров электроэнцефалограммы и электрокардиограммы (ЭКГ). В последние годы для обработки таких данных все чаще применяют методы машинного обучения [11, 12]. Существуют также системы, определяющие состояние оператора по качеству выполняемой задачи. В случае вождения автомобиля это может быть отклонение от центра полосы, частота поворотов руля, стабильность поддержания скоростного режима. Однако элементы искусственного интеллекта в управляемых устройствах в обозримом будущем снимут с операторов часть нагрузки [13]. В результате частичной автоматизации вождения развитие монотонии будет происходить быстрее, а соблазн отвлечься от вождения на гаджеты станет сильнее.

Умственная усталость заметно снижает качество деятельности уже после укорочения сна в предыдущую ночь на два-три часа [14]. 24-часовое бодрствование приводит к значительному ухудшению качества деятельности, сравнимому с последствиями легкого алкогольного опьянения [15]. Большое значение имеют циркадные ритмы: в ночное время суток паттерны мозговой активности, ассоциированные с кратковременными засыпаниями, наблюдались у испытуемых в девять раз чаще [16], а пробелы в непрерывной монотонной деятельности – в пять раз чаще, чем днем [17]. Если пилот вынужден просыпаться раньше привычного времени, чтобы выйти на работу, в течение нескольких дней УУ накапливается: эффект каждого следующего дня с ранним подъемом сравним с дополнительными 40 минутами, проведенными в полете [18]. Основными предикторами развития УУ являются время предшествующего бодрствования и время выполнения работы. Что касается внешних факторов, развитие УУ и монотонии зависит от температуры окружающей среды, освещенности, качества воздуха, времени суток [19].

Самый надежный метод борьбы с сонливостью и УУ – прервать деятельность, лучше всего на недолгий сон [6]. После короткого перерыва на сон испытуемые показывают более высокие результаты в тестировании на скорость реакции, решение арифметических задач и логические операции [20]. Именно перерыв на сон рекомендован пилотам, устающим при длительных перелетах, когда их есть кому сменить. Однако это возможно не всегда, к тому же после сна следует приблизительно получасовой период инерции сна, и в это время деятельность, требующая концентрации, малоэффективна [21]. Из-за УУ и недостатка сна многие люди,





в том числе водители и другие операторы сложных технических устройств, в течение дня прибегают к тонизирующим средствам.

## Потребление кофеина

Стимулирующие свойства кофеина известны человечеству с древности. Его употребление в современном мире сложно переоценить. 87% жителей США, включая детей, регулярно употребляют кофеинсодержащие напитки и продукты питания. В России этот показатель ниже: по данным исследования лондонской консалтинговой компании [22], средний житель России выпивает около 21 л кофе в год по сравнению с 200 л в Финляндии и Швеции, странах с аналогичным климатом. Однако потребление кофе в Москве почти вдвое выше среднего по стране – 41 л на человека в год, и агентством прогнозируется дальнейший рост потребления кофе за счет урбанизации.

По сообщению Центра поощрения импорта при Министерстве иностранных дел Нидерландов от 7 сентября 2020 г. [23], российский рынок кофе – один из крупнейших в Европе (около 186 тыс. тонн в год) и быстро развивается: в период с 2015 по 2019 г. рост импорта кофе Россией составлял в среднем 8,1% в год. В связи с этим изучение свойств кофеина и его влияния на качество деятельности и уровень бодрствования становится все более актуальным.

Кофеин содержится не только в кофе, но и в чае, популярных напитках (пепси-кола, кока-кола, слабоалкогольные энергетические напитки), а также входит в состав некоторых лекарственных средств (16–200 мг). 0,7–0,9 мг кофеина содержится в одном грамме темного шоколада. Сравнительную таблицу содержания кофеина в продуктах можно найти в работе S. Cappelletti и соавт. [24]. Для кофе это около 100 мг кофеина на чашку, для чая – 35–70 мг, кофеинсодержащих безалкогольных напитков – 40–70 мг на банку (350 мл). Слабоалкогольные энергетические напитки содержат от 80 до 400 мг кофеина на порцию. В данном аспекте интерес представляет исследование [25], в котором показано, что наличие в напитке алкоголя значительно увеличивает время реакции на события в компьютерном симуляторе вождения автомобиля. Добавление в напиток кофеина не компенсирует этот эффект. Аналогичный результат отмечали W.-J. Cheng и соавт. [26].

В исследованиях принято следующее разделение испытуемых по суточному употреблению кофеина:

- ✓ низкое (менее 200 мг кофеина в день);
- ✓ среднее (200–400 мг в день);
- ✓ высокое (более 400 мг в день).

## Механизмы действия кофеина

Аденозин – продукт распада аденозинтрифосфорной кислоты. Его накопление в крови вызывает чувство усталости, сонливость, расслабление мышц, расширение сосудов, то есть УУ. Накопление аденозина происходит вследствие не только мышечной работы, но и интенсивных умственных усилий.

Влияние кофеина на организм обусловлено тем, что он является неселективным антагонистом аденозиновых рецепторов A1, A2a, A1b [24]. На уровне сердечно-сосудистой системы он, связываясь с рецепторами кровеносных сосудов, вызывает их сужение, за счет чего сокращается мозговой и сердечный кровоток [27]. В мозговых структурах наибольшая концентрация A1-рецепторов наблюдается в коре мозга, гиппокампе и некоторых базальных ядрах. Рецептор A2a тесно связан с дофаминовыми рецепторами D2, в том числе в прилежащем ядре полосатого тела и бледном шаре. Воздействие на эти структуры считается основным механизмом стимулирующего воздействия кофеина. Прием кофеина усиливает высвобождение дофамина, норадреналина и глутамата в данных структурах, причем эффект наблюдается даже при использовании небольших доз кофеина, сравнимых с употреблением одной чашки кофе (80–100 мг кофеина) [24]. Благодаря способности кофеина влиять на нейроны полосатого тела он используется в комплексной терапии болезни Альцгеймера [28] и Паркинсона [29]. Имеются свидетельства об ограниченной пользе кофеина при депрессиях и синдроме дефицита внимания [30]. У нокаутных по A2a-рецептору лабораторных животных по сравнению с обычными уменьшаются негативные последствия стресса [31], то есть теоретически кофеин способен облегчать переживание стрессовых ситуаций.

После употребления кофеин быстро всасывается в кровь. Его максимальная концентрация в плазме достигается через 15–150 минут в зависимости от индивидуальных особенностей. Снижение концентрации до 50% от пиковой наблюдается через 2–12 часов [32, 33].

Системные последствия длительного приема кофеина для сердечно-сосудистой системы неплохо изучены. Хотя блокада аденозиновых рецепторов сердца приводит к тахикардии, в масштабных эпидемиологических исследованиях не обнаружено проаритмического воздействия умеренных доз кофеина, в том числе у пациентов с высоким уровнем риска. Кофеин в умеренных количествах также не вызывает статистически и клинически значимых изменений формы ЭКГ [34], не повышает вероятности инфарктов и инсультов [35]. В то же время показано, что употребление больших доз кофеина (свыше десяти чашек кофе в день) вдвое увеличивает риск сосудистых событий у людей с заболеваниями коронарных артерий [36], хотя в данном исследовании только двое пациентов злоупотребляли кофе. К психическим эффектам воздействия высоких доз кофеина относятся повышение тревожности и расстройства настроения [24]. У людей, принимающих более 500–600 мг кофеина в сутки, могут наблюдаться сокращение и ухудшение сна, агитация, тремор и обострение заболеваний желудка.

Результаты множества исследований подтверждают ухудшение сна на фоне приема кофеина. В исследовании Y. Hu и соавт. [37] среди 377 испытуемых



в возрасте 35–75 лет зафиксирована иная причинно-следственная связь. Установлено, что прием кофеина в умеренных количествах не ухудшает сон. В то же время более молодая подгруппа испытуемых (до 55 лет) склонна компенсировать недостаток сна в предыдущую ночь дополнительным приемом кофеинсодержащих напитков.

Регулярное злоупотребление кофеином может вызывать привыкание [38] и увеличение принимаемых доз, в частности, сочетание кофе с энергетическими напитками. Злоупотребление кофеином нередко связано с одновременным злоупотреблением никотином и/или алкоголем, действие которых, по-видимому, усиливает кофеин. О серьезных последствиях резкой отмены кофеина в отличие от наркотических веществ не сообщается. Летальная доза кофеина для взрослого человека составляет около 10 г, что соответствует приблизительно 100 чашкам кофе [39].

О тяжелых интоксикациях кофеином обычно сообщают, если кофеин используется одновременно с высокими дозами никотина и алкоголя, действие которых кофеин потенцирует [40, 41]. В то же время следует с осторожностью относиться к энергетическим напиткам, которые могут содержать очень высокие дозы кофеина – до 500 мг на банку и выше, причем в сочетании с алкоголем.

### Влияние кофеина на монотонную деятельность

Исследования монотонной деятельности (в том числе в компьютерном симуляторе вождения автомобиля) обычно занимают длительное время – от нескольких часов до ночи или даже суток. В связи с этим некоторые исследователи монотонии из высокоурбанизированных стран, в которых потребление кофеина высоко, отмечают, что контрольная группа, не принимающая перед экспериментом кофеин, со значительной вероятностью испытывает депривацию [42, 43] и поэтому показывает худшие результаты. В работе P.J. Rogers и соавт. [44] кофеин улучшал субъективные оценки состояния участниками всех групп, однако непривычные к нему испытуемые после приема кофеина показывали такие же либо худшие результаты.

В 2019 г. был опубликован метаанализ [45], в который вошли 45 работ по оценке воздействия кофеина на операторскую деятельность. В них анализировалось влияние кофеина:

- ✓ на обработку информации;
- ✓ время реакции;
- ✓ кристаллизованный интеллект;
- ✓ уровень внимания;
- ✓ исполнительные функции;
- ✓ память.

При анализе обработки информации употребление кофеина показало статистически значимое увеличение как скорости (Hedges'  $g = 1,95$ , 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,39–2,52,  $I^2 = 91,9\%$ ,  $p < 0,001$ ), так и точности (Hedges'  $g = 0,43$ , 95% ДИ 0,30–0,55,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 35,8\%$ ) ответа. Из 20 исследо-

ваний скорости в шести зафиксировано значительное увеличение скорости ответа, в двух – сверхзначимое (более пяти средних значений).

Из 34 исследований точности реакции она снизилась после приема кофеина в двух исследованиях и показала значимое отклонение от среднего в восьми исследованиях. Дисперсия этого показателя в отличие от скорости реакции была достаточно высока.

При исследовании скорости реакции установлено статистически значимое улучшение времени реакции (Hedges'  $g = 1,11$ , 95% ДИ 0,75–1,47,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 73,4\%$ ) после приема кофеина. Показатель был положителен в девяти исследованиях из десяти, в одном близок к нулю.

Кристаллизованный интеллект изучали в двух исследованиях. В одном из них не обнаружено влияния 150 мг кофеина на скорость и качество выполнения арифметических операций в уме [46]. Во втором исследовании после приема 200–400 мг кофеина незначительно увеличилась скорость, но не точность реакции при решении задачи последовательного сложения после 28-часовой депривации сна.

Уровень внимания рассматривался в 20 исследованиях. В одном из них отмечалось незначительное негативное влияние кофеина на скорость реакции, в двух других – на точность реакции. В остальных влияние кофеина было статистически значимо положительным (Hedges'  $g = 0,86$ , 95% ДИ 0,53–0,83,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 58,9\%$ ). Сила эффекта зависела от количества кофеина, однако не зависела от времени предшествовавшего бодрствования. Заметим, что одно исследование скорости реакции из этого списка дало гораздо больший эффект (отклонение порядка трех средних). В остальных работах эффект от приема кофеина не превышал двух средних.

В группу изучения исполнительных функций вошли 38 исследований, несводимых ко времени или точности реакции. В трех исследованиях наблюдали статистически значимый негативный эффект приема кофеина, в пяти – статистически значимый позитивный, в одном – очень ярко выраженный позитивный (более четырех средних). Результат в этой группе: Hedges'  $g = 0,35$ , 95% ДИ 0,15–0,55,  $p = 0,001$ ,  $I^2 = 61,2\%$ .

Большая часть результатов, касающихся влияния кофеина на память, представлена в одной публикации. В то время как в ряде исследований наблюдались незначительные позитивные эффекты, в работе P.J. Rogers и соавт. [43] показан негативный эффект приема 80 мг кофеина на отложенное припоминание. Участники этого исследования предварительно воздерживались от приема кофеина в течение трех недель.

В девяти исследованиях изучалось влияние кофеина на управление компьютерным симулятором вождения автомобиля. Измерялись такие параметры, как поддержание постоянной скорости и позиционирование автомобиля на дороге. Влияние кофеина во всех исследованиях оценивали от нулевого до существенно положительного (Hedges'  $g = 1,67$ , 95% ДИ 1,32–2,02,  $p < 0,001$ ,  $I^2 = 75,9\%$ ).



Влияние кофеина на скорость реакции подтверждается и анализом вызванных потенциалов электроэнцефалограммы в парадигме Go/NoGo [47]. Участники исследования ( $n = 16$ ) выполняли задание в этой парадигме после 36 часов бодрствования, получив либо плацебо, либо 400 мг кофеина. Депривация сна снижает амплитуду различных компонент вызванного потенциала, отражая уменьшение чувствительности к внешним стимулам. Кофеин увеличивал амплитуду компонент Go-P2, No-Go-P2 и No-Go-N2, а также уменьшал латентность компоненты Go-P2, что свидетельствует об уменьшении времени реакции не только на поведенческом, но и электрофизиологическом уровне.

К. Heaton и соавт. [48] провели анализ данных 100 водителей грузовиков, участвовавших в исследовании условий труда в течение месяца. Все водители регулярно употребляли кофе, но в рабочие дни – в среднем на одну чашку кофе больше. Водители в возрасте до 30 лет употребляли гораздо больше кофе, чем их коллеги в возрасте старше 40 лет. Количество инцидентов, серьезно угрожавших безопасности дорожного движения, оказалось невелико, и после приема кофеинсодержащего напитка статистически значимо увеличилось только в возрастной группе 30–39 лет. Количество незначительных нарушений (пересечение линии) в среднем снизилось на 6% на восемь унций (около 230 мл) выпитого кофе.

A.J. Filtz и соавт. [49] в исследовании ( $n = 3007$ ) сравнивали качество вождения у людей, употребляющих мало (менее чашки в день) и много (более пяти чашек в день) кофе и кофеинсодержащих напитков. Статистика аварийности собиралась в течение трех лет, участники заполняли опросники сонливости (Эпвортская шкала) и безопасного вождения DULA. Водители, употреблявшие много кофе, спали меньше, чем те, которые употребляли мало кофе (7,08 и 7,41 часа соответственно), были более подвержены избыточной дневной сонливости (7,5 и 5,7% соответственно), чаще имели вредные привычки (курение, употребление алкоголя, неправильное питание, недостаток физической активности). Аварийность среди них была выше (27,8 по сравнению с 21,6%), а индекс негативных эмоций и небезопасного вождения – выше. Около 20% водителей данной выборки употребляли более десяти порций кофеинсодержащих напитков в день, что может свидетельствовать о высоком субъективном уровне сонливости у этих водителей.

### Заключение

Проблема умственной усталости и колебаний уровня бодрствования, способных привести к опасным для жизни ситуациям, остается актуальной в современном мире. При наступлении УУ и монотонии оператору по возможности рекомендуется недолгий сон. Однако следует понимать, что после пробуждения инерция сна может повлиять на качество работы и снизить производительность. Вклад в наступление УУ вносят длительность сна, время пред-

шествующего бодрствования, циркадные ритмы, продолжительность смены, различные заболевания и принимаемые лекарственные средства, температура окружающей среды, качество воздуха, освещенность и спектр видимого света. Оценка оператором собственного состояния необъективна и не может служить основной мерой УУ и сонливости. Для выяснения степени готовности к сложной операторской деятельности в авиации разработан ряд тестов, а также оценки состояния испытуемого в реальном времени как по поведенческим, так и физиологическим показателям.

Средняя продолжительность сна городского населения остается ниже рекомендованной нормы – от семи до девяти часов. При монотонной операторской деятельности на фоне частичной депривации сна выраженная сонливость проявляется в среднем после первых 30 минут (от 15 до 40, за исключением особенно устойчивых к монотонии испытуемых) от начала деятельности. Опасный уровень сонливости сохраняется около получаса (20–50 минут), после чего уровень бодрствования и показатели деятельности улучшаются.

Кофеин, будучи неспецифическим антагонистом аденозиновых рецепторов, объективно повышает уровень бодрствования и уменьшает время реакции, однако его субъективное воздействие, по-видимому, превосходит реальное. Продолжительность действия кофеина составляет 2–12 часов и зависит от скорости метаболизма.

В умеренных дозах (до 400 мг/сут, или около четырех чашек кофе) кофеин нетоксичен и, вероятно, не вызывает и не усугубляет патологию сердечно-сосудистой системы, более того, может отдалить наступление болезней Альцгеймера и Паркинсона. В умеренных дозах кофеин также не ухудшает ночной сон. В то же время регулярное употребление кофеина приводит к привыканию и ослаблению его тонизирующих свойств, что побуждает увеличивать его количество в рационе. Не рекомендуется одновременно с кофеином употреблять алкоголь и никотин, поскольку кофеин может усиливать их действие. В высоких дозах кофеин способен вызывать тревожность, нарушения сна, расстройства настроения и тремор. У водителей употребление более 500 мг кофеина в день служит предиктором худшего качества вождения и большего количества аварий.

Самой надежной рекомендацией по борьбе с сонливостью и умственной усталостью остается их предотвращение: достаточная продолжительность сна, соблюдение режима сна, борьба с длительными сменами, особенно на должностях, требующих от работников непрерывной концентрации внимания. Кофеин может употребляться при среднем уровне усталости и умеренном недосыпе. При высоких уровнях усталости и сонливости деятельность, сопряженную с рисками для себя и окружающих, лучше отложить. \*

*Работа поддержана грантом РФФИ № 19-29-06071мк.*





## Литература

1. Dawson D., Noy Y.I., Harm M. et al. Modelling fatigue and the use of fatigue models in work settings // *Accid. Anal. Prev.* 2011. Vol. 43. № 2. P. 549–564.
2. Gawron V.J. Summary of fatigue research for civilian and military pilots // *IIE Trans. Occup. Ergon. Hum. Factors.* 2016. Vol. 4. № 1. P. 1–18.
3. Lee S., Kim J.K. Factors contributing to the risk of airline pilot fatigue // *J. Air Transport. Manag.* 2018. Vol. 67. P. 197–207.
4. Tseng V.W., Valliappan N., Ramachandran V. et al. Digital biomarker of mental fatigue // *NPJ Digit. Med.* 2021. Vol. 4. № 1. P. 47.
5. Williamson A., Lombardi D.A., Folkard S. et al. The link between fatigue and safety // *Accid. Anal. Prev.* 2011. Vol. 43. № 2. P. 498–515.
6. Bendak S., Rashid H. Fatigue in aviation: a systematic review of the literature // *Psychol. Int. J. Industrial Ergonomics.* 2020.
7. Исследование: средняя продолжительность сна россиян составила 6,83 часа // [trends.rbc.ru/trends/social/6128ba189a79477d3d16f1f7](https://trends.rbc.ru/trends/social/6128ba189a79477d3d16f1f7).
8. ECA, 2012. Pilot fatigue barometer. The European cockpit association. [https://www.eurocockpit.be/sites/default/files/eca\\_barometer\\_on\\_pilot\\_fatigue\\_12\\_1107\\_f.pdf](https://www.eurocockpit.be/sites/default/files/eca_barometer_on_pilot_fatigue_12_1107_f.pdf).
9. Balkin T.J., Horrey W.J., Graeber R.C. et al. The challenges and opportunities of technological approaches to fatigue management // *Accid. Anal. Prev.* 2011. Vol. 43. № 2. P. 565–572.
10. Arsintescu L., Kato K.H., Cravalho P.F. et al. Validation of a touchscreen psychomotor vigilance task // *Accid. Anal. Prev.* 2019. Vol. 126. P. 173–176.
11. Chowdhury A., Shankaran R., Kavakli M., Haque M.M. Sensor applications and physiological features in drivers' drowsiness detection: a review // *IEEE Sensors Journal.* 2018. Vol. 18. № 8. P. 3055–3067.
12. LaRocco J., Le M.D., Paeng D.-G. A systemic review of available low-cost EEG headsets used for drowsiness detection // *Front. Neuroinform.* 2020.
13. Ngxande M., Tapamo J.-R., Burke M. Driver drowsiness detection using behavioral measures and machine learning techniques: A review of state-of-art techniques. *Pattern Recognition Association of South Africa and Robotics and Mechatronics (PRASA-RobMech).* 2017. P. 156–161.
14. Dawson D., McCulloch K. Managing fatigue: it's about sleep // *Sleep Med. Rev.* 2005. Vol. 9. № 5. P. 365–380.
15. Hartzler B.M. Fatigue on the flight deck: the consequences of sleep loss and the benefits of napping // *Accid. Anal. Prev.* 2014. Vol. 62. P. 309–318.
16. Wright K.P.Jr., Bogan R.K., Wyatt J.K. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD) // *Sleep Med. Rev.* 2013. Vol. 17. P. 41–54.
17. Dingus D.F., Graeber R.C., Connell L.J. et al. Fatigue related reaction time performance in long-haul flight crews // *Sleep Res.* 1990.
18. Robertson K.A., Spencer M.B. Aircrew Alertness on Night Operations: an Interim Report // *QinetiQ Report No. QINETIQ/CHS/PPD/CR021911/1.0.* 2003 // [www.eurocockpit.be/sites/default/files/Scientific\\_Evidence\\_Crew\\_Fatigue\\_OPS\\_055\\_NT\\_10\\_0107\\_v4.pdf](http://www.eurocockpit.be/sites/default/files/Scientific_Evidence_Crew_Fatigue_OPS_055_NT_10_0107_v4.pdf).
19. Ткаченко О.Н., Дорохов В.Б., Дементуенко В.В. Психофизиологические аспекты поддержания оптимального уровня внимания водителей при частично автоматизированном вождении автомобиля // *Социально-экологические технологии.* 2020. Т. 10. № 4. С. 95–110.
20. Vgontzas A.N., Pejovic S., Zoumakis E. et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292. № 1. P. 253–261.
21. Caldwell J.A., Mallis M.M., Caldwell J.L. et al. Fatigue countermeasures in aviation // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. Vol. 80. № 1. P. 29–59.
22. The popularity of coffeehouses is skyrocketing in Russia // [www.teaandcoffee.net/feature/25024/the-popularity-of-coffeehouses-is-skyrocketing-in-russia/](http://www.teaandcoffee.net/feature/25024/the-popularity-of-coffeehouses-is-skyrocketing-in-russia/)
23. Russian market potential for coffee // [www.cbi.eu/market-information/coffee/russia/market-potential](http://www.cbi.eu/market-information/coffee/russia/market-potential).
24. Cappelletti S., Daria P., Sani G., Aromatario M. Caffeine: cognitive and physical performance enhancer or psychoactive drug? // *Curr. Neuropharmacol.* 2015. Vol. 13. № 1. P. 71–88.
25. Howland J., Rohsenow D.J., Arnedt J.T. et al. The acute effects of caffeinated versus non-caffeinated alcoholic beverage on driving performance and attention/reaction time // *Addiction.* 2010. Vol. 106. № 2. P. 335–341.
26. Cheng W.-J., Lin C.-C., Cheng Y., Huang M.-C. Effects of caffeinated alcoholic beverages with low alcohol and high caffeine content on cognitive and motor functions // *Hum. Psychopharmacol.* 2017. Vol. 32. № 6.
27. Namdar M., Schepis T., Koepfli P. et al. Caffeine impairs myocardial blood flow response to physical exercise in patients with coronary artery disease as well as in age-matched controls // *PLoS One.* 2009. Vol. 4. № 5. P. e5665.
28. Eskelinen M.H., Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 20. Suppl. 1. P. S167–S174.



29. Hong C.T., Chan L., Bai C.-H. The effect of caffeine on the risk and progression of Parkinson's disease: a meta-analysis // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. № 6. P. 1860.
30. Ferré S. Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders // *Psychopharmacology*. 2016. Vol. 233. № 10. P. 1963–1979.
31. Batalha V.L., Pego J.M., Fontinha B.M. et al. Adenosine A2A receptor blockade reverts hippocampal stress-induced deficits and restores corticosterone circadian oscillation // *Molecular Psychiatry*. 2013. Vol. 18. № 3. P. 320–331.
32. Arnaud M.J. Metabolism of caffeine and other components of coffee // S. Garattini (Ed.). *Caffeine, coffee and health*. Raven Press: New York, 1993. P. 43–95.
33. Daly J. Mechanism of action of caffeine // S. Garattini (Ed.). *Caffeine, coffee and health*. Raven Press: New York, 1993. P. 97–149.
34. Steinke L., Lanfear D.E., Dhanapal V., Kalus J.S. Effect of energy drink consumption on hemodynamic and electrocardiographic parameters in healthy young adults // *Ann. Pharmacother*. 2009. Vol. 43. № 4. P. 596–602.
35. Grobbee D.E., Rimm E.B., Giovannucci E. et al. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men // *N. Engl. J. Med*. 1990. Vol. 323. № 15. P. 1026–1032.
36. Daniel J., Pelchovitz M.D., Jeffrey J., Goldberger M.D. Caffeine and cardiac arrhythmias: a review of the evidence // *Am. J. Med*. 2011. Vol. 124. P. 284–289.
37. Hu Y., Stephenson K., Klare D. The dynamic relationship between daily caffeine intake and sleep duration in middle-aged and older adults // *J. Sleep Res*. 2020.
38. Lara B., Ruiz-Moreno C., Salinero J.J., Del Coso J. Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 1. P. e0210275.
39. Greden J.F. Anxiety or caffeinism: a diagnostic dilemma // *Am. J. Psychiatry*. 1974. Vol. 131. № 10. P. 1089–1092.
40. Holmgren P., Nordén-Pettersson L., Ahlner J. Caffeine fatalities – four case reports // *Forensic Sci. In*. 2004. Vol. 139. № 1. P. 71–73.
41. Kerrigan S., Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports // *Forensic Sci. Int*. 2005. Vol. 153. № 1. P. 67–69.
42. Heatherley S.V. Caffeine withdrawal, sleepiness, and driving performance: What does the research really tell us? // *Nutr. Neurosc*. 2011. Vol. 14. № 3. P. 89–95.
43. Rogers P.J., Heatherley S.V., Hayward R.C. et al. Effects of caffeine and caffeine withdrawal on mood and cognitive performance degraded by sleep restriction // *Psychopharmacology (Berl)*. 2005. Vol. 179. № 4. P. 742–752.
44. Rogers P.J., Martin J., Smith C. et al. Absence of reinforcing, mood and psychomotor performance effects of caffeine in habitual non-consumers of caffeine // *Psychopharmacology (Berl)*. 2003. Vol. 167. № 1. P. 54–62.
45. Irwin C., Khalesi S., Desbrow B., McCartney D. Effects of acute caffeine consumption following sleep loss on cognitive, physical, occupational and driving performance: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2019. Vol. 108. P. 877–888.
46. Aggarwal R., Mishra A., Crochet P. et al. Effect of caffeine and taurine on simulated laparoscopy performed following sleep deprivation // *Br. J. Surg*. 2011. Vol. 98. № 11. P. 1666–1672.
47. Chen X., Zhang L., Yang D. et al. Effects of caffeine on event-related potentials and neuropsychological indices after sleep deprivation // *Front. Behav. Neurosci*. 2020. Vol. 14. ID 108.
48. Heaton K., Griffin R. The effects of caffeine use on driving safety among truck drivers who are habitual caffeine users // *Workplace Health Saf*. 2015. Vol. 63. № 8. P. 333–341.
49. Filtness A.J., Hickman J.S., Mabry J.E. et al. Associations between high caffeine consumption, driving safety indicators, sleep and health behaviours in truck drivers // *Saf. Sci*. 2020. Vol. 126.

## The Effect of Caffeine on the Development of Monotony and the Quality of Driver Activity

O.N. Tkachenko, PhD

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences  
A.S. Pushkin State Institute of the Russian Language*

Contact person: Olga N. Tkachenko, tkachenkoon@gmail.com

*In the middle of XX century railroads, aviation and motor-vehicle transport development made operators' labor quality really important. At the same time, urbanization continuously decreases sleep quality and duration of city populations, leading to mental fatigue. Consequently more and more people are drawn in caffeine consumption, because it really helps to feel more alert and perform better. In this article various aspects of mental fatigue and monotony state are described along with monotony dynamics under the partial sleep deprivation condition. Then modern data concerning caffeine effects, its possible dangers and efficacy are analyzed.*

**Key words:** operator performance, monotony, caffeine, sleep deprivation, mental fatigue

# Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



## Преимущества



**Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи** – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



**Таргетированная рассылка** – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



**Собственная оборудованная видеостудия** в Москве



**Качество подключений** к трансляции на неограниченное число участников



**Обратная связь с аудиторией** – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



**Учет подключений к просмотру и итоговая статистика**



**Запись видео публикуется** на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)



МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ  
UMEDP.RU



Диалог  
с экспертом



1000+  
онлайн-участников

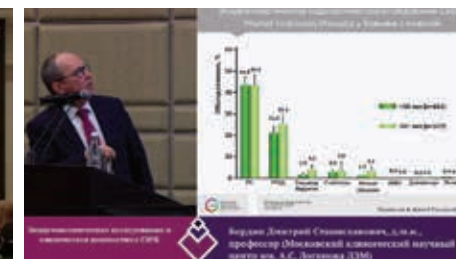


Изображения в 2 окнах  
(презентация, спикер)



700+  
просмотров записи  
вебинара на YouTube

## Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Реклама

Технический организатор ООО «Медфорум»,  
телефон (495) 234-07-34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)  
[info@medforum-agency.ru](mailto:info@medforum-agency.ru)







# Стресс и дистресс: вклад в развитие инсомнии

А.М. Нарбут, М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.

Адрес для переписки: Анна Михайловна Нарбут, narbut.anna.m@gmail.com

Для цитирования: Нарбут А.М., Полуэктов М.Г. Стресс и дистресс: вклад в развитие инсомнии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-22-28

*В медицинской литературе понятия «стресс» и «дистресс» стали все чаще ошибочно приравняться, несмотря на их разную природу и последствия для организма. При ответе на стрессовую ситуацию происходит взаимодействие эндокринной, иммунной и центральной нервной систем, при котором возможны адекватный ответ на раздражитель и мобилизация организма в экстренной ситуации. Если раздражение происходит постоянно, то постепенно развивается резистентность к эффектам ряда гормонов и медиаторов. Так положительный стресс переходит в отрицательный дистресс. Состояние дистресса сопровождается изменением показателей сна в виде фрагментации, увеличения латентности и процентного содержания некоторых стадий. Подобные изменения были обнаружены в исследованиях с участием как животных, так и людей. При постоянном действии раздражающего фактора временные нарушения сна способны переходить в острую или хроническую инсомнию. В данном обзоре отражены возможные физиологические и биохимические причины воздействия стресса на организм в целом и сон в частности, особенности диагностики и лечения бессонницы, возникшей на этом фоне.*

**Ключевые слова:** сон, инсомния, стресс, латентность, эффективность сна, фрагментация

## Введение

Термин «стресс» был введен в употребление и описан в начале XX в. американским психофизиологом Уолтером Кенноном, указавшим на ошибки в теории эмоций Джеймса – Ланге и сформулировавшим основные аспекты реакции «бей или беги». Согласно его концепции, стресс – это способ ответа организма на такие состояния, как угроза, вызов, физический или психологический барьер. Причем реакцию, обеспечивающую эти ответы, дают сразу несколько функциональных систем [1]. Эту теорию продолжил развивать канадский патолог и эндокринолог Ганс Селье, использовавший данный термин для описания неспецифического ответа организма на происходящие изменения. Им была выдвинута более подробная концепция стресса, которая определила его как состояние систем, находящихся под угрозой нарушения гомеостаза. Кроме того, Г. Селье разложил ответную реакцию на стресс по компонентам, выделил три фазы и отметил, что первые две, реакция на тревогу и сопротивление, не опасны для здоровья. Третью фазу, истощение, он считал потенциально опасной [2]. Не менее важной оказалась и более поздняя работа профессора, в которой стресс разделялся

на положительный и отрицательный, точнее эустресс и дистресс соответственно. Под эустрессом понимается позитивная когнитивная реакция на стресс. Она является здоровой и помогает человеку справиться с препятствиями на пути к поставленной цели. При дистрессе человек не способен полностью приспособиться к раздражающим факторам и демонстрирует неадаптивное поведение. Обычно такое состояние носит хронический характер [3]. В современной медицинской литературе оба понятия стали все чаще ошибочно приравняться, несмотря на их разную природу и последствия для организма [4]. Данный систематический обзор призван провести более четкую границу в использовании двух похожих терминов, структурированно описать их влияние на различные функции организма в целом и на качество и продолжительность сна в частности.

## Стресс как неспецифический синдром адаптации

Влияние стресса на все функциональные системы человека соответствует реакции «бей или беги», когда происходит активация симпатической нервной системы и гормонального каскада [1]. Воздействие



стрессовых факторов приводит к реализации последовательности скоординированных ответных действий, призванных улучшить физические способности организма [5] и повысить сопротивляемость [6]. Первоначально отмечается ответная немедленная активация симпатoadrenalовой системы, которая последовательно вовлекает гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к активному выбросу адренокортикотропного гормона (АКТГ) [7]. Вследствие этого происходит выброс кортизола с пиком на 15–20-й минуте после воздействия раздражающего фактора [8]. При разрешении стрессовой ситуации уровень АКТГ достаточно быстро возвращается к базальным значениям, а уровень кортизола остается повышенным в течение более длительного периода времени [9]. Следовательно, суть реакции на острую стрессовую ситуацию заключается в последовательном переходе от стереотипного поведения к целенаправленному, адекватному силе раздражителя. Данный эффект реализуется за счет увеличения энергетических ресурсов благодаря повышенной выработке кортизола и катехоламинов (адреналина и норадреналина). Под их влиянием временно повышаются артериальное давление [5] и уровень глюкозы в крови [6], расширяются кровеносные сосуды в мышцах [7], подавляется работа желудка и верхних отделов кишечника, снижается иммунитет [10]. За счет короткой продолжительности этот эффект расценивается как положительный. Стресс может быть полезен в обучении, если воспринимается в качестве позитивного вызова [4]. Множество стрессовых ситуаций также характерно для спорта высоких достижений. Спортсменам важно действовать на оптимальном уровне даже под влиянием интенсивных раздражающих факторов. Исследования показывают, что возможность успеха является ключом мотивации для спортивных игроков [11]. Стресс такого рода увеличивает их желание заниматься спортом и достигать определенного результата [12].

### Понятие дистресса

Биохимический и физиологический каскад дистресса сходен с таковым при позитивном кратковременном эустрессе, но отличается большей продолжительностью и носит хронический характер. В этом случае происходит постоянная выработка глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов. При активации глюкокортикоидных рецепторов изменяется активность иммунных клеток, продуцирующих цитокины, так как они связывают кортизол и нарушают функцию транскрипционного фактора NF-κB. Адренергические рецепторы связывают адреналин и норадреналин, в результате чего также происходит индукция транскрипции генов, кодирующих различные цитокины. В результате таких изменений в экспрессии генов нарушается регуляция иммунной функции организма [5]. Например, продолжительные интенсивные упражнения, которые могут быть приравнены к дистрессу, вызывают «открытое окно» иммунодепрессии [13] в восстановительном периоде. Реакцией на раздражитель

становится перераспределение эффекторных лимфоцитов, перемещающихся в места потенциального контакта с антигеном (кишечник, легкие), увеличивается количество циркулирующих нейтрофилов и моноцитов, уменьшается количество циркулирующих лимфоцитов [14]. Хронический стресс влияет на прогрессирование воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), поскольку увеличивает системную иммунную активность [15]. В этом случае происходит стресс-дефицитная экспрессия муцина-2 и лизоцима, что может способствовать нарушению микробиоты кишечника, увеличению общего количества циркулирующих лейкоцитов и прогрессированию ВЗК [16]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов также регистрируется на животных моделях депрессивно-подобного поведения [17].

Хронический стресс влияет не только на иммунную, но и на нервную систему, изменяя когнитивные и поведенческие параметры. Стрессовые события способны изменять формирование эмоциональной памяти. Взаимодействие норадреналина и глюкокортикоидов в миндалине влияет на процессы в таких областях, как гиппокамп. Стрессовые условия изменяют нейронный контекст [18], тем самым улучшая запоминание эмоционально окрашенных событий и меняя их восприятие [19]. Данные результаты подтверждаются и в других исследованиях. Стресс не только ухудшает производительность памяти, но и управляет ее восстановлением, тем самым изменяя природу запоминания. При выполнении задания после воздействия раздражителя участники эксперимента склонны выбирать менее эффективную стратегию, не опираясь на предыдущий опыт решения подобной ситуации [20].

Хронический стресс также может создавать базу для развития депрессивного расстройства, так как меняет чувствительность дофаминергической системы. При воздействии стресса модуляция дофаминергической системы вознаграждения необходима для мониторинга и выбора оптимального процесса преодоления стрессовых ситуаций [20]. Если подобное воздействие происходит на постоянной основе, то чувствительность к вознаграждению снижется [22]. Получается, что при ответе на стрессовую ситуацию происходит взаимодействие эндокринной, иммунной и центральной нервной систем, при котором возможны адекватный ответ на раздражитель и мобилизация организма в экстренной ситуации. При постоянном раздражении развивается резистентность к ряду гормонов и медиаторов, что нарушает баланс между системами, приводя к хронической воспалительной реакции и повышенной активности симпатической нервной системы [23]. Этот дисбаланс и лежит в основе многих расстройств и заболеваний, обусловленных дистрессом.

### Расстройства сна на фоне экспериментального стресса: животные

Еще одной важной функцией организма, на которую стресс оказывает непосредственное влияние, является цикл «сон – бодрствование». Синхронизация этого цикла с работой систем организма происходит в том



числе с помощью гормона шишковидной железы мелатонина. Его секреция отмечается ночью с пиком в плазме крови около 03.00–04.00 и может смещаться в зависимости от хронотипа. Иммунная система и синтез мелатонина тесно связаны, поскольку интерлейкины и цитокины влияют на его синтез и высвобождение [23]. Например, фактор некроза опухоли альфа, генерируемый микроглией шишковидной железы, ингибирует синтез мелатонина [24]. Основным нейротрансмиттером, обеспечивающим управление шишковидной железой, является норадреналин. Он высвобождается ночью в ответ на возбуждающие сигналы, исходящие от супрахиазматического ядра. Вопрос воздействия на секрецию мелатонина через альфа- и бета-адренорецепторы остается спорным [25].

В ранних исследованиях сообщалось как о стимулирующем, так и о тормозящем эффекте [26]. Исследование В. Stefanovic и соавт. *in vivo* показало, что в условиях хронического стресса снижается экспрессия генов альфа-1-, альфа-2- и бета-2-адренорецепторов в гиппокампе крыс, экспрессия бета-1-адренорецепторов остается без изменений [27].

В исследовании Р. Fernandes и соавт. у животных кортикостерон (наиболее активный глюкокортикоид у крыс) усиливал индуцированный бета-адренорецептором синтез мелатонина шишковидной железы. Однако при индукции продукции мелатонина агонистами бета + альфа-1-адренорецепторов наблюдалось кортикостерон-зависимое ингибирование [28].

Стрессовые ситуации влияют на непрерывность сна. Опыт работы с животными моделями показал, что некоторые группы мышей предрасположены к нарушению сна при воздействии стрессового фактора. Их цикл характеризуется высокой фрагментированностью медленной фазы сна и периодическим переходом в фазу бодрствования. У второй группы мышей – с нормальной архитектурой сна она меняется под воздействием раздражителя и также характеризуется нарушением непрерывности. В первой группе этот эффект под влиянием стрессового фактора усиливается [29].

В работе В. Radwan и соавт. хронический стресс отрицательно влиял на гомеостаз сна. Как устойчивые к стрессу, так и восприимчивые к нему мыши демонстрировали недостаточность гомеостаза сна после воздействия раздражителя. Мощность фронтальной медленноволновой активности не соответствовала «давлению сна», то есть сон после стресса не был восстановительным [30].

В исследовании F. Henderson и соавт. на мышах также отмечалось изменение архитектуры сна. Сеансы воздействия раздражающего фактора вызывали кратковременное увеличение времени бодрствования в течение сна и подавляли фазу сна с быстрыми движениями глаз. Помимо этого страдало качество сна за счет повышения высокочастотной активности, по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ), и увеличивалась его общая продолжительность [31]. В свою очередь при острой стрессовой ситуации сон может обладать анксиолитическим эффектом, уменьшая испытываемую тревогу. В этом случае, по данным S. Fujii

и соавт., его продолжительность также будет меняться в сторону увеличения [32].

В другом исследовании методом селекции были введены крысы с высокой, промежуточной и низкой реактивностью гипоталамо-гипофизарно-адренор-кортикальной оси. В группе с высокой чувствительностью к стрессу была повышена частота переходов от фазы медленноволнового сна к фазе сна с быстрыми движениями глаз и от последней к бодрствованию в течение цикла сна. По данным ЭЭГ, мощность альфа- и тета-ритмов в течение медленноволнового сна была выше в данной группе, что может характеризовать сон как неглубокий. Подобные изменения архитектуры сна часто наблюдаются при депрессивном расстройстве [33].

Итак, на животных моделях показано изменение архитектуры сна под влиянием стрессовых ситуаций. Увеличивается его продолжительность, частота переходов от сна к бодрствованию и, наоборот, в течение цикла меняется его эффективность.

### Расстройства сна на фоне экспериментального стресса: люди

Нейробиологическая основа нарушения сна у людей также включает тесное взаимодействие сразу нескольких систем организма. В ответ на раздражающий фактор у людей с нарушением сна наблюдаются повышенная активность в коре головного мозга [34], миндалевидном теле [35] и активация симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [36].

В исследованиях с участием добровольцев важным показателем является реактивность сна, которую можно сопоставить с наличием или отсутствием устойчивости к стрессу у животных. Для людей с высокой реактивностью сна характерно резкое ухудшение при стрессе. В случае низкой реактивности нарушения сна в стрессовой ситуации может и не произойти [37]. Ранее высокая реактивность сна называлась ситуационной инсомнией [38]. В исследовании D. Jarrin и соавт. вероятность развития отдельных симптомов инсомнии и хронической инсомнии в течение последующих двух лет у таких людей была выше на 60%, или в два раза, чем у добровольцев с низкой реактивностью [39]. Стресс вызывает нарушения как самой структуры сна, так и отдельных параметров, отражающих его качество. Одной из первых работ, связавших стресс с бессонницей, в которой было выдвинуто предположение о разной чувствительности к одним и тем же раздражителям, стало исследование M. Bonnet и соавт. В нем четко выделены две группы людей, одна из которых была более восприимчива к факторам, влияющим на сдвиг циркадной фазы (кофеин, отключение света за три или шесть часов до обычного отхода ко сну) после перенесенного стресса. Это проявлялось снижением эффективности сна [40]. Данный анализ дополнила работа С. Drake и соавт., продемонстрировавшая увеличение латентности сна при использовании кофеина перед засыпанием. Разница в латентности сна у группы с высокой и низкой реактивностью составила





практически 40 минут – 25 и 65 против 18 минут в ночь до воздействия [41].

К методам оценки реактивности сна, позволяющим разделить людей на более и менее устойчивых к стрессу, относятся полисомнография и различные формы самоотчета. Наиболее популярным интроспективным средством считается тест Форда на инсомнию в ответ на стресс (FIRST) [42]. Помимо нарушения эффективности и латентности стресс также способен менять продолжительность фаз сна и частоту переходов между ними. В работе Н. Petersen и соавт. в чувствительной группе, по данным теста и полисомнографии, во время стресса высокой интенсивности наблюдалось увеличение количества пробуждений и переходов между стадиями, а также уменьшение процента фазы сна с быстрыми движениями глаз. Участники эксперимента испытывали трудности с пробуждением по утрам, сонливость, по данным опросника, и отмечали ухудшение когнитивных функций. В нечувствительной группе эффективность сна также была снижена, но фрагментации и переходов из одной фазы в другую было меньше [43].

Большой пул исследований посвящен проблемам сна в эпоху пандемии COVID-19, рассматриваемую как мультимодальную модель стрессового воздействия. Большинство людей в этот период испытывает беспокойство по поводу своего здоровья и самочувствия близких, социальной изоляции, проблем с занятостью и финансами, а также совмещения работы и семейных обязанностей.

L. Lin и соавт. анализировали распространенность нарушений сна среди жителей Китая в период пика первой волны заболевания [44]. Показано увеличение частоты клинически значимой инсомнии на 37% [45].

В метаанализе Z. Alimoradi и соавт. (345 270 случаев, 39 стран) показано, что распространенность проблем со сном за последние два года составила 31% среди медицинских работников, 18% среди населения в целом и 57% среди пациентов с COVID-19. Причем они были тесно связаны с уровнем стресса и тревоги [46].

Согласно результатам экспериментальных и наблюдательных исследований, у людей на фоне стресса снижается эффективность сна, увеличивается степень фрагментации, изменяются латентность и процентное содержание некоторых стадий. Степень изменения зависит от индивидуального фактора реактивности сна. Лица с высокой реактивностью склонны к развитию проблем со сном, хронической инсомнии, депрессивных расстройств под влиянием стрессового фактора.

### Острая инсомния как ответ на стресс

Инсомния (бессонница) представляет собой клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) [47] и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие, даже когда времени и условий для сна достаточно [48]. Бессонница, изначально считавшаяся симптомом, теперь определяется как отдельное расстройство и классифицируется

# ВАЛОКОРДИН®-ДОКСИЛАМИН

немецкий препарат доксиламина в форме капель для приёма внутрь



РУ ЛП-000013 от 15.10.2010 Реклама



Возможность выбора индивидуальной дозы способствует повышению комплаентности



Удобная запатентованная капельница упрощает дозирование



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

KrewelMeuselbach<sup>КМ</sup>



отдельно в 5-м издании диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам и в 3-й версии Международной классификации расстройств сна (МКРС-3). В период пандемии частота возникновения данного состояния увеличилась – 18% среди всего населения [46]. Бессонница влияет на экономические показатели. У работников с инсомнией значительно снижается производительность труда.

Лечение инсомнии требует увеличения расходов на медицинскую помощь (на 26%) [49]. Инсомния и ее терапия снотворными препаратами приводят к повышению риска дорожно-транспортных происшествий в три раза [50]. Бессонница представляет опасность не только как самостоятельное заболевание, но и как заболевание, с которым ассоциируется ряд состояний. При хронической инсомнии существует повышенный риск развития депрессии, злоупотребления психоактивными веществами, самоубийства и иммунной дисфункции [51]. Кроме того, инсомния служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной смертности [52], увеличивает риск развития сахарного диабета 2-го типа [53], имеет двунаправленную связь с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [54]. В МКРС-3 [55] выделено три вида инсомнии: хроническая (нарушения сна беспокоят не менее трех раз в неделю на протяжении более трех месяцев), острая (нарушения сна наблюдаются в течение менее чем трех месяцев), неуточненная.

Воздействие стрессового фактора способно спровоцировать кратковременное расстройство сна, которое впоследствии (в 20% случаев) может перейти в хроническое. Для постановки диагноза необходим подробный сомнологический статус, дополненный дневником сна, актиграфией и специфическими опросниками сна [47].

### Методы лечения инсомнии

В случае острой инсомнии важно обращать внимание на психологические и поведенческие методы коррекции, поскольку стресс затрагивает именно этот уровень регуляции. В 1987 г. психологом Артом Шпильманом была предложена одна из самых известных основных моделей патогенеза бессонницы – модель «3П» [55]. Она включает в себя три вида факторов, влияющих на развитие и хронизацию инсомнии, – предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие. Предрасполагающие факторы служат фоном для развития инсомнии, провоцирующие отвечают за дебют бессонницы в ответ на раздражающий фактор, поддерживающие являются причиной хронизации, так как снижают адаптационные возможности организма. В последнее время данная теория претерпела изменение за счет добавления еще одного «П» – Павловского условного рефлекса, определяющего эффект «предвосхищения неудачи», если пациент долгое время имел проблемы со сном в одном и том же месте [56].

В контексте концепции «4П» при лечении инсомнии важно учитывать психологические и поведенческие факторы. Прежде всего следует обращать внимание на соблюдение правил гигиены сна. Они включают в себя установление режима, снижение активности

в вечерние часы, ограничение продолжительности дневного сна, отказ от позднего ужина и приема алкоголя, кофеина, прекращение использования электронных устройств перед отходом ко сну [57].

При лечении пациентов с хронической инсомнией соблюдение гигиены сна сочетается с другими практиками когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) [57]. К КПТ-И с доказанной клинической эффективностью относятся ограничение сна, контроль стимуляции и релаксационные методики. КПТ-И приводит к улучшению таких показателей, как время засыпания, время бодрствования после начала сна и общее время сна. Требуется шесть – восемь сеансов один раз в неделю для обучения этим техникам и оценки их эффективности. Активно используются возможности телемедицины для проведения КПТ-И [51], в том числе приложения для смартфона, например SleepNinja [58]. Медикаментозная терапия при неэффективности или невозможности проведения КПТ-И предполагает использование Z-препаратов (золпидем, зопиклон, залеплон), бензодиазепиновых препаратов (нитразепам, лоразепам, оксазепам и др.), препаратов мелатонина, блокаторов гистаминовых рецепторов (дифенилгидрамин, доксиламин). Одним из препаратов доксиламина, доступных в Российской Федерации, является Валокордин-Доксиламин (Кремель Мойзельбах Гмбх, Германия). Препарат назначается для симптоматического лечения периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет. Лечебное действие начинается в течение 30 минут после приема доксиламина, его продолжительность – 3–6 часов. Дополнительным преимуществом препарата Валокордин-Доксиламин является жидкая форма выпуска, что позволяет варьировать дозы препарата в широком диапазоне [59].

Дополнительным выбором в лечении инсомнии является применение седативных антидепрессантов (тразодон, мirtазапин, amitриптилин), атипичных нейролептиков (оланзапин, кветиапин), противосудорожных препаратов (габапентин) [47, 48].

### Заключение

Эустресс и дистресс представляют собой два звена одной цепи, имеющих сходную регуляцию и влияние на функционирование организма. Определяющим фактором является время воздействия. Даже положительный стимул при хроническом применении может привести к отрицательным последствиям. Нарушение сна, возникающее в рамках эустрессовой реакции, сначала носит характер ситуационной бессонницы. Персистирование нарушений сна на фоне эустресса приводит к тому, что сон перестает выполнять защитную функцию. Происходит переход к состоянию дистресса, при котором такие нарушения закрепляются как в форме изменений структуры самого сна, так и в форме поведения и личностных убеждений, связанных со сном. Это диктует необходимость ранней защиты сна от стрессового воздействия путем психологической или фармакологической интервенции. \*

*Публикация поддержана  
Кремель Мойзельбах Гмбх, Германия.*



Литература

1. Cannon W.B. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage: an account of recent researches into the function of emotional excitement. 1915.
2. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998. Vol. 10. № 2. P. 230–231.
3. Selye H. Confusion and controversy in the stress field // *J. Hum. Stress.* 1975. Vol. 1. № 2. P. 37–44.
4. Rudland J.R., Golding C., Wilkinson T.J. The stress paradox: how stress can be good for learning // *Med. Educ.* 2020. Vol. 54. № 1. P. 40–45.
5. Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response // *Trends Immunol.* 2003. Vol. 24. № 8. P. 444–448.
6. Ray A., Gulati K., Rai N. Stress, anxiety, and immunomodulation: a pharmacological analysis // *Vitam. Horm.* 2017. Vol. 103. P. 1–25.
7. Russell G., Lightman S. The human stress response // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. № 9. P. 525–534.
8. Lightman S.L. The neuroendocrinology of stress: a never-ending story // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20. № 6. P. 880–884.
9. Spiga F., Zavala E., Walker J.J. et al. Dynamic responses of the adrenal steroidogenic regulatory network // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. Vol. 114. № 31. P. E6466–E6474.
10. Dolphin A.C., Kadurin I. Fight or flight: the culprit is lurking in the neighbourhood // *Cell Calcium.* 2020. Vol. 87. P. 102–180.
11. Brandão M.R.F., Polito L.F., Hernandez V. et al. Stressors in indoor and field brazilian soccer: are they perceived as a distress or eustress? // *Front. Psychol.* 2021. Vol. 12. ID 623719.
12. Olmedilla A., Moreno-Fernández I.M., Gómez-Espejo V. et al. Psychological intervention program to control stress in youth soccer players // *Front. Psychol.* 2019. Vol. 10. ID 2260.
13. Peake J.M., Neubauer O., Walsh N.P. Recovery of the immune system after exercise // *J. Appl. Physiol.* 2017. Vol. 122. № 5. P. 1077–1087.
14. Peake J. Interrelations between acute and chronic stress and the immune and endocrine systems // Springer. 2013.
15. Gao X., Cao Q., Cheng Y. et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2018. Vol. 115. № 13. P. E2960–E2969.
16. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14. № 6. P. 392–404.
17. Hodes G.E., Pfau M.L., Leboeuf M. et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2014. Vol. 111. № 45. P. 16136–16141.
18. Morillas-Romero A., Tortella-Feliu M., Bornas X. et al. Spontaneous EEG theta/beta ratio and delta-beta coupling in relation to attentional network functioning and self-reported attentional control // *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* 2015. Vol. 15. № 3. P. 598–606.
19. Meier J.K., Weymar M., Schwabe L. Stress alters the neural context for building new memories // *J. Cogn. Neurosci.* 2020. Vol. 32. № 12. P. 2226–2240.
20. Zerbes G., Kausche F.M., Müller J.C. et al. Stress-induced modulation of multiple memory systems during retrieval requires noradrenergic arousal // *Psychoneuroendocrinology.* 2020. Vol. 122. ID 104867.
21. Baik J.H. Stress and the dopaminergic reward system // *Exp. Mol. Med.* 2020. Vol. 52. № 12. P. 1879–1890.
22. Chang C.H., Grace A.A. Amygdala-ventral pallidum pathway decreases dopamine activity after chronic mild stress in rats // *Biol. Psychiatry.* 2014. Vol. 76. № 3. P. 223–230.
23. Zefferino R., Di Gioia S., Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress // *Brain Behav.* 2021. Vol. 11. № 2. P. e01960.
24. Da Silveira Cruz-Machado S., Pinato L., Tamura E.K. Glia-pinealocyte network: The paracrine modulation of melatonin synthesis by tumor necrosis factor (TNF) // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 7. P. e40142.
25. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans // *J. Pineal Res.* 1996. Vol. 21. № 4. P. 200–213.
26. Pires-Lapa M.A., Carvalho-Sousa C.E., Cecon E.  $\beta$ -Adrenoceptors trigger melatonin synthesis in phagocytes // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. № 8. P. 2182.
27. Stefanovic B., Spasojevic N., Jovanovic P. et al. Melatonin modulate the expression of  $\alpha$ 1- and  $\beta$ 2-adrenoceptors in the hippocampus of rats subjected to unpredictable chronic mild stress // *Bratis. Lek. Listy.* 2018. Vol. 119. № 7. P. 429–433.
28. Fernandes P.A., Tamura E.K., D'Argenio-Garcia L. et al. Dual effect of catecholamines and corticosterone crosstalk on pineal gland melatonin synthesis // *Neuroendocrinology.* 2017. Vol. 104. № 2. P. 126–134.
29. Radwan B., Jansen G., Chaudhury D. Abnormal sleep signals vulnerability to chronic social defeat stress // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 14. ID 610655.
30. Radwan B., Yanez Touzet A., Hammami S. et al. Prolonged exposure to social stress impairs homeostatic sleep regulation // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. ID 633955.
31. Henderson F., Vialou V., El Mestikawy S. et al. Effects of social defeat stress on sleep in mice // *Front. Behav. Neurosci.* 2017. Vol. 11. ID 227.
32. Fujii S., Kaushik M.K., Zhou X. et al. Acute social defeat stress increases sleep in mice // *Front. Neurosci.* 2019. Vol. 13. ID 322.
33. Fenzl T., Touma C., Romanowski C.P. et al. Sleep disturbances in highly stress reactive mice: modeling endophenotypes of major depression // *BMC Neurosci.* 2011. Vol. 12. ID 29.
34. Fernandez-Mendoza J., Li Y., Vgontzas A.N. et al. Insomnia is associated with cortical hyperarousal as early as adolescence // *Sleep.* 2016. Vol. 39. № 5. P. 1029–1036.
35. Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Calhoun S.L. et al. Insomnia symptoms, objective sleep duration and hypothalamic-pituitary-adrenal activity in children // *Eur. J. Clin. Investig.* 2014. Vol. 44. № 5. P. 493–500.
36. Baglioni C., Spiegelhalter K., Regen W. et al. Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli // *Sleep.* 2014. Vol. 37. № 12. P. 1907–1917.





37. Jarrin D.C., Chen I.Y., Ivers H. et al. Temporal stability of the Ford Insomnia Response to Stress Test (FIRST) // JCSM. 2016. Vol. 12. № 10. P. 1373–1378.
38. Kalmbach D.A., Anderson J.R., Drake C.L. The impact of stress on sleep: pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders // J. Sleep Res. 2018. Vol. 27. № 6. P. e12710.
39. Jarrin D.C., Chen I.Y., Ivers H. et al. The role of vulnerability in stress-related insomnia, social support and coping styles on incidence and persistence of insomnia // J. Sleep Res. 2014. Vol. 23. № 6. P. 681–688.
40. Bonnet M.H., Arand D.L. Situational insomnia: consistency, predictors, and outcomes // Sleep. 2003. Vol. 26. № 8. P. 1029–1036.
41. Drake C.L., Jefferson C., Roehrs T. et al. Stress-related sleep disturbance and polysomnographic response to caffeine // Sleep Med. 2006. Vol. 7. P. 567–572.
42. Drake C., Richardson G., Roehrs T. et al. Vulnerability to stress-related sleep disturbance and hyperarousal // Sleep. 2004. Vol. 27. № 2. P. 285–291.
43. Petersen H., Kecklund G., D'Onofrio P. et al. Stress vulnerability and the effects of moderate daily stress on sleep polysomnography and subjective sleepiness // J. Sleep Res. 2013. Vol. 22. № 1. P. 50–57.
44. Lin L.Y., Wang J., Ou-Yang X.Y. et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status // Sleep Med. 2021. Vol. 77. P. 348–354.
45. Morin C.M., Carrier J. The acute effects of the COVID-19 pandemic on insomnia and psychological symptoms // Sleep Med. 2021. Vol. 77. P. 346–347.
46. Alimoradi Z., Broström A., Tsang H. et al. Sleep problems during COVID-19 pandemic and its' association to psychological distress: a systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine. 2021. Vol. 36. P. 100916.
47. 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.
48. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien, 2014.
49. Anderson L.H., Whitebird R.R., Schultz J. et al. Healthcare utilization and costs in persons with insomnia in a managed care population // Am. J. Manag. Care. 2014. Vol. 20. № 5. P. e157–e165.
50. Léger D., Massuel M.A., Metlaine A. Professional correlates of insomnia // Sleep. 2006. Vol. 29. № 2. P. 171–178.
51. Bollu P.C., Kaur H. Sleep medicine: insomnia and sleep // Mo. Med. 2019. Vol. 116. № 1. P. 68–75.
52. Javaheri S., Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease // Chest. 2017. Vol. 152. № 2. P. 435–444.
53. Lin C.L., Chien W.C., Chung C.H. et al. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: a population-based historical cohort study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2018. Vol. 34. № 1.
54. Stein E., Katz P.O. GERD: GERD and insomnia—first degree relatives or distant cousins? // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2010. Vol. 7. № 1. P. 8–10.
55. Spielman A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment // Psychiatr. Clin. North Am. 1987. Vol. 10. № 4. P. 541–553.
56. Perlis M.L., Ellis J.G., Kloss J.D. et al. Etiology and pathophysiology of insomnia // Principles and Practice of Sleep Medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 769–778.
57. Irish L.A., Kline C.E., Gunn H.E. et al. The role of sleep hygiene in promoting public health: a review of empirical evidence // Sleep Med. Rev. 2015. Vol. 22. P. 23–36.
58. Werner-Seidler A., O'Dea B., Shand F. et al. A smartphone app for adolescents with sleep disturbance: development of the sleep ninja // JMIR Ment. Health. 2017. Vol. 4. № 3. P. e28.
59. Валокордин-доксиламин. Инструкция по применению // [www.vidal.ru/drugs/valocordin-doxylamine\\_\\_29611](http://www.vidal.ru/drugs/valocordin-doxylamine__29611).

## Stress and Distress: Their Contribution to the Development of Insomnia

A.M. Narbut, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.

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

Contact person: Anna M. Narbut, [narbut.anna.m@gmail.com](mailto:narbut.anna.m@gmail.com)

*The concepts of «stress» and «distress» have become increasingly erroneously equated in modern medical literature, despite their different nature and consequences for the organism. When responding to stress situations, the endocrine, immune and central nervous systems interact. This ensures an adequate response to the stimulus and mobilization of the organism in an emergency. If irritation occurs continuously, resistance to hormones and mediators gradually will develop. The positive stress turns to the negative distress. The state of distress is accompanied by changes in sleep rates in the form of fragmentation, increased latency and percentage content of some stages. Such changes have been demonstrated in both animal and human studies. Temporary sleep disturbances can lead to acute or chronic insomnia with constant irritant action. This review reflects the possible physiological and biochemical causes of these stress effects on the body and sleep. The features of diagnosis and treatment of insomnia arising from this background were also discussed.*

**Key words:** *sleep, insomnia, stress, latency, sleep efficiency, fragmentation*



# Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



## Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

## Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ  
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**  
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- [https://www.instagram.com/umedp\\_/](https://www.instagram.com/umedp_/)
- <https://www.youtube.com/umedportal>



# Транзиторная инсомния: нозологическая самостоятельность и тактика ведения пациентов

Е.Д. Спектор, М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.

Адрес для переписки: Екатерина Дмитриевна Спектор, Ekaterina.d.spektor@gmail.com

Для цитирования: Спектор Е.Д., Полуэктов М.Г. Транзиторная инсомния: нозологическая самостоятельность и тактика ведения пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 30–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-30-34

*Транзиторная инсомния относится к одной из форм острого инсомнического расстройства и представляет клинический интерес в связи с широкой распространенностью, снижением качества жизни пациентов и возможностью рецидива заболевания и его трансформации в хроническую форму. В статье рассматриваются вопросы патофизиологии транзиторной инсомнии, применения основных групп снотворных средств и когнитивно-поведенческой терапии при данном расстройстве.*

**Ключевые слова:** сон, острая инсомния, транзиторная инсомния, гипнотики, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии

Инсомния – одна из самых частых жалоб, связанных со здоровьем: каждый третий взрослый человек сообщает о нарушениях инициации и/или поддержания сна, 9–15% отмечают влияние нарушений ночного сна на дневное функционирование и около 6% взрослой популяции имеют нарушения ночного сна, соответствующие критериям диагноза инсомнии [1]. Инсомния является значимой медико-социальной проблемой, поскольку выступает независимым фактором риска развития депрессии, тревожных расстройств, злоупотребления лекарственными препаратами и алкоголем и суицидального поведения [2], а также влечет за собой прямые и непрямые экономические потери из-за отсутствия на рабочем месте, снижения продуктивности труда при формальном присутствии на работе, увеличения риска ошибок в профессиональной деятельности и риска дорожно-транспортных происшествий [3]. В Международной классификации нарушений сна (3-я версия, МКРС-3), утвержденной в 2014 г., выделены три формы инсомнического расстройства: хроническая инсомния, острая (*short-term* – кратковременная) инсомния и другое инсомническое расстройство, диагностируемое в отсутствие полного соответствия критериям острой или хронической инсомнии либо служащее временным диагнозом до установления одной из этих форм [4]. Общие критерии для острой и хронической инсомнии включают наличие жалоб пре-, интра- или постсомнического характера, обусловленные этими расстройствами нарушениями дневного функционирования в виде усталости, общего недомогания, нарушения концентрации внимания, памяти, снижения трудоспособности, изменения настроения, днев-

ной сонливости, переживаний, связанных с неудовлетворенностью ночным сном. Эти нарушения не должны объясняться иной соматической или психической патологией, а также быть следствием отсутствия подходящих условий для полноценного сна. При этом хроническая инсомния диагностируется при частоте возникновения нарушений не менее трех раз в неделю на протяжении не менее трех месяцев. Для острой инсомнии длительность заболевания составляет менее трех месяцев [4].

Таким образом, в МКРС-3 не предусмотрено разделения острой инсомнии на подтипы. При этом некоторые авторы рассматривают данную нозологию как гетерогенную группу, внутри которой целесообразно выделять формы в зависимости от вклада различных патофизиологических факторов и терапевтических подходов.

В соответствии с классификацией, предложенной J. Ellis и соавт. [5], острая инсомния в зависимости от длительности заболевания может быть разделена на претранзиторную, транзиторную и субхроническую формы (таблица).

Таким образом, продолжительность острых инсомнических расстройств исчисляется сроком от трех суток до трех месяцев. При этом эпизоды нарушенного ночного сна меньшей длительности (один-два дня) рассматриваются в рамках нормальной вариации как плохие ночи и не могут служить основанием для установления диагноза инсомнии. Срок от трех до 14 дней соответствует наиболее кратковременному подтипу острой инсомнии, которая носит название претранзиторной. Верхний предел 14 дней выбран авторами на основании использования аналогичного срока как показателя достаточной длительности





существования нарушений для диагностики ряда психических расстройств, например депрессии. Соответственно срок более двух недель, но меньше месяца позволяет говорить о транзитной инсомнии. Бессонница на протяжении более месяца характеризуется плавным переходом от связанного со стрессом нарушения сна к состоянию, когда нарушенный сон сам по себе выступает основным источником стресса. В такой ситуации начинает формироваться порочный круг, что свидетельствует о хронизации состояния. В связи с этим острая инсомния длительностью от одного до трех месяцев в данной классификации обозначается как субхроническая.

### Эпидемиология

Точная оценка заболеваемости и распространенности транзитной инсомнии затруднена из-за низкой обращаемости за медицинской помощью по данному поводу, а также отсутствия отдельного статистического учета для форм инсомнии разной продолжительности. Имеются лишь данные немногочисленных популяционных исследований, посвященных острой инсомнии. Так, при одномоментной оценке почти 4000 жителей США и Великобритании на предмет соответствия критериям острой инсомнии, проведенной J. Ellis и соавт., распространенность заболевания составила от 7,5 до 9,5%, заболеваемость – от 31,2 до 36,6% [6].

В другом крупном популяционном исследовании M. LeBlanc и соавт. в течение года наблюдали за 464 взрослыми пациентами из Квебека (Канада), не имевшими на момент включения в исследование жалоб на нарушения ночного сна. Заболеваемость инсомнией, которая соответствовала общепринятым критериям и продолжительность которой превышала один месяц, составила 7,4%. В то же время об инсомнических жалобах в течение менее одного месяца (то есть соответствующих претранзитной и транзитной инсомнии) сообщали в течение года 30,7% респондентов [7]. Таким образом, проблема транзитной инсомнии крайне распространена, и можно говорить, что примерно каждый третий взрослый человек в течение года сталкивается с подобным расстройством.

В структуре первичной заболеваемости инсомнией преобладают женщины, пожилые люди, лица с психическими заболеваниями, а также те, кто испытывает актуальное стрессовое воздействие [8, 9]. Последний фактор традиционно рассматривается как триггер острой инсомнии, прекращение его воздействия способствует регрессу всей клинической симптоматики. В то же время при наличии предрасположенности уже на этапе транзитной инсомнии не исключены появление и закрепление дисфункциональных моделей поведения и убеждений, таких как страх не уснуть, боязнь постели, увеличение времени, проводимого в постели с целью увеличить время сна, страх недосыпания [10].

### Патофизиология предикторов трансформации

Транзитная инсомния представляет клинический интерес не только в силу снижения качества жизни пациентов, но также из-за риска трансформации в хроническую форму с соответствующими медицинскими и социальными последствиями. Оценка последнего аспекта требует

### Место транзитной инсомнии в ряду инсомнических расстройств

Форма	Длительность
Претранзитная	От 3 до 14 дней
Транзитная	2–4 недели
Субхроническая	1–3 месяца
Хроническая	Свыше 3 месяцев

понимания патофизиологических механизмов развития и закрепления инсомнического расстройства, а также способов влияния на его различные звенья.

Патогенез инсомнии традиционно рассматривается в рамках модели «3П», предложенной A. Spielman в 1986 г. [11]. Данная модель подразумевает наличие предрасполагающих (predisposing), провоцирующих (precipitating) и поддерживающих (perpetuating) факторов инсомнии. Согласно модели «3П», к предрасполагающим факторам относят конституциональные (снижение активности тормозных нейротрансмиттерных систем, повышение тонуса симпатической нервной системы) и личностные особенности (повышенная тревожность, эмоциональность, ипохондричность), а также социальные и поведенческие факторы, такие как сменная работа, низкий социоэкономический статус, привычное нарушение гигиены сна, злоупотребление алкоголем, курение, низкий уровень физической активности. Провоцирующими факторами являются непосредственно стрессовые события, вызывающие дебют инсомнии: обострение или дебют заболевания, конфликтная ситуация в семье или на работе, развод супругов, смена места жительства, перелет в другой часовой пояс, рождение ребенка. Поддерживающими факторами служат проявления соматической и корковой гиперактивации, которые формируют повышенную готовность к стрессу и обуславливают сниженный порог восприятия внешних и внутренних раздражителей в период сна и бодрствования [2, 11].

В рамках временного развития острого инсомнического расстройства от претранзитной до субхронической формы вклад перечисленных групп патогенетических механизмов представляется неравноценным. Так, при транзитной инсомнии на первый план выходят провоцирующие факторы, в меньшей степени – предрасполагающие. Практически у любого здорового человека сильное потрясение способно ухудшить качество ночного сна, поскольку система «сон – бодрствование» крайне чувствительна к эмоциональным нагрузкам и стрессовым событиям. Вместе с тем для сохранения такого эффекта актуальной стрессовой ситуации значение имеет личностная предрасположенность. В субхронической стадии начинают формироваться поддерживающие факторы, представленные в первую очередь формирующимися дисфункциональными убеждениями, которые окончательно обретают силу и начинают превалировать в ситуации хронической инсомнии [10]. Такое представление об эволюции инсомнического расстройства не лишено практического смысла прежде всего потому, что на разных этапах процесса целесообразна реализация различных терапевтических подходов в зависимости от их направленности на ту или иную группу патогенетических факторов.

Существуют немногочисленные эмпирические данные, выявляющие частоту транзитной инсомнии и факторы риска ее развития, а также предикторы ее трансформации



в субхроническую или хроническую форму. Так, в проспективном исследовании С. Morin и соавт. с участием 269 пациентов с транзиторной инсомнией в течение трех лет частота ремиссии достигла 63%. При этом 33% пациентов, вышедших в ремиссию, имели повторный эпизод в период наблюдения [12]. Высокая уязвимость в отношении развития транзиторной инсомнии в ответ на стрессовый эпизод, по данным С.-М. Yang и соавт., имеет место в случае наследственной предрасположенности, повышенной фоновой стрессовой нагрузки, на фоне эмоционально ориентированных копинг-стратегий, повышенной когнитивной и эмоциональной возбудимости [13].

В качестве предикторов хронизации уже развившейся транзиторной инсомнии, а также ее повторного возникновения после достижения ремиссии рядом исследователей были описаны дисфункциональные убеждения в отношении ночного сна, формирующие дезадаптивные привычки (например, стремление увеличить время, проводимое в постели, повышенная фиксация внимания на качестве и количестве ночного сна [14], склонность к самомониторингу времени для сна [15], высокий уровень когнитивной активности и общая гиперактивация в вечерние часы [13], коморбидность с депрессивным эпизодом, укорочение латентности быстрого сна и снижение продолжительности медленноволнового сна [16]). Вероятность перехода транзиторной инсомнии в более тяжелую форму также зависит от ее длительности и характера стрессового события, послужившего провоцирующим фактором [5].

## Лечение

Существуют два подхода к терапии любого инсомнического расстройства – медикаментозный и немедикаментозный, который включает в себя нормализацию гигиены сна и комплекс техник, объединяемых понятием когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И). В случае хронической инсомнии на первый план выходят работа с дисфункциональными убеждениями и реализация поведенческих техник, восстанавливающих рефлекторные механизмы отхода ко сну. Ведущая роль отводится КПТ-И. При острой, особенно транзиторной, инсомнии, когда порочный круг еще не сформирован и факторы поддерживающей группы по системе А. Spielman отсутствуют, целесообразной считается профилактика их возникновения. Устранение или адаптация к триггеру – событию, вызвавшему инсомнию, представляется наиболее оптимальным исходом, однако влияние врача напрямую на этот процесс невозможно. При этом нарушенный ночной сон становится самостоятельным дезадаптирующим фактором, дополнительно усиливающим воздействие стрессового события. В этой связи рациональным представляется использование медикаментозного лечения инсомнии, что позволит разорвать порочный круг.

Принципы выбора снотворного препарата при транзиторной инсомнии базируются на необходимости достижения быстрого эффекта при хорошей переносимости, отсутствии влияния на структуру ночного сна и самочувствие в дневное время, а также избегании высокого аддиктивного потенциала назначаемых средств [10].

Немаловажна также доступность назначаемых медикаментов. В систематическом обзоре L. Culpepper и M. Win-

gertzahn (2014) [17] проанализировали доказательную базу в отношении эффективности и безопасности безрецептурных препаратов, эффективных при транзиторной форме инсомнии. Работы, включенные в обзор, были посвящены исследованиям эффективности биологически активных добавок растительного происхождения (валериана), мелатонина, блокаторов гистаминовых  $H_1$ -рецепторов.

Препараты валерианы используются для облегчения засыпания в рамках народной медицины. Их клиническая эффективность при инсомнии в сравнении с плацебо не подтверждена. Применение данной группы средств при транзиторной инсомнии необоснованно [17].

Синтетические аналоги гормона эпифиза мелатонина широко представлены на фармацевтическом рынке и активно применяются при нарушении циркадианных ритмов. Имеются также пролонгированные формы данного препарата. В обзоре анализировались данные восьми плацебо-контролируемых клинических исследований препаратов мелатонина, в том числе четырех исследований пролонгированной формы. Свидетельства эффективности пролонгированных форм мелатонина оказались более убедительными по сравнению с обычными формами. При этом подавляющее большинство исследований опиралось на самоотчеты пациентов. Объективный способ оценки ночного сна (актиграфия) применялся лишь в одном исследовании мелатонина с обычной фармакокинетикой, которое продемонстрировало высокую эффективность препарата в увеличении времени сна и сокращении количества пробуждений. Суммарная оценка переносимости и безопасности препарата также оказалась достаточно высокой.

$H_1$ -антигистаминные средства являются самыми распространенными безрецептурными препаратами в мире, назначаемыми при инсомнии. Блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов с центральным эффектом (доксиламин, дифенгидрамин) применяются для достижения снотворного эффекта с 1940-х гг. Данная группа препаратов характеризуется дозозависимым М-холиноблокирующим эффектом. При назначении препаратов этой группы в терапевтических дозах указанный побочный эффект отмечается редко или слабо выражен, поэтому указанные препараты хорошо переносятся пациентами.

Согласно систематическому обзору L. Culpepper и M. Wingerzahn, данные клинических исследований в отношении дифенгидрамина демонстрируют умеренный положительный эффект в отсутствие надежной доказательной базы [17]. Доксиламин (оригинальный препарат Донормил, производитель – компания «УПСА», Франция) по сравнению с дифенгидрамином в меньшей степени влияет на периферические гистаминовые рецепторы, что обуславливает лучшую переносимость. Доксиламин, единственный из всех средств со снотворным эффектом, разрешен к применению во время беременности (категория А), поскольку используется в качестве компонента лечения раннего токсикоза беременных [18].

Эффективность доксиламина при острой инсомнии изучали в отечественном многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании с участием 60 пациентов. Согласно результатам, препарат продемонстрировал выраженный клинический эффект в сочетании с хорошей переносимостью при назначении в суточной дозе 15 мг



в течение 7–10 дней [19]. Кроме того, подтверждена эффективность доксиламина для нормализации ночного сна в раннем послеоперационном периоде [20]. Следует отметить, что наряду со снотворным препарат оказывает отчетливое седативное действие, что может приветствоваться при наличии сопутствующей тревоги.

Донормил хорошо зарекомендовал себя в клинической практике. В положении по доказательной терапии инсомнии Британской ассоциации психофармакологии (2010) отмечается правомочность назначения доксиламина психиатрами и врачами первичного звена для кратковременного лечения инсомнии [21]. В Российских рекомендациях доксиламин упоминается в качестве средства для коррекции кратковременных расстройств сна и препарата выбора при лечении инсомнии у беременных [22]. С учетом продолжительности действия 6–8 часов [23] доксиламин (Донормил) может назначаться при пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройствах.

Для лечения транзиторных инсомнических расстройств используются препараты группы бензодиазепинов и небензодиазепиновых агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов (так называемые Z-препараты). Общей фармакодинамической чертой этих двух групп является связывание с определенной белковой субъединицей ГАМК<sub>A</sub>-рецепторного комплекса. Аффинитет Z-препаратов ограничен альфа-1-субъединицей, в то время как бензодиазепины такой избирательностью не обладают. Данная особенность объясняет отсутствие у Z-препаратов седативного, миорелаксирующего, противосудорожного и амнестического эффектов. При этом среди бензодиазепинов в качестве снотворных рекомендуются препараты с коротким периодом полувыведения (триазолам, темазепам) [24]. Эти препараты не зарегистрированы в Российской Федерации. К Z-препаратам, доступным на отечественном фармацевтическом рынке, относятся золпидем, зопиклон и залеплон. По сравнению с бензодиазепиновыми производными эти препараты имеют лучший профиль переносимости, не сопряжены с высоким риском формирования лекарственной зависимости и оказывают существенно меньшее влияние на структуру сна. Использование Z-препаратов в клинической практике затруднено ввиду отнесения их к сильнодействующим психотропным лекарственным средствам и соответствующих ограничений при выписке рецептов. Возможности когнитивно-поведенческой терапии при транзиторной инсомнии (КПТ-И) ограничены в связи с особенностями метода: в традиционном варианте КПТ-И подразумевает 6–8 еженедельных часовых сессий. Таким образом, суммарная длительность терапии превышает срок течения самого заболевания. Разработаны сокращенные варианты КПТ-И [25, 26], использование которых представляется рациональным в связи с описанными ранее факторами риска трансформации транзиторной инсомнии в хроническую форму. В сокращенных вариантах КПТ-И основное внимание уделено формированию навыков стрессоустойчивости и нивелированию негативного влияния стресса на физиологические функции организма. Тем самым устраняются предпосылки к формированию порочного круга, который поддерживает само существование нарушений сна как ответ на эмоционально значимое событие. При этом целесообразно использовать методы

КПТ-И в качестве дополнения к медикаментозной коррекции инсомнии.

### Заключение

Транзиторное инсомническое расстройство, будучи широко распространенным явлением, относительно мало описано в литературе как с позиции феноменологии, так и с позиции доказательной терапии. Основная причина – низкая обращаемость пациентов за медицинской помощью по поводу кратковременных нарушений сна, что связано с представлением о них как о закономерной реакции в ответ на различные жизненные обстоятельства. Однако с учетом риска трансформации расстройства в хроническую форму и высокой частоты повторного развития данного состояния лечение транзиторной инсомнии представляется немаловажным с точки зрения превентивной медицины.

Хроническая инсомния является значимой медицинской и социальной проблемой, а ее лечение представляет сложную задачу, решение которой требует значительных временных и материальных затрат, а также высокой приверженности пациента лечению для достижения удовлетворительного результата терапии. Без сомнения, важно предотвратить развитие этого состояния. Терапия острой инсомнии, направленная на предотвращение формирования различных поддерживающих факторов, представляется основным инструментом для достижения этой цели.

Между тем основной массив доказательной базы фармакотерапии, равно как и руководства по лечению инсомнии бессонницы, посвящен именно хронической инсомнии. Как известно, к препаратам со снотворным эффектом выдвигаются разные требования в зависимости от того, для терапии острых или хронических форм инсомнии они предназначены. В данном аспекте не вызывает удивления тот факт, что наиболее слабой доказательной базой характеризуются препараты, предназначенные для краткосрочного приема и занимающие нишу в лечении острой инсомнии. Дело в том, что проведение клинических исследований на популяции пациентов с данной формой представляется крайне трудоемким и не таким актуальным, как в случае хронической инсомнии.

При рассмотрении арсенала снотворных средств с точки зрения оптимальности использования при транзиторной форме инсомнии приоритетными свойствами считаются высокая эффективность в устранении симптомов бессонницы, хорошая переносимость и отсутствие или минимальная выраженность аддиктивного потенциала. Возможность длительного приема препарата не так важна. К препаратам, обладающим данными свойствами, можно отнести препараты мелатонина, блокаторы центральных гистаминовых рецепторов, а также Z-препараты. Среди них мелатонин характеризуется наименее выраженным снотворным эффектом, а назначение Z-препаратов требует использования номерных рецептурных бланков, которые имеются в наличии не в любом медицинском учреждении. При этом дополнение медикаментозного лечения элементами когнитивно-поведенческой терапии способно улучшить клинический исход. Однако такой подход трудноосуществим на этапе первичного звена медицинской помощи, где оказывается большинство пациентов с нарушением сна, соответствующим критериям транзиторной инсомнии. \*





## Литература

1. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6. № 2. P. 97–111.
2. Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство. М.: Медфорум, 2016.
3. Martin S.A., Aikens J.E., Chervin R.D. Toward cost-effectiveness analysis in the diagnosis and treatment of insomnia // *Sleep Med. Rev.* 2004. Vol. 8. № 1. P. 63–72.
4. International classification of sleep disorders. 3<sup>rd</sup> ed. American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. Ellis J.G., Gehrman P., Espie C.A. et al. Acute insomnia: current conceptualizations and future directions // *Sleep Med. Rev.* 2012. Vol. 16. № 1. P. 5–14.
6. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F. et al. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia // *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46. № 10. P. 1278–1285.
7. LeBlanc M., Mérette C., Savard J. et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample // *Sleep.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1027–1037.
8. Healey E.S., Kales A., Monroe L.J. et al. Onset of insomnia: role of life-stress events // *Psychosom. Med.* 1981. Vol. 43. № 5. P. 439–451.
9. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // *JAMA.* 1989. Vol. 262. № 11. P. 1479–1484.
10. 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.
11. Spielman A.J. Assessment of insomnia // *Clin. Psych. Rev.* 1986. Vol. 6. № 1. P. 11–25.
12. 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.
13. Yang C.-M., Lin S.-C., Cheng C.-P. Transient insomnia versus chronic insomnia: a comparison study of sleep-related psychological/behavioral characteristics // *J. Clin. Psychol.* 2013. Vol. 69. № 10. P. 1094–1107.
14. Morin C.M. *Insomnia: psychological assessment and management.* New York, NY, US: Guilford Press, 1993.
15. Harvey A.G. Identifying safety behaviors in insomnia // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2002. Vol. 190. № 1. P. 16–21.
16. Ellis J.G., Perlis M.L., Bastien C.H. et al. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression // *Sleep.* 2014. Vol. 37. № 1. P. 97–106.
17. Culpepper L., Wingertzahn M.A. Over-the-counter agents for the treatment of occasional disturbed sleep or transient insomnia: a systematic review of efficacy and safety // *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2015. Vol. 17. № 6. P. 10.
18. 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.
19. Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф. и др. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии, многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017. Т. 117. № 4–2. С. 56–59.
20. Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985. Vol. 37. № 5. P. 549–557.
21. 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.
22. Полуэктов М.Г., Бузунов П.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.
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Донормил®. Рег. уд. ПН008683/01.
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. Gunn H.E., Tutek J., Buysse D.J. Brief behavioral treatment of insomnia // *Sleep Med. Clin.* 2019. Vol. 14. № 2. P. 235–243.
26. Boullin P., Ellwood C., Ellis J.G. Group vs. individual treatment for acute insomnia: a pilot study evaluating a ‘One-Shot’ treatment strategy // *Brain Sci.* 2016. Vol. 7. № 1. P. 1.

### Transient Insomnia As a Nosological Entity and Principles of Patient Management

Ye.D. Spektor, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.

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

Contact person: Yekaterina D. Spektor, Ekaterina.d.spektor@gmail.com

*Transient insomnia is a form of acute insomnia. It appears clinically important because of its high prevalence, negative influence on patients' quality of life, and probability of both relapse and transformation into the chronic form. The article considers the pathophysiology of this condition and the use of hypnotics and cognitive behavioral therapy for its treatment.*

**Key words:** sleep, acute insomnia, transient insomnia, hypnotics, cognitive behavioral therapy for insomnia

# ДОНОРМИЛ®

## При расстройствах сна

- » Оказывает снотворное и седативное действие.<sup>1</sup>
- » В клиническом исследовании не выявлено синдрома отмены.<sup>2</sup>
- » **Может применяться:**<sup>1,2</sup>
  - » При всех типах острой бессонницы (трудностях с засыпанием, частых ночных и ранних пробуждениях).
  - » У беременных женщин на протяжении всего периода беременности.



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®. РУ П №008683/01. 2. Я. И. Левин. // Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. Регулярные выпуски «РМЖ». 2006. №9. 704. Данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с 3 параллельными группами пациентов, проведенного для сравнения эффективности и переносимости доксиламина сукцината (15 мг), золлидема тартрата (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии. В исследовании приняли участие 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет. \* Возможное злоупотребление блокаторами H1 гистаминовых рецепторов первого поколения, включая доксиламин, может приводить к физической и психологической зависимости, о которой сообщалось на фоне преднамеренного приема более высоких доз препарата, чем рекомендованные. 123001, город Москва, Трёхпрудный переулок, 4 стр.1, +7 (495) 981 53 54, ООО «Дельта медикел» [medinfo.russia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.russia@swixxbiopharma.com)

**Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников. PM-RU-2021-8-1519**



<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Бессонница при COVID-19

М.В. Тардов, д.м.н.<sup>1,2</sup>, М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.<sup>3</sup>

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

Для цитирования: Тардов М.В., Полуэктов М.Г. Бессонница при COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 36–41.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-36-41

*Коронавирусная инфекция способна поражать все органы, в том числе нервную систему, вызывая очаговые повреждения и изменение психического статуса. Механизмы воздействия вирионов на нервную ткань многообразны: непосредственная инвазия и проникновение из кровотока через гематоэнцефалический барьер; влияние на нервную систему медиаторов воспаления и нейротоксинов, связанных с деятельностью вируса; аутоиммунное и ишемическое поражение периферических нервов и головного/спинного мозга. Важный элемент патогенеза расстройств центральной нервной системы – эмоциональные нарушения, возникающие не только у переболевших COVID-19, но и у тех, кого инфекция миновала. Расстройства эмоциональной сферы нередко сопровождаются инсомнией, характерной как для острой фазы, так и для постковидного синдрома. Различные варианты бессонницы сохраняются в течение недель и месяцев после острого периода заболевания. Влияние COVID-19 на сон особенно существенно у пожилых лиц, медицинского персонала, матерей, дети которых находятся на домашнем обучении. Для борьбы с инсомнией полезно соблюдать правила гигиены сна, когнитивно-поведенческую терапию, в некоторых случаях принимать препараты противотревожного спектра. Статья посвящена нарушениям сна, возникающим во время или после заболевания коронавирусной инфекцией. Представлены данные эпидемиологических исследований. Описаны особенности инсомнии у наиболее подверженных нарушениям сна категорий населения. Рассмотрены рекомендуемые на сегодняшний день методы борьбы с инсомнией (немедикаментозные и медикаментозные).*

**Ключевые слова:** сон, COVID-19, коронавирус, инсомния

Коронавирусная инфекция, распространяющаяся в мире в течение двух лет, способна за счет различных механизмов поражать все органы человека, в том числе нервную систему, вызывая органические локальные повреждения и изменение психического статуса. На сегодняшний день рассматриваются несколько механизмов повреждения нервной системы при этом заболевании: воздействие вирионов на нервную ткань вследствие непосредственной инвазии и при проникновении их из кровотока через гематоэнцефалический барьер; влияние на нервную систему медиаторов воспаления и нейротоксинов, связанных с деятельностью вируса; аутоиммунное и ишемическое поражение периферических нервов и головного/спинного мозга. Органическое повреждение головного мозга любого рода может быть сопряжено с нарушением тормозного и активирующего влияния и способно вызы-

вать системные реакции, в частности нарушение сна. Считается также, что при COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром сопровождается повреждением дыхательного центра, что может усугублять соннозависимые нарушения дыхания.

По-видимому, более важным фактором являются эмоциональные сдвиги, которые сопутствуют острому инфекционному процессу, протекающему иногда очень тяжело, и не только осложняют течение заболевания, но и приводят к расстройствам сна. Следует отметить, что психическое здоровье страдает не только у переболевших COVID-19, но и у тех, кого инфекция миновала. Воздействующим фактором при этом служит общая напряженная атмосфера времен пандемии, а также меры социальной изоляции и обусловленные карантином проблемы с работой. Особенно подвержены стрессу лица, деятельность которых непосредственно связана с заболевшими





людьми, – медики и социальные работники. Бессонница может развиваться в острой фазе заболевания или на поздних этапах и представляет собой важный компонент постковидного синдрома. Инсомния ассоциируется с проблемами засыпания и/или ранними или частыми в течение ночи пробуждениями с затрудненным повторным засыпанием. Не исключены и кошмарные сновидения, ухудшающие качество сна и делающие невозможным полноценный отдых.

В начале болезни расстройство сна преимущественно связано с психологическим дистрессом, обусловленным страхом перед тяжелым заболеванием, представляющим угрозу для здоровья и жизни. Ухудшение качества сна также может быть связано с обильными ноцицептивными ощущениями, вызванными инфекционным процессом: парестезиями в конечностях, жжением в груди, разнообразными болевыми феноменами. В этом случае выраженность нарушений сна коррелирует со степенью тяжести коронавирусного процесса. В результате страдает качество жизни, что в свою очередь ухудшает сон и формирует замкнутый круг, обеспечивающий пролонгирование страдания. Бессонница острой фазы способна регрессировать самостоятельно в ходе процесса реконвалесценции.

После перенесенного заболевания в 20% случаев формируется симптомокомплекс, включающий разнообразные проявления, такие как общая слабость, утомляемость, гипосмия, гипогевзия, мышечные, суставные и головные боли, снижение когнитивных функций, кишечные расстройства, эмоциональный дисбаланс и нарушение сна. Такое состояние определяют как постковидный синдром (U09.9, согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра). В этом случае инсомния также может быть связана с соматическими ощущениями, затрудняющими сон, и расстройствами тревожно-депрессивного спектра на фоне вирусного поражения нервной системы.

Нарушение сна в рамках постковидного синдрома нередко сохраняется в течение длительного периода времени. По данным французских исследователей, у пациентов через 110 дней после завершения острой фазы коронавирусной инфекции нарушение сна отмечалось в 30,8%. При этом в некоторых социальных группах ухудшение качества сна получило еще большее распространение. Так, частота бессонницы у матерей, которым пришлось совмещать удаленную работу с домашним обучением школьников, возросла вдвое – с 19,5 до 40% [1]. Инсомния в совокупности с постковидной астенией и депрессией привела часть пациентов к социальной дезадаптации вплоть до невозможности вернуться к привычному труду и иным занятиям. Аналогичные данные получены и в других исследованиях. Различные нарушения сна, отмечались у 34% [2], 38% [3], 40% [4] и даже 70% пациентов, переболевших COVID-19 [5].

В данном аспекте уместно провести аналогию с реконвалесцентами после тяжелого острого респираторного синдрома 2002–2003 гг., у которых, как

показал анализ данных, проведенный учеными Каледонского университета, расстройства сна сохранялись до двух лет [6].

В большинстве случаев острое диссомническое расстройство регрессирует в течение нескольких недель, но, к сожалению, не всегда. Особую тревогу вызывают случаи хронической инсомнии, то есть невозможность заснуть в течение 30 минут не менее трех раз в неделю в период, превышающий три месяца.

Крайне важно изучение влияния COVID-19 на сон у пожилых лиц. Это группа лиц, наиболее подверженных заболеванию и имеющих высокую вероятность тяжелого течения инфекции с повышенным риском летальных исходов. Сон у лиц старше 65 лет характеризуется рядом отличий: более позднее время засыпания, предпочтительный утренний сон, увеличение латентности ко сну, сокращение общей продолжительности сна, повышенная фрагментация сна, уменьшение доли медленноволнового сна и увеличение времени бодрствования в процессе сна. Нередки случаи инсомнии и нарушения дыхания во сне. Плохое качество сна отрицательно сказывается на работе всех органов и систем организма, в том числе снижает возможность иммунной защиты и повышает риск любых инфекционных заболеваний. Преморбидно нарушенный сон, на фоне которого развивается коронавирусный процесс, закономерно увеличивает вероятность тяжелого течения болезни. Такие явления, как карантин, самоизоляция, длительное пребывание в заперти, обусловленные пандемией, неблагоприятно сказываются как на психологическом состоянии, так и собственно на качестве сна [7].

Согласно данным итальянских медиков, нарушения сна зарегистрированы у 57% лиц в популяции во время самоизоляции, связанной с коронавирусной пандемией. Причем наиболее чувствительны к ситуации оказались молодые люди и женщины [8].

В контексте широкого распространения коронавируса в мире особый интерес представляет изучение сна у медицинского персонала, занятого в сфере ковидного стационара. Индонезийской группой исследователей показано, что во время очередной волны COVID-19 симптомы тревоги, депрессии и выгорания отмечались у 23–28% медиков. При этом инсомния в рамках депрессивного или тревожного состояния зафиксирована суммарно в 35% случаев [9]. В промежутке между двумя волнами COVID-19 изменение длительности сна и ухудшение его качества имели место у 16% из 1600 норвежских медсестер, принявших участие в исследовании [10].

Результаты одного из наиболее масштабных исследований представлены в журнале Lancet в мае 2021 г. [11]. Оксфордскими психиатрами проанализировано свыше 81 млн амбулаторных карт и 230 000 историй болезни ковид-реконвалесцентов на предмет определения частоты расстройств психического спектра после перенесенного COVID-19. Установлено, что среди переболевших новый диагноз инсомнии установлен у 2,53%.



Опубликован обзор литературы, подготовленный группой канадских ученых с целью оценки влияния COVID-19 на психическое здоровье переболевших [12]. Метаанализ включал данные 68 независимых исследований, в которых приняли участие несколько десятков тысяч человек. Авторам удалось показать, что в регионах, затронутых пандемией, существенно возросла распространенность депрессии, тревоги, бессонницы, посттравматического стрессового расстройства и психологического дистресса относительно общей популяции в нормальных условиях:

- распространенность депрессии среди населения, затронутого COVID-19, более чем в три раза (15,97%) превысила уровень в общей популяции (4,4%);
- тревожность среди ковид-реконвалесцентов оказалась в четыре раза выше (15,15%), чем у граждан до пандемии (3,6%);
- частота посттравматического стрессового расстройства составила 21,94% против 4% до пандемии;
- частота бессонницы достигла 23,87% среди переболевших против 9–15% до пандемии;
- психологический дистресс зарегистрирован у 13,29% среди населения, затронутого COVID-19, что также превышает уровень в общей популяции.

Такой высокий уровень распространенности авторы объясняют страхом, связанным с пандемией, мерами сдерживания и большим количеством заболевших и умерших, а также потерей рабочих мест, снижением заработной платы и неуверенностью в завтрашнем дне. При сравнении психического здоровья общей популяции и работников здравоохранения не выявлено существенных различий по всем показателям. Кроме того, не установлено значимых различий рассматриваемых параметров в зависимости от половой принадлежности.

Несколько отличаются данные метаанализа, в который вошли 12 статей, представленные группой бразильских исследователей [13]. Ущерб для психики вследствие работы в условиях первой волны COVID-19 в конце 2019 – начале 2020 г. для врачей (n = 927) оказался более значимым, чем для неврачебных категорий медицинского персонала (n = 1255). Речь идет о более высокой распространенности бессонницы (38,4 против 30,5%), тревоги (13,0 против 8,5%), депрессии (12,2 против 9,5%), соматизации (1,6 против 0,4%) и обсессивно-компульсивных симптомов (5,3 против 2,2%). Видимо, большая подверженность врачей психическим расстройствам обусловлена сочетанием общепопуляционного стресса, связанного с пандемией, и высокой степенью социальной и профессиональной ответственности.

Для борьбы с бессонницей, развившейся в результате коронавирусной инфекции, рекомендуется прежде всего проверить соответствие условий сна правилам гигиены сна. Этот комплекс рекомендаций достаточно широко известен и тем не менее отнюдь не всегда соблюдается. Смысл правил заключается

в создании комфортных условий для сна и выработке условного рефлекса на засыпание в результате формирования определенного ритуала перед отбоем. В комплекс включаются следующие меры:

1. В течение дня отдавать предпочтение естественному освещению, стабилизирующему работу внутренних часов.
2. Обеспечить затемнение спальни, проветривание помещения, матрас и подушка должны быть удобными.
3. Дозированные физические нагрузки в дневное время (не позже 20.00).
4. Ограничение физических и интеллектуальных занятий в течение двух часов перед отходом ко сну.
5. Соблюдение режима труда и отдыха с двумя выходными днями в неделю.
6. При возможности 10–15-минутная прогулка на свежем воздухе перед сном с последующей теплой ванной в течение 10–15 минут.
7. Вечерняя трапеза не позже чем за два-три часа до сна с включением углеводов с высоким содержанием клетчатки (улучшает сон). Последний прием кофе (колы и прочих стимулирующих напитков) – не позднее чем за 5–7 часов до сна.
8. Использовать постель только для сна (и секса), отказавшись от чтения, просмотра телепрограмм и телефонного общения после укладывания.
9. Отход ко сну в большинстве случаев в 22.00–23.00, продолжительность сна – не менее семи часов (собственный мелатонин (гормон, сигнализирующий о наступлении «внутренней ночи») начинает вырабатываться в 20.00–22.00 с достижением пика приблизительно через четыре часа).

Показано, что только соблюдения правил гигиены сна в качестве монотерапии недостаточно для восстановления нарушенного сна. Если названные условия соблюдены, но проблемы со сном продолжают, для коррекции инсомнии целесообразно применить специальные меры. Речь прежде всего идет о когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И), хорошо зарекомендовавшей себя в большом количестве клинических исследований [14]. Наиболее эффективны следующие разделы КПТ-И: контроль стимуляции, методика ограничений сна и релаксационные методики, особенно в сочетании с гигиеной сна.

Рабочая группа Европейской академии КПТ [15] по решению проблем со сном во время домашней изоляции рекомендует:

- соблюдать распорядок дня, в том числе стабильное время отхода ко сну и время утреннего подъема;
- выделить короткое время (15 минут) в течение дня для обдумывания и обсуждения с близкими стрессовой ситуации, чтобы минимизировать вероятность влияния стресса на качество засыпания и ночного сна;
- использовать постель только для сна (и сексуальной активности), что упрощается, если ложиться спать в период появления сонливости;
- не использовать в спальне смартфоны, планшеты и прочие современные средства связи;



- стараться точнее следовать естественному ритму сна (особенно актуально для сов и подростков);
- по возможности привести в соответствие период реального сна и ваш естественный циркадный ритм;
- делиться близкими в социальных сетях собственными тревогами и беспокойством, связанными с коронавирусной пандемией, а также позитивными сюжетами;
- обеспечить себе занятия хобби;
- ограничить время ознакомления с новостями о пандемии;
- постараться улучшить условия в спальне – степень комфорта, уровень затемнения и проветривания;
- регулярно выполнять физические упражнения (особенно полезно при солнечном освещении);
- организовать яркое освещение в доме в дневное время и приглушать свет вечером и ночью;
- помочь себе расслабиться перед сном с помощью приятной книги, любимого фильма или релаксационных техник;
- устраивать последнюю трапезу (не слишком обильную) в определенное время и не позднее чем за два часа предполагаемого отхода ко сну.

В рекомендациях рабочей группы Европейской академии КПТ также предусмотрены особые меры для женщин и детей в семьях:

- постараться организовать день так, чтобы женщины в семьях с маленькими детьми не были перегружены семейной и/или трудовой деятельностью;
- установить и строго соблюдать стабильное время отхода ко сну для себя и своего ребенка;
- организовать ежедневные приятные и успокаивающие занятия в течение 30 минут перед сном;
- избегать использования компьютерной техники после обеда или незадолго до отхода ко сну;
- не допускать использования детьми компьютерных приборов в постели;
- по возможности не допускать использования детьми постелей для иных видов деятельности помимо сна; в отсутствие такой возможности обеспечить четкую дифференциацию использования их кроватей днем и ночью (смена покрывал, подушек и т.д.);
- по возможности завтракать на свежем воздухе при солнечном свете;
- обеспечить для ребенка физические занятия, включая онлайн-программы для домашних занятий спортом;
- организовать комфортные условия в детской комнате для ночного сна (температура воздуха около 19 °С, хорошее затемнение);
- постараться убедить детей в пользе соблюдения режима дня для хорошего сна и уравнивания эмоций;
- успокаивать детей в случае тревожных ночных пробуждений;
- избегать сна в общей постели с ребенком (целесообразно приходить и успокаивать его при необходимости).

В этом же документе предусмотрены особые рекомендации для медицинского персонала и лиц с повышенной нагрузкой на работе, влияющей на качество и продолжительность сна:

- выделить время для общения с коллегами или членами семьи на тему своего стресса и переживаний по поводу текущей рабочей ситуации;
- занимать свободное время привычными и приятными делами;
- минимизировать время чтения новостей о ходе пандемии, которые не имеют прямого отношения к вашей собственной трудовой деятельности;
- проводить регулярные спортивные занятия в дневное время;
- обеспечить достаточную инсоляцию солнечным светом в дневное время или ярким светом в рабочей обстановке, а в ночное время – хорошее затемнение вашей спальни;
- организовать приятные расслабляющие мероприятия перед сном – чтение книги, йога и др.;
- установить прием пищи не позднее чем за два часа перед отходом ко сну;
- при появлении симптомов, связанных с недостаточным сном и чреватых ошибками, поставить в известность коллег и руководство и обеспечить себе короткий сон (около 30 минут);
- после работы предпочесть прогулку с работы пешком или на велосипеде, воспользоваться автобусом или такси, но не добираться до дома за рулем собственного автомобиля.

В связи с тем что КПТ-И является предпочтительной методикой при лечении инсомнии, сразу несколько коллективов ученых в 2020 г. инициировали рандомизированные контролируемые исследования, посвященные применению коротких программ (восемь недель) КПТ в онлайн-режиме для коррекции нарушений сна в условиях пандемии COVID-19 [16], а также в целях профилактики депрессивного и посттравматического стрессового расстройств у медиков, работающих в красной зоне [17].

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии 2017 г. [18] КПТ-И признана методом выбора для коррекции бессонницы. Второе место занимают бензодиазепиновые производные и небензодиазепиновые агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов в случае, если лечение КПТ-И невозможно либо неэффективно. Если препараты бензодиазепинового ряда не могут быть применены из-за потенциальных побочных эффектов, рекомендуется использовать антидепрессанты с седативным эффектом. Эти же положения представлены в рекомендациях рабочей группы Европейской академии КПТ по лечению расстройств сна в период пандемии. С учетом особенностей эмоционального статуса страдающих инсомнией во время пандемии противотревожные средства могут оказаться более перспективными для коррекции инсомнии, чем собственно снотворные препараты. Лекарственные средства из группы снотворных [19], а также ряд антидепрессантов с противотревожным эффектом и транквилизаторов при





COVID-19 могут быть небезопасны из-за возможного угнетения дыхательного центра, спровоцированного легочным дистресс-синдромом на фоне инфекционного процесса.

Вероятно, для больных коронавирусной инфекцией или пациентов с постковидным синдромом более актуальны в качестве препаратов, нормализующих сон, атипичные транквилизаторы, не вызывающие зависимости и привыкания. Одним из таких агентов является аминифенилмасляная кислота, на протяжении многих лет применяемая в России, Украине и Латвии как ноотропное и противотревожное средство.

Препарат аминифенилмасляной кислоты Ноофен® (АО «Олайнфарм») доступен в дозе 250 мг, что делает удобной титрацию дозы. При этом доза, рекомендованная для коррекции нарушений сна и тревоги, составляет 250–500 мг три раза в день курсом до двух месяцев.

Показано, что аминифенилмасляная кислота обладает транквилизирующими свойствами, стимулирует память и способность к обучению, повышает физическую трудоспособность, устраняет психоэмоциональную напряженность, тревогу, страх и улучшает сон. Препарат не влияет на холино- и адренорецепторы. Прием Ноофена не приводит к формированию привыкания и зависимости к активному веществу, развитию синдрома отмены. В ряде исследований продемонстрировано, что препарат Ноофен® улучшает качество сна, обеспечивает легкость засыпания и пробуждения как у взрослых, так и у детей, что не сопровождается утренней седацией [20, 21].



Коронавирусная инфекция стала настоящим мировым бедствием. Ее результаты в долгой перспективе для всего человечества пока трудно прогнозировать. Но скорее всего они будут крайне тяжелыми, если не катастрофичными в политическом, экономическом и многих других аспектах. Более конкретными и обозримыми представляются медицинские последствия COVID-19, включающие органические поражения легких, нервной системы и внутренних органов. Психические расстройства – важный аспект отдаленных проявлений пандемии, которые определяются как органическим поражением головного мозга, так (в большей степени) и стрессогенным воздействием собственно болезни и связанных с пандемией обстоятельств.

Одним из наиболее широко распространенных последствий пандемии является бессонница как среди переболевших, так и среди тех, кто избежал заражения. Особую актуальность проблема приобретает у таких групп населения, как медики, пожилые люди, матери, чьи дети находятся на домашнем обучении. Среди мер, направленных на борьбу с инсомнией, ведущее место занимают соблюдение правил гигиены сна и когнитивно-поведенческая терапия. Для повышения эффективности борьбы с инфекцией очень важно нормализовать сон, ведь, как установлено, продолжительность ночного сна непосредственно влияет на подверженность другим вирусным инфекциям и эффективность вакцинации [22]. \*

Публикация поддержана  
АО «Олайнфарм» (Латвия).

## Литература

1. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 // *J. Infect.* 2020. Vol. 81. № 6. P. e4–e6.
2. Fernández-de-Las-Peñas C., Gómez-Mayordomo V., de-la-Llave-Rincón A.I. et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: a multicenter study // *J. Infect.* 2021. Vol. 83. № 4. P. 496–522.
3. Voitsidis P., Gliatas I., Bairachtari V. et al. Insomnia during the COVID-19 pandemic in a Greek population // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 289. ID 113076.
4. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 89. P. 594–600.
5. Pinto J., van Zeller M., Amorim P. et al. Sleep quality in times of COVID-19 pandemic // *Sleep Med.* 2020. Vol. 74. P. 81–85.
6. Rooney S., Webster A., Paul L. Systematic review of changes and recovery in physical function and fitness after severe acute respiratory syndrome-related coronavirus infection: implications for COVID-19 rehabilitation // *Phys. Ther.* 2020. Vol. 100. № 10. P. 1717–1729.
7. Pires G.N., Ishikura I.A., Xavier S.D. et al. Sleep in older adults and its possible relations with COVID-19 // *Front. Aging. Neurosci.* 2021. Vol. 13. ID 647875.
8. Casagrande M., Favieri F., Tambelli R. et al. The enemy who sealed the world: effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population // *Sleep Med.* 2020. Vol. 75. P. 12–20.
9. Sunjaya D.K., Herawati D.M.D., Siregar A.Y.M. Depressive, anxiety, and burnout symptoms on health care personnel at a month after COVID-19 outbreak in Indonesia // *BMC Public Health.* 2021. Vol. 21. № 1. P. 227.
10. Waage S., Pallesen S., Vedaa Ø. et al. Sleep patterns among Norwegian nurses between the first and second wave of the COVID-19 pandemic // *BMC Nurs.* 2021. Vol. 20. № 1. P. 105.



11. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8. № 5. P. 416–427.
12. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K. et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Res*. 2021. Vol. 295. ID 113599.
13. Da Silva F.C.T., Neto M.L.R. Psychiatric symptomatology associated with depression, anxiety, distress, and insomnia in health professionals working in patients affected by COVID-19: a systematic review with meta-analysis // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021. Vol. 104. ID 110057.
14. Edinger J.D., Arnelt J.T., Bertisch S.M. et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment // *J. Clin. Sleep Med*. 2021. Vol. 17. № 2. P. 263–298.
15. Altena E., Baglioni C., Espie C.A. et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy // *J. Sleep Res*. 2020. Vol. 29. № 4. P. e13052.
16. Elder G.J., Alfonso-Miller P., Atkinson W.C.M. et al. Testing an early online intervention for the treatment of disturbed sleep during the COVID-19 pandemic (Sleep COVID-19): structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2020. Vol. 21. № 1. P. 704.
17. Weiner L., Berna F., Nourry N. et al. Efficacy of an online cognitive behavioral therapy program developed for healthcare workers during the COVID-19 pandemic: the REduction of STress (REST) study protocol for a randomized controlled trial // *Trials*. 2020. Vol. 21. № 1. P. 870.
18. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // *J. Sleep Res*. 2017. Vol. 26. № 6. P. 675–700.
19. Мадаева И.М., Шевырталова О.Н., Мадаев В.В. Применение доксиламина при инсомнии у пациентов с артериальной гипертензией // *Consilium Medicum*. 2009. Т. 11. № 9. С. 69–72.
20. Воробьева О.В., Русая В.В. Эффективность и безопасность препарата ноофен в терапии синдрома хронической усталости у больных с цереброваскулярной недостаточностью // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 11. С. 31–36.
21. Шипилова Е.М., Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Профилактическая терапия головной боли напряжения у детей и подростков // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 7. С. 36–42.
22. Полуэктов М.Г. Сон и иммунитет // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 9–2. С. 6–12.

## Insomnia in COVID-19

M.V. Tardov, PhD<sup>1,2</sup>, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*Coronavirus infection can affect all organs of the human body, including the nervous system, causing focal damage and a change in mental status. The mechanisms of virions action on the nervous tissue are diverse: direct invasion and penetration from the bloodstream through the blood-brain barrier; influence of inflammatory mediators and neurotoxins associated with the activity of the virus on the nervous system; autoimmune and ischemic damage to peripheral nerves, brain and spinal cord. One of the important pathogenesis elements of CNS disorders is emotional disturbance that arise not only in those who have recovered from COVID-19, but also in those who have passed the infection. Emotional disorders are often accompanied by insomnia, which is typical for both the acute phase and the postcovid syndrome. Various types of insomnia persist for weeks and months after the acute period of the disease. The impact of COVID-19 on sleep is especially significant in the elderly, medical personnel, and homeschooled mothers. Insomnia treatment includes: following the rules of sleep hygiene, cognitive-behavioral therapy, and in some cases anti-anxiety spectrum drugs. This review article focuses on sleep disorders that occur during or after coronavirus infection. Are presented the data of epidemiological studies carried out in different countries. The features of insomnia in the most susceptible to sleep disorders population categories are described. Are discussed currently recommended methods of combating insomnia (non-drug and medication).*

**Key words:** sleep, COVID-19, coronavirus, insomnia



# Определение фенотипа синдрома обструктивного апноэ во сне как основа выбора тактики лечения лиц трудоспособного возраста

Н.В. Белозерова<sup>1,2</sup>, С.Г. Горохова<sup>1</sup>, М.С. Буниатян<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Наталья Валерьевна Белозерова, Natalex1707@yandex.ru

Для цитирования: Белозерова Н.В., Горохова С.Г., Буниатян М.С. Определение фенотипа синдрома обструктивного апноэ во сне как основа выбора тактики лечения лиц трудоспособного возраста // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 42–47.  
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-42-47

*Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) – широко распространенная патология как в общей популяции населения разных стран мира, так и среди лиц трудоспособного возраста. У лиц, профессиональная деятельность которых связана с производством, транспортом, дневная сонливость, обусловленная СОАС, может стать важным фактором производственных ошибок, несчастных случаев, травм. Необходимо лечение, позволяющее достигать полной коррекции/нормализации дыхательного потока во время сна, улучшения качества ночного сна и снижения дневной сонливости. В статье рассматриваются клинические фенотипы СОАС, с учетом которых можно прогнозировать ответ на общие и специфические методы лечения. На основании литературных и собственных данных анализируется значение различных фенотипов: анатомического и неанатомического; с позиции сердечно-сосудистого риска; с артериальной гипертонией и ожирением; с низким или высоким порогом пробуждения; с респираторными фенотипами СОАС, идентифицируемыми по параметрам полисомнографии; по признаку дневной сонливости. Фенотипирование на основании клинических и респираторных признаков представляет собой новый подход к персонализации терапии СОАС, повышающий ее эффективность.*

**Ключевые слова:** нарушения сна, синдром обструктивного апноэ во сне, фенотип, эндотип, сердечно-сосудистый риск, дневная сонливость, ожирение, производственные ошибки, полисомнография, СИПАП-терапия

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) широко распространен среди населения разных стран мира. В одном из первых эпидемиологических исследований было показано, что им страдают 3–7% взрослых мужчин и 2–5% взрослых женщин в общей популяции [1]. Впоследствии были получены более высокие показатели распро-

страненности СОАС. В европейских странах она составляет 9–38%, если за критерий принимают значение индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ)  $\geq 5$  эпизодов/ч, и 6–17% при точке отсечения  $\geq 15$  эпизодов/ч [2]. Не исключены и более высокие цифры, если иметь в виду расширение применения методов диагностики СОАС.





Клиническое значение СОАС приобретает, если при наличии дыхательных расстройств во время сна (ИАГ  $\geq 5$  эпизодов/ч) присутствуют симптомы во время бодрствования, такие как чрезмерная дневная сонливость, снижение концентрации внимания, сосредоточенности. У лиц, профессиональная деятельность которых связана с производством, транспортом, СОАС и дневная сонливость представляют собой важный фактор производственных ошибок, несчастных случаев, травм [3–6]. Вместе с этим СОАС ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска, нарушением сердечного ритма [7, 8]. Исходя из этого, странами Европейского союза введены правила, ограничивающие допуск работников с СОАС к управлению автомобилем, пока не будет обеспечено эффективное лечение [6, 9]. Эти правила обычно включают объективизацию СОАС, по данным полисомнографии, и уровня сонливости, который в клинической практике обычно оценивают по Эпвортской шкале сонливости [6]. В связи с этим лечение должно быть эффективным, направленным на достижение полной коррекции/нормализации дыхательного потока во время сна, улучшение качества ночного сна и снижение дневной сонливости. Это позволит снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, производственных ошибок, несчастных случаев, травм.

Основная стратегия лечения СОАС направлена на устранение дыхательных нарушений за счет создания постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна (СИПАП-терапия). СИПАП-терапия используется у большинства пациентов с СОАС, особенно при умеренной и тяжелой степени заболевания. Однако она не всегда приемлема и эффективна. Наряду с ней предлагаются другие способы коррекции СОАС. Перечень применяемых методов постоянно расширяется, в связи с чем возникает вопрос о персонализированном подходе, выборе метода, наиболее рационального с точки зрения клинической эффективности.

Объективный анализ комплекса признаков СОАС выявляет их разнообразие, преобладание тех или иных патофизиологических механизмов у конкретного пациента. Современное понимание факта гетерогенности синдрома предполагает определение эндотипа и фенотипа СОАС.

Эндотип представляет собой вариант болезни, определяемый характерным генотипом, особым патогенетическим или патофизиологическим механизмом [10]. Хотя имеются сведения о генетической предрасположенности к развитию СОАС [11, 12], в клинической практике генетические данные и биомаркеры фактически не используются, поскольку пока остаются в зоне неопределенности для принятия врачебных решений. Выделение эндотипов СОАС преимущественно основано на данных обследования, описывающих черепно-лицевую морфологию, мышечный тонус верхних дыхательных путей, стабильность дыхательного контроля, сон и ряд дру-

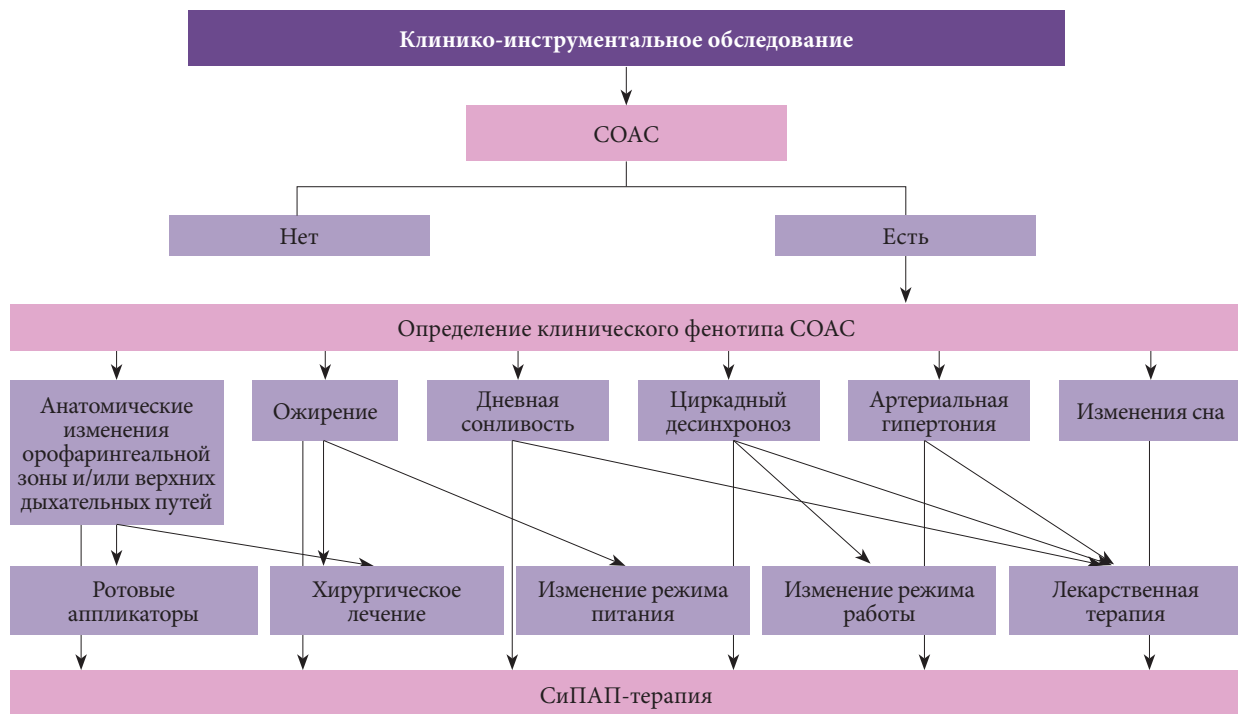
гих признаков, оцениваемых инвазивными или неинвазивными методами [13]. Так, выделяют эндотипы по показателям пассивного критического давления закрытия верхних дыхательных путей (Pcrit), порога пробуждений (arousal threshold), контроля дыхания (loop gain) [10, 13].

В отличие от эндотипа фенотип представляет собой вариант болезни, отражающий результат взаимодействия между генотипом человека и окружающей средой в отсутствие влияния на какой-либо патогенетический механизм. Это проявляется одним или несколькими клинически значимыми признаками, отличающими одну группу пациентов от другой [14, 15]. Считается, что конкретный фенотип может включать несколько эндотипов [15]. Определив эндо- и фенотип, можно прицельно отобрать именно те методы лечения, которые будут наиболее целесообразны для пациента [14, 16].

Процесс фенотипирования подразумевает анализ устойчивых на протяжении определенного времени клинических и физиологических показателей, на основании которых можно прогнозировать ответ на общие и специфические методы лечения, определяющие благоприятные исходы. Поэтому оценка признаков фенотипов обычно требует продолжительных групповых наблюдений.

Для выделения клинических фенотипов используют различные математические подходы: от t-теста Стьюдента до сложных методик классификации и кластеризации. Важно получить достоверную информацию о сходстве и различии групп пациентов, применимую для отработки гипотезы о наилучшем лечении. Наиболее подходящим является анализ структуры данных методами кластеризации (K-средних, иерархическая, нейросети и др.), в результате чего могут быть выделены группы, внутренне однородные по сочетаниям признаков [17–19], например по симптомам, демографическим и полисомнографическим данным, наличию сопутствующих заболеваний. Таким образом, можно выделить фенотипы, для которых применена определенная стратегия лечения (рисунок). Насколько верно выделение актуальных фенотипов, показывает оценка эффективности дифференцированного применения различных стратегий лечения в фенотипических когортах пациентов. Причем в данном аспекте первостепенное значение имеет именно стратегия, а не метод, поскольку стратегия подразумевает не только лечение с использованием определенного медикаментозного или немедикаментозного метода, но и возможность их сочетания, последовательность применения и другие важные стороны процесса ведения пациента [20].

Ярким примером фенотипирования СОАС служит выделение анатомического и неанатомического фенотипа на основании эндотипа строения лица и верхних дыхательных путей. У пациентов с СОАС часто выявляются изменения верхних дыхательных путей. В то же время при таких изменениях этот синдром возникает не всегда, а СОАС может иметь другие



Концептуальная схема определения тактики лечения СОАС на основании клинического фенотипа

причины. Заключение об анатомическом фенотипе имеет исключительное значение при определении показаний к хирургическому вмешательству, направленному на увеличение просвета глотки и укрепление стенок верхних дыхательных путей, а также к применению ротовых аппликаторов [21].

В основе неанатомической классификации фенотипов лежат клинические и респираторные признаки, такие как стойкая чрезмерная дневная сонливость, фрагментация сна, тяжесть СОАС [14].

В аспекте разнообразия фенотипов возникает вопрос об их распространенности в разных популяционных группах. Определенных данных о том, как часто встречаются анатомические или иные фенотипы СОАС, не получено.

Анализ собственных результатов исследования с участием пациентов, работающих на железнодорожном транспорте ( $n = 204$ , средний возраст –  $45,2 \pm 9,0$  года), говорит о представленности разных фенотипов СОАС. Прежде всего это лица с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. В когорте железнодорожников выявляются 40% пациентов с СОАС и АГ и 50% – с СОАС и ожирением. Возникновению указанной патологии способствует комплекс факторов рабочей среды, в том числе непосредственное воздействие на сердце и сосуды, стресс, графики работы с ночными сменами, нарушение режима питания, гиподинамия.

Тот факт, что ожирение ассоциируется с СОАС, подтверждено результатами ряда эпидемиологических и клинических исследований связи высокого индекса массы тела (ИМТ) и СОАС. Показано, что чрезмерная масса тела увеличивает риск развития умерен-

ного и тяжелого нарушения дыхания во сне [22, 23], что в свою очередь приводит к возрастанию риска сердечно-сосудистой смерти в 5,2 раза [7]. Кроме того, имеются весомые доказательства уменьшения тяжести СОАС при снижении ИМТ [24]. Однако ожирение как компонент фенотипа СОАС следует оценивать с точки зрения выбора тактики ведения пациентов, поскольку генез нарушений дыхания во сне разноплановый. Имеет значение как центральное ожирение, приводящее к повышению внутрибрюшного давления и соответственно уменьшению объема легких в конце выдоха, так и отложение жира в области шеи, рото- и носоглотки, в зоне языка, верхнего неба, верхних дыхательных путей [13]. Поэтому установление фенотипа СОАС с ожирением нацеливает на детализацию распределения жировой ткани для определения перспективных методов коррекции избыточных жировых отложений. В этом плане показательны результаты применения бариатрических операций в случаях низкой эффективности нехирургического лечения морбидного ожирения. В ряде исследований продемонстрирована возможность достаточно стойкого снижения степени тяжести СОАС либо его полного устранения [24, 25].

Ожирение, сахарный диабет и нарушение ритма сердца распределяются в один кластер, что свидетельствует об их взаимосвязи. Объединение ожирения и диабета вполне понятно. Но почему в этом же кластере оказалось нарушение ритма сердца? Учитывая, что среди обследованных большую часть составили работники, осуществляющие операторскую деятельность, в частности работники локомотивных бригад (машинисты), к пониманию данного фенотипа следу-



ет подходить с позиции мониторинга безопасности движения, снижения сердечно-сосудистого риска при вождении транспорта.

Еще один аспект фенотипирования СОАС – оценка с позиции сердечно-сосудистого риска. Изучение гетерогенности СОАС с включением в кластерный анализ нереспираторных признаков позволило выявить несколько фенотипов, отличающихся признаком наличия сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания или его риска: СОАС и АГ, СОАС и высокий коронарный риск, СОАС и ишемическая болезнь сердца (ИБС), СОАС и нарушение ритма сердца [15, 17–19]. При обсуждении этих фактов А. Zinchuk и Н. Yaggi [26] обратили внимание, что участие пациентов с такими фенотипами в клинических исследованиях может значимо влиять на результаты и выводы. В исследовании RICCADSA (применение СиПАП-терапии у больных с ИБС и СОАС) [27] первоначально не наблюдалось эффекта в отношении долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, возможно из-за включения когорты с тяжелым СОАС без выраженной сонливости.

Сложности ведения пациентов с фенотипом СОАС с сердечно-сосудистыми заболеваниями состоят в назначении рациональной лекарственной терапии. Широкий спектр препаратов, рекомендованных для лечения артериальной гипертензии и ИБС, существенно сузится, если из него исключить те, которые оказывают отрицательное побочное действие на бронхиальную проходимость, сон (например, бета-блокаторы), а также на профессионально значимые функции (например, диуретики, препараты центрального действия, некоторые ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и бета-блокаторы, ивабрадин) [28]. Поэтому выявление СОАС у пациентов с указанными состояниями означает пересмотр назначений лекарственных препаратов, равно как при их обнаружении при ранее диагностированном СОАС.

Наряду с описанными при иерархической кластеризации нереспираторными признаками в изученной когорте пациентов был выделен фенотип СОАС у лиц, выполняющих операторскую работу. Это заставляет задуматься о роли профессиональных факторов при СОАС. В данном случае ассоциация СОАС и профессии оператора может быть объяснена графиками работы с ночными сменами у всех пациентов изучаемой группы. Ночная работа – важнейший фактор риска циркадного десинхроноза и нарушений сна. В современном обществе около 25% людей работает по сменному графику. Такая работа приводит к нарушению ритма сна и бодрствования. Как следствие – сонливость во время ночных смен, сокращение продолжительности и снижение качества дневного сна после ночной смены. В значительной степени недосыпание приводит к ухудшению когнитивных функций из-за увеличения сонливости и нестабильности нейрорегуляторных функций в состоянии бодрствования. Страдает познавательная функция, которая включает психомоторную и когнитивную составля-

ющие, скорость реакций, бдительность и внимание, рабочую память [29].

Менее изучены респираторные фенотипы СОАС, идентифицируемые по параметрам полисомнографии. В нашей работе они образовали кластеры:

- 1) эффективность сна 1, 2, 3, общее время сна (total sleep time), фаза быстрого сна (REM-sleep);
- 2) время бодрствования во время сна (WASO), количество пробуждений (awakening);
- 3) индекс активаций (arousals), индекс апноэ/гипноэ (АНИ);
- 4) латентность сна (sleep latency).

Интерпретация параметров в первом кластере требует обращения к исследованию Sleep Heart Health Study (SHHS), в котором изучали общие и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СОАС среднего и пожилого возраста. Установлено, что показатели total sleep time 90% и total sleep time 80% с сатурацией кислорода менее 90 и 80% соответственно, REM-sleep АНИ ассоциируются с увеличением сердечно-сосудистого риска у этой категории пациентов [30, 31]. Соответственно не только ИАГ, но и эти параметры должны внимательно контролироваться.

Фенотипы с низким или высоким порогом пробуждения также рассматриваются с позиции выбора тактики лечения. Пациентам с низким порогом могут назначаться лекарственные препараты для улучшения качества сна и приверженности СиПАП-терапии. Показано, что порог пробуждения (arousal threshold) повышается на 19 и 32% при приеме зопиклона и тразодона без существенного изменения ИАГ [32, 33]. Обсуждаются особенности использования режимов СиПАП в зависимости от этих фенотипов.

Применительно к проблеме СОАС у работающих на транспорте стоит знать о встречаемости фенотипов, выделенных по признаку сонливости: с дневной сонливостью и без нее [34]. Установлено, что, с одной стороны, дневная сонливость служит значимым независимым предиктором фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, с другой – с ней связаны производственные ошибки, происшествия [3, 4, 18, 35]. Однако следует обратить внимание на правильный выбор метода оценки дневной сонливости. Обычно распознавание дневной сонливости проводят с помощью опросников (Эпвортская шкала сонливости, Стэнфордская шкала сонливости, Каролинская шкала сонливости) и реже используют более трудоемкие методы: множественный тест латентности сна, тест поддержания бодрствования (в основном в экспериментальных исследованиях), психомоторные тесты, актиграфию [36, 37]. Как показывают собственные данные, в профессиональной среде эти опросники не дают должной информации, поскольку работники, чья деятельность связана с безопасностью движения, зачастую либо отказываются отвечать на вопросы, либо дают ложные ответы из-за страха потерять работу. Так, 49% пациентов, которым было предложено пройти Эпвортский опросник дневной сонливости в нашем исследовании, отказались отвечать на вопросы. При этом из 104 опро-





шенных признаки избыточной дневной сонливости выявлены у 40%. Впоследствии, при проведении углубленной диагностики СОАС, взаимосвязи результатов опросников и тяжести дыхательных нарушений во время сна не обнаружено.

В данном аспекте интерес представляют объективные характеристики фенотипа СОАС с дневной сонливостью. В работе S. Garbarino и соавт. определено, что предикторами СОАС с выраженной дневной сонливостью служат мужской пол, более молодой возраст, высокий ИМТ (ожирение) [38]. В этой группе выявляются ночная гипоксемия и изменения архитектуры сна, включая фрагментацию сна, в то время

как в группе СОАС без дневной сонливости данные изменения выражены значительно меньше. Недостаточная информативность указанных признаков требует дальнейшего изучения.

Таким образом, фенотипирование на основании клинических и респираторных признаков представляет собой новый подход к персонализации терапии СОАС. Его применение позволяет сделать обоснованный выбор методов, применяемых наряду с СИПАП, и добиться успешного лечения, сосредоточить внимание на параметрах, ассоциируемых с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. \*

## Литература

1. Punjabi N.M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea // Proc. Am. Thorac. Soc. 2008. Vol. 5. № 2. P. 136–143.
2. Lee J.J., Sundar K.M. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome // Lung. 2021. Vol. 199. № 2. P. 87–101.
3. Benjamin O.A. Fundamental principles of occupational health and safety. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: International labour office, 2008. P. 221.
4. Буниатян М.С., Белозерова Н.В., Атьков О.Ю. Особенности обструктивного апноэ сна в свете инвалидизации и профнепригодности работников железнодорожного транспорта // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 4. С. 10–14.
5. Wilcox C., Yang J., Filler R. et al. Sleep apnea screening for commercial drivers: a retrospective comparison of the 2016 FMCSA MRB Recommendations and the 2006 Joint Task Force Consensus Guidelines // J. Occup. Environ. Med. 2020. Vol. 62. № 8. P. 442–448.
6. Bonsignore M.R., Randerath W., Schiza S. et al. European Respiratory Society statement on sleep apnoea, sleepiness and driving risk // Eur. Respir. J. 2021. Vol. 57. № 2. ID 2001272.
7. 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.
8. Агальцов М.В., Дранкина О.М. Связь обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистых заболеваний с позиций доказательной медицины. Часть 2 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19. № 3. С. 227–231.
9. Rodenstein D. Driving in Europe: the need of a common policy for drivers with obstructive sleep apnoea syndrome // J. Sleep Res. 2008. Vol. 17. № 3. P. 281–284.
10. Malhotra A., Mesarwi O., Pepin J.L., Owens R.L. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea // Curr. Opin. Pulm. Med. 2020. Vol. 26. № 6. P. 609–614.
11. Palmer L.J., Buxbaum S.G., Larkin E. et al. A whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity // Am. J. Hum. Genet. 2003. Vol. 72. № 2. P. 340–350.
12. Veatch O.J., Bauer C.R., Keenan B.T. et al. Characterization of genetic and phenotypic heterogeneity of obstructive sleep apnea using electronic health records // BMC. Med. Genomics. 2020. Vol. 13. № 1. P. 105–119.
13. Subramani Y., Singh M., Wong J. et al. Understanding phenotypes of obstructive sleep apnea: applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine // Anesth. Analg. 2017. Vol. 124. № 1. P. 179–191.
14. Eckert D.J. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – new pathways for targeted therapy // Sleep Med. Rev. 2018. Vol. 37. P. 45–59.
15. Zinchuk A.V., Gentry M.J., Concato J., Yaggi H.K. Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches // Sleep Med. Rev. 2017. Vol. 35. P. 113–123.
16. Gagnadoux F., Le Vaillant M., Paris A. et al. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes // Chest. 2016. Vol. 149. № 1. P. 288–290.
17. Labarca G., Dreyse J., Salas C. et al. A validation study of four different cluster analyses of OSA and the incidence of cardiovascular mortality in a Hispanic population // Chest. 2020. Vol. 157. № 2. P. 403–420.
18. Testelmans D., Spruijt M.A., Vrijsen B. et al. Comorbidity clusters in patients with moderate-to-severe OSA // Sleep Breath. 2021.
19. Vavougiou G.D., George D.G., Pastaka C. et al. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: combining categorical principal component analysis with cluster analysis // J. Sleep Res. 2016. Vol. 25. № 1. P. 31–38.
20. Randerath W., Bassetti C.L., Bonsignore M.R. et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J. 2018. Vol. 52. № 3. P. 1702616.
21. Marklund M., Braem M.J.A., Verbraecken J. Update on oral appliance therapy // Eur. Respir. Rev. 2019. Vol. 28. № 153. P. 190083.



22. Бузунов Р.В., Ерошина В.А. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа // Терапевтический архив. 2004. Т. 76. № 3. С. 59–62.
23. Leppänen T., Kulkas A., Mervaala E., Töyräs J. Increase in body mass index decreases duration of apneas and hypopneas in obstructive sleep apnea // J. Respir. Care. 2019. Vol. 64. № 1. P. 77–84.
24. Белозерова Н.В., Буниatian М.С., Рогова Л.А. и др. Влияние значимого снижения индекса массы тела на тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением после бариатрической операции // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10. № 3. С. 38–45.
25. Wiggins T., Guidozzi N., Welbourn R. et al. Association of bariatric surgery with all-cause mortality and incidence of obesity-related disease at a population level: a systematic review and meta-analysis // PLoS Med. 2020. Vol. 17. № 7. P. e1003206.
26. Zinchuk A., Yaggi H.K. Phenotypic subtypes of OSA: a challenge and opportunity for precision medicine // Chest. 2020. Vol. 157. № 2. P. 403–420.
27. Peker Y., Glantz H., Eulenburg C. et al. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea: the RICCADSA randomized controlled trial // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016. Vol. 194. № 5. P. 613–620.
28. Профессиональная клиническая фармакология / под ред. А.З. Цфасмана. М.: Эксмо, 2014. С. 320.
29. Профессиональная биоритмология / под ред. О.Ю. Атькова, А.З. Цфасмана М.: Эксмо, 2018. С. 192.
30. Aurora R.N., Crainiceanu C., Gottlieb D.J. et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and cardiovascular disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 197. № 5. P. 653–660.
31. Azarbarzin A., Sands S.A., Stone K.L. et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the osteoporotic fractures in men study and the sleep heart health study // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40. № 14. P. 1149–1157.
32. Carter S.G., Berger M.S., Carberry J.C. et al. Zopiclone increases the arousal threshold without impairing genioglossus activity in obstructive sleep apnea // Sleep. 2016. Vol. 39. № 4. P. 757–766.
33. Eckert D.J., Malhotra A., Wellman A., White D.P. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold // Sleep. 2014. Vol. 37. № 4. P. 811–819.
34. Saaresranta T., Hedner J., Bonsignore M.R. et al. Clinical phenotypes and comorbidity in European sleep apnoea patients // PLoS One. 2016. Vol. 11. № 10. P. e0163439.
35. Reis C., Staats R., Pellegrino P. et al. The prevalence of excessive sleepiness is higher in shift workers than in patients with obstructive sleep apnea // Sleep Res. 2020. Vol. 29. № 4. P. e13073.
36. Бабкина О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Диагностика дневной сонливости // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 19. С. 80–85.
37. McNicholas W.T. Sleepiness behind the wheel and the implementation of European Driving Regulations // Sleep Med. Clin. 2021. Vol. 16. № 3. P. 533–543.
38. Garbarino S., Scoditti E., Lanteri P. et al. Obstructive sleep apnea with or without excessive daytime sleepiness: clinical and experimental data-driven phenotyping // Front. Neurol. 2018. Vol. 9. P. 29997573.

## Determination of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Phenotype As the Basis for Choosing Treatment Tactics in People of Working Age

N.V. Belozerova<sup>1,2</sup>, S.G. Gorokhova<sup>1</sup>, M.S. Buniatian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital 'RZD-Medicine'

Contact person: Natalya V. Belozerova, Natalex1707@yandex.ru

*Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a widespread pathology both in the general population of different countries and in people of working age. In persons working in a number of production facilities, transportation, daytime sleepiness arising from OSAS can become an important factor in production errors, accidents, injuries. Accordingly, effective treatment is important to achieve a complete correction/normalization of the respiratory flow during sleep, an improvement in the quality of night sleep and a decrease in daytime sleepiness. The aim of this study: to consider the clinical phenotypes of OSAS, based on which a predictable expected response to general and specific treatment methods can be expected. On the basis of published and own data the significance of various phenotypes is analyzed: anatomical and non-anatomical; from the standpoint of cardiovascular risk; with arterial hypertension (AH) and obesity; with a low or high arousal threshold; with respiratory OSAS phenotypes identified by polysomnography parameters; on the basis of daytime sleepiness. It has been demonstrated that phenotyping based on clinical and respiratory signs represents a new approach to personalizing OSAS therapy that determines favorable disease outcomes.*

**Key words:** sleep disorders, obstructive sleep apnea syndrome, phenotype, endotype, cardiovascular risk, daytime sleepiness, obesity, production errors, polysomnography, CPAP therapy



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> МКЦИБ  
«Вороновское»  
(обособленное  
подразделение  
Городской  
клинической  
больницы № 68  
им. В.П. Демикова)

# Субъективная и объективная оценка показателей равновесия у пожилых людей с хронической инсомнией

С.Л. Центерадзе<sup>1</sup>, С.А. Василевский<sup>2</sup>, Л.М. Антоненко, д.м.н., проф.<sup>1</sup>,  
Д.В. Фишкин, к.м.н.<sup>1</sup>, М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.<sup>1</sup>

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

Для цитирования: Центерадзе С.Л., Василевский С.А., Антоненко Л.М. и др. Субъективная и объективная оценка показателей равновесия у пожилых людей с хронической инсомнией // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 48–52.  
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-48-52

*Нарушения равновесия в пожилом и старческом возрасте представляют собой важную проблему неврологии и геронтологии. В экспериментальных работах помимо известных причин постуральной неустойчивости продемонстрировано отрицательное влияние сокращения времени сна на показатели равновесия у людей. Целью нашего исследования стало изучение влияния хронической инсомнии на показатели равновесия у пожилых лиц. В результате анализа получено статистически значимое влияние фактора нарушения сна в пробе с закрытыми глазами на длину и площадь статокинезиограммы, скорость перемещения центра давления. Влияние формы инсомнии на показатели равновесия по шкале Тинетти отмечалось у больных с пресомническими ( $23,8 \pm 3,6$  против  $21,3 \pm 4,6$  балла;  $p = 0,006$ ), интрасомническими ( $24,0 \pm 3,1$  против  $22,2 \pm 4,7$  балла;  $p = 0,02$ ) нарушениями, а также у больных с несколькими видами нарушений сна одновременно ( $23,7 \pm 3,6$  против  $21,6 \pm 4,8$  балла;  $p = 0,02$ ). Кроме того, установлены корреляционные связи уровня тревоги с длиной статокинезиограммы и скоростью перемещения центра давления. Полученные данные подтверждают отрицательное влияние нарушения сна при хронической инсомнии на равновесие у пожилых людей.*

**Ключевые слова:** сон, нарушения сна, хроническая инсомния, равновесие, постурография, стабилометрия

## Введение

Нарушение равновесия – неспособность к управлению положением тела в пространстве клинически проявляется неустойчивой походкой, неожиданными падениями, покачиванием и нарушением координации движения.

Причиной расстройства равновесия в большинстве случаев служит нарушение согласованной деятельности различных сенсорных систем – вестибулярной, зрительной, проприоцептивной. Кроме того, важной, а иногда и доминирующей причиной возникновения постуральной неустойчивости яв-

ляется дисфункция центральных структур, участвующих в поддержании равновесия тела, главным образом ядер мозжечка.

Самыми частыми последствиями нарушения равновесия в пожилом и старческом возрасте считаются несчастные случаи на производстве и бытовые травмы в связи с падениями. Падения могут приводить к серьезным последствиям, включая травмы различной степени тяжести и переломы костей, хроническому болевому синдрому, нарушению функциональной активности, потере уверенности в повседневной деятельности, независимости и даже смерти [1].





Факторами, повышающими риск падений, признаны ожирение, патология вестибулярного аппарата и центральных механизмов обеспечения равновесия, снижение когнитивных функций, нарушение походки и замедление реакции, а также употребление алкоголя и прием ряда лекарственных средств [2]. Малоизученным остается вопрос влияния нарушений сна и дневной сонливости на показатели равновесия. Существуют лишь экспериментальные данные, подтверждающие влияние депривации сна на постуральные функции молодых испытуемых.

В исследовании Т. Nakano и соавт. (2001) оценивали влияние 19-часовой депривации сна на постуральные колебания, бдительность и ректальную температуру у здоровых молодых людей. Анализ данных показал, что бдительность снижалась ночью и оставалась низкой до утра. У шести из восьми испытуемых постуральные функции значительно ухудшились после депривации сна, однако максимальная неустойчивость было выражена под утро во время самой низкой температуры тела. Авторы предполагают, что нарушение компенсаторных возможностей удержания позы связано с непреодолимой сонливостью во временной зоне самой низкой температуры тела [3].

В другой работе анализировали эффективность постурального контроля у 24 испытуемых в возрасте  $20 \pm 2,1$  года после 48-часовой депривации сна. Оценка постуральных функций проводилась каждые шесть часов. Результаты показали, что лишение сна отрицательно влияет на контроль позы, однако эти изменения носят непостоянный характер. Авторы предполагают, что колебания контроля позы следуют паттерну циркадных ритмов [4].

Результаты этих исследований подтвердили отрицательное воздействие депривации сна на показатели равновесия у молодых людей. Поскольку распространенность нарушений сна и риск падений наиболее высоки в пожилом возрасте, целью нашего исследования стало изучение данного вопроса в указанной возрастной группе.

Ранее в сравнительном исследовании мы уже оценили влияние хронической инсомнии (ХИ) на стабилметрические показатели у пожилых. Согласно результатам анализа, длина и площадь статокинезиограммы, скорость перемещения центра давления статистически достоверно отличались у больных ХИ, однако при сопоставлении показателей равновесия с субъективными и объективными характеристиками сна и бодрствования корреляции ни по одному из этих показателей не выявлено [5]. Полученные результаты позволили нам подтвердить роль ХИ в развитии постуральной неустойчивости, однако существенные различия сравниваемых групп по полу и возрасту потребовали перепроверить эти данные другими статистическими методами.

## Материал и методы

**Характеристика групп и критерии отбора.** На первом этапе было обследовано 100 больных (37 мужчин, 63 женщины) в возрасте от 52 до 75 лет. Сред-

ний возраст пациентов составил  $64,7 \pm 6,0$  года. С помощью Питтсбургского индекса качества сна (ПИКС) [6] пациенты были разделены на две группы: с нарушениями сна и без таковых. Количественная оценка равновесия проводилась по шкале Тинетти [7]. Для субъективной оценки головокружения и избыточной дневной сонливости больные использовали шкалу оценки головокружения (DHI) [8] и визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

На втором этапе обследовано 38 пациентов (8 мужчин, 30 женщин) в возрасте от 58 до 75 лет, средний возраст –  $63,9 \pm 4,8$  года. Согласно критериям третьей версии Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС-3) [9], больные были разделены на две группы: с ХИ и без нее. Равновесие оценивали с помощью стабилметрической платформы. Стабилметрическое исследование включало проведение функциональной пробы Ромберга в течение 30 секунд с открытыми и закрытыми глазами. Оценивались длина и площадь статокинезиограммы, а также скорость перемещения центра давления.

Объективизация показателей сна проводилась при помощи актиграфии по следующим показателям: время засыпания и время периода сна, время бодрствования в период сна и эффективность сна.

С целью количественной оценки дневной сонливости проводился множественный тест латенции сна (МТЛС) с определением среднего времени засыпания. В ходе исследования пациенты самостоятельно заполняли следующие анкеты: Эпвортскую шкалу сонливости [10], индекс тяжести инсомнии (ИТИ) [11], шкалу тревоги Спилбергера [12], шкалу депрессии Бека [13].

**Схема проведения исследования.** Продолжительность участия в исследовании составила четыре дня. Этот период включал три визита, в которые входили: подписание информированного согласия, заполнение анкет, проведение актиграфии, МТЛС и постурографии.

**Статистическая обработка.** Статистическая обработка данных и визуализация результатов проводились с помощью языка программирования R, версия 4.0.3, с использованием базового пакета и пакетов «psych», «stats», «ggplot 2». При сравнении групп по номинативным показателям использовали точный критерий Фишера. Первичное сравнение по количественным показателям с учетом малого количества наблюдений осуществлялось с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Последующий сравнительный анализ осуществлялся посредством многофакторного дисперсионного анализа, при котором в качестве зависимой переменной выбиралась каждая из стабилметрических характеристик, составлявших первичную конечную точку, а в качестве независимых переменных – группа пациента и параметры. Для количественной оценки влияния различных показателей нарушения сна и других регистрируемых показателей в отношении первичной конечной точки исследования использовали метод простой множественной линейной регрессии.



Связь длительности заболевания с первичной конечной точкой с учетом малого количества наблюдений оценивали с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при величине уровня значимости ( $p$ ) менее 0,05 ( $p < 0,05$ ).

С более детальным описанием материалов и методов исследования можно ознакомиться в опубликованной ранее статье [5].

## Результаты

**Результаты первого этапа исследования.** Согласно опроснику ПИКС, расстройства сна отмечались у 70 (70%) пациентов. 6 (8,5%) предъявляли жалобы на пресомнические нарушения в виде увеличения времени засыпания, 19 (27,1%) пациентов – на интрасомнические нарушения в виде частых ночных пробуждений и увеличения времени бодрствования внутри сна. У 9 (12,8%) пациентов присутствовали постсомнические нарушения: ранние утренние пробуждения с невозможностью последующего засыпания, отсутствие чувства бодрости утром и избыточная дневная сонливость. У большинства больных ( $n = 24$ ) разные типы жалоб сочетались.

Для оценки влияния нарушения сна на показатели равновесия проведено сравнение показателей соответствующих шкал у больных с наличием и отсутствием нарушений сна. Пациенты с нарушениями сна имели достоверно наименьшие значения по шкале Тинетти как по общим баллам, так и в отдельных его аспектах (равновесие –  $12,5 \pm 2,5$  против  $13,8 \pm 2,2$  балла,  $p = 0,01$ ; ходьба –  $10,0 \pm 2,5$  против  $10,8 \pm 1,8$  балла,  $p = 0,04$ , общий –  $22,5 \pm 4,0$  против  $24,7 \pm 3,7$  балла,  $p = 0,01$ ). Результаты представлены на диаграмме.

Чтобы определить, какие формы расстройств сна могут ассоциироваться с нарушением равновесия, было выполнено сравнение результата оценки равновесия по шкале Тинетти (общий балл) в зависимости от вида инсомнических нарушений (пресомнические, интрасомнические, постсомнические, смешанные). Влияние формы инсомнии на равновесие отмечалось у больных с пресомническими ( $23,8 \pm 3,6$  против  $21,3 \pm 4,6$  балла;  $p = 0,006$ ), интрасомническими

( $24,0 \pm 3,1$  против  $22,2 \pm 4,7$  балла;  $p = 0,02$ ) нарушениями, а также у больных с несколькими видами нарушений сна одновременно ( $23,7 \pm 3,6$  против  $21,6 \pm 4,8$  балла;  $p = 0,02$ ). При сравнении показателей равновесия у пациентов с постсомническими расстройствами, а также лиц с достаточным ( $\geq 7$  часов) и недостаточным ( $< 7$  часов) количеством сна достоверных отличий не обнаружено.

Кроме того, оценивалось влияние нарушений сна на субъективную выраженность головокружения (ДНІ). Больные целевой группы продемонстрировали статистически достоверное ухудшение по шкале ДНІ по сравнению с группой контроля ( $15,8 \pm 18,7$  против  $28,4 \pm 25,7$  балла;  $p = 0,01$ ).

При сопоставлении данных равновесия с показателями количественной оценки избыточной дневной сонливости по ВАШ достоверные корреляционные связи не установлены.

**Результаты второго этапа исследования.** Пять больных предъявляли жалобы на пресомнические нарушения в виде увеличения времени засыпания. Семь пациентов жаловались на интрасомнические нарушения в виде частых ночных пробуждений и увеличения времени бодрствования внутри сна. У большинства пациентов ( $n = 10$ ) сочетались все типы жалоб.

У больных ХИ выявлено достоверное увеличение длины, площади статокинезиограммы и скорости перемещения центра давления с закрытыми глазами. Результаты представлены в таблице.

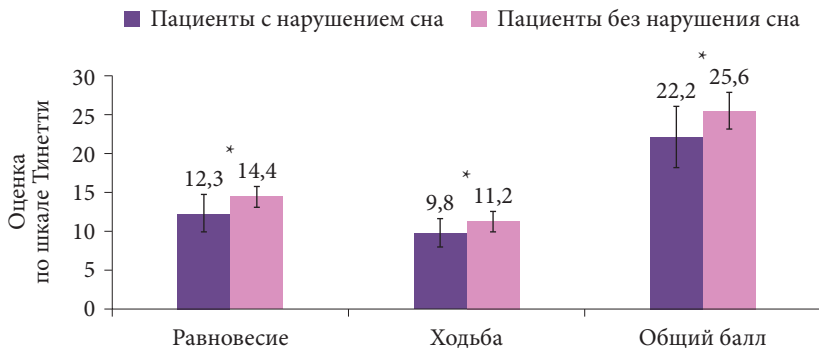
Корреляционный анализ показал наличие достоверной положительной связи ИТИ с постурографическими параметрами: чем больше была выраженность симптомов инсомнии, тем хуже больные выполняли задания по всем постурографическим параметрам (длина и площадь статокинезиограммы с открытыми ( $r = 0,45$  и  $r = 0,5$ ) и закрытыми глазами ( $r = 0,43$  и  $r = 0,39$ ) и скорость перемещения центра давления с открытыми ( $r = 0,46$ ) и закрытыми ( $r = 0,42$ ) глазами).

Обнаружена также положительная корреляционная связь между общим баллом ПИКС и длиной статокинезиограммы ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) и скоростью перемещения центра давления с открытыми глазами ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, высокий уровень нарушения сна по ПИКС приводит к ухудшению компенсаторных механизмов поддержания равновесия у больных ХИ.

Сопоставление показателей поражения белого вещества головного мозга с использованием шкалы Fazekas с постурографическими параметрами выявило положительную достоверную связь степени поражения белого вещества с площадью статокинезиограммы с закрытыми глазами ( $r = 0,37$ ).

Выявлены также отрицательные корреляционные связи между уровнем тревоги по шкале Спилберга и длиной статокинезиограммы ( $r = -0,4$ ), а также скоростью перемещения центра давления ( $r = -0,4$ ).

В связи с этим мы предположили, что высокая тревожность пациентов влияет на параметры незави-



\* Отличия достоверны (при  $p < 0,05$ ).

**Сравнение субъективных характеристик равновесия в зависимости от наличия нарушения сна по шкале Тинетти**



симо от наличия нарушений сна. Поэтому больные с инсомнией были разделены на две группы в зависимости от уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера – с низкой и умеренной тревожностью, с высокой тревожностью.

При сравнении показателей равновесия в выделенных группах установлено, что такие показатели, как длина статокинезиограммы с открытыми и закрытыми глазами ( $214,1 \pm 52,8$  и  $318,6 \pm 126,0$  мм соответственно;  $p = 0,02$  и  $325,4 \pm 120,8$  против  $584,9 \pm 171,3$  мм соответственно;  $p = 0,001$ ) и скорость перемещения центра давления с открытыми и закрытыми глазами ( $7,0 \pm 1,8$  против  $10,6 \pm 4,2$  мм/с соответственно;  $p = 0,02$  и  $10,8 \pm 4,0$  против  $19,4 \pm 5,7$  мм/с соответственно;  $p = 0,001$ ), а также площадь статокинезиограммы с закрытыми глазами ( $201,5 \pm 130,7$  против  $573,7 \pm 361,2$  мм<sup>2</sup> соответственно;  $p = 0,009$ ) достоверно отличаются у больных ХИ с низкой и умеренной тревожностью от данных больных без нарушений сна.

Было проведено сопоставление показателей равновесия с характеристиками сна и бодрствования методом корреляционного анализа. Оценивались показатели ИТИ, Эпвортской шкалы сонливости, ПИКС, Берлинского опросника апноэ. Достоверных корреляционных связей с характеристиками равновесия ни по одному из этих показателей не выявлено. Не обнаружены и корреляционные связи показателей равновесия с характеристиками сна и сонливости по данным актиграфии и МТЛС.

## Заключение

Дополнительная статистическая обработка данных исследования, методология и основные результаты которого были опубликованы ранее [5], позволила выявить новые доказательства наличия выраженной постуральной неустойчивости у пожилых больных церебральной ангиопатией с расстройствами сна. Данные зарубежных исследований также подтверждают подобную связь у молодых людей в экспериментальных условиях депривации сна [3, 4].

Исследования связи равновесия и сна у пожилых людей ранее не проводились, а ведь именно в этой возрастной группе нарушения сна встречаются часто (около 30%), последствия нарушений равновесия могут оказаться существенными и даже фатальными. В работе мы не оценивали характеристики усталости, а сконцентрировались на оценке сна и его последствий. В исследованиях N. Avni и соавт. (2006) [14], Y. Mogad и соавт. (2007) [15] дневная сонливость оценивалась только субъективными методами обследования. При этом было обнаружено, что постуральная неустойчивость связана с непреодолимой сонливостью из-за лишения сна. В нашем исследовании уровень дневной сонливости оценивался объективным методом МТЛС, однако сопоставление показателей дневной сонливости с стабилометрическими параметрами не имело смысла, поскольку группы достоверно не отличались по выраженности сонливости.

## Влияние хронической инсомнии на стабилометрические показатели у пациентов с хронической инсомнией и без нее

Параметры статокинезиограммы	Пациенты с ХИ	Пациенты без ХИ	p
Длина с открытыми глазами, мм	$265 \pm 101,9$	$214,1 \pm 52,8$	0,07
Длина с закрытыми глазами, мм	$472,1 \pm 164,7^*$	$325,4 \pm 120,8^*$	0,004
Площадь с открытыми глазами, мм <sup>2</sup>	$195,4 \pm 156,5$	$121,2 \pm 65,3$	0,08
Площадь с закрытыми глазами, мм <sup>2</sup>	$392,8 \pm 311,9^*$	$201,5 \pm 130,7^*$	0,02
Скорость с открытыми глазами, мм/с	$8,8 \pm 3,4$	$7,0 \pm 1,8$	0,07
Скорость с закрытыми глазами, мм/с	$15,7 \pm 5,4^*$	$10,8 \pm 4,0^*$	0,004

\* Отличия достоверны ( $p < 0,05$ ) между группами.

Кроме того, группы не отличались по характеристикам сна по данным актиграфии. Это говорит о том, что постуральная неустойчивость объясняется не недостаточностью сна, а другими механизмами или коморбидными процессами.

По данным J. Masdeu и соавт. (1989), нарушение поддержания равновесия и ходьбы у пожилых людей чаще обусловлено сосудистым поражением головного мозга [16]. Аналогичные результаты мы получили при сравнении показателей поражения белого вещества головного мозга с использованием шкалы Fazekas с постурографическими параметрами. Анализ выявил достоверную связь между степенью поражения белого вещества и нарушением равновесия. В литературе активно обсуждается роль эмоциональных нарушений не только в возникновении, но и прогрессировании уже имеющейся постуральной неустойчивости [8]. Мы обнаружили такую связь при оценке влияния эмоциональных нарушений на параметры стабилограммы. Высокий уровень тревоги оказался фактором, повышающим интенсивность и напряженность постурального контроля, который наиболее ярко проявился в отсутствие зрительной афферентации. На этом фоне усиливался контроль равновесия благодаря увеличению активирующих влияний в системе лобно-подкорково-стволовых связей. При этом у пациентов с инсомнией с низким и умеренным уровнем тревоги длина и площадь статокинезиограммы оказались выше в пробе с закрытыми глазами по сравнению как с группой пациентов без инсомнии, так и с группой пациентов с инсомнией с высоким уровнем тревоги.

Таким образом, больные ХИ продемонстрировали более выраженную постуральную неустойчивость, чем пациенты группы сравнения. Однако, по данным объективных методов, роль депривации сна в ухудшении стабилометрических параметров при ХИ не доказана, хотя субъективные методы оценки вначале позволяли предположить наличие такой взаимосвязи. Мы предполагаем, что причиной этого является недостаточная точность использовавшегося для оценки сна метода актиграфии или наличие иного, кроме недостатка ночного сна, фактора, относящегося к инсомническому расстройству и влияющего на равновесие. \*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.





## Литература

1. Grundstrom A.C., Guse C.E., Layde P.M. Risk factors for falls and fall-related injuries in adults 85 years of age and older // Arch. Gerontol. Geriatr. 2012. Vol. 54. № 3. P. 421–428.
2. Rubenstein L.Z. Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention // Age Ageing. 2006. Vol. 35. Suppl. 2. P. 37–41.
3. Nakano T., Araki K., Michimori A. et al. Nineteen-hour variation of postural sway, alertness and rectal temperature during sleep deprivation // Psychiatry Clin. Neurosci. 2001. Vol. 55. № 3. P. 277–278.
4. Gribble A., Hertel J. Changes in postural control during a 48-hr. sleep deprivation period // Percept. Mot. Skills. 2004. Vol. 99. № 3. P. 1035–1145.
5. Центерадзе С.Л., Антоненко Л.М., Полуэктов М.Г., Щиголь Б.И. Влияние хронической инсомнии на стабилметрические показатели у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 78–83.
6. 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.
7. Tinetti M.E. Performance-oriented assessment on mobility problems in elderly patients // J. Amer. Geriatr. Soc. 1986. Vol. 34. № 2. P. 119–126.
8. Brandt T., Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complaints // Springer. 2004.
9. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien, 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., Belleville G., Belanger L. The ISI: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response // Sleep. 2011. Vol. 34. № 5. P. 601–608.
12. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.: Речь, 2002. С. 124–126.
13. Beck A.T., Steer R.A., Brown G. Beck Depression Inventory-II. PsycTESTS Dataset. Manual for the Beck Depression Inventory – II. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
14. 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.
15. Morad Y., Azaria B., Avni I. et al. Posturography as an indicator of fatigue due to sleep deprivation // Aviat. Space Environ. Med. 2007. Vol. 78. № 9. P. 859–863.
16. Masdeu J.C., Wolfson L., Lantos G. et al. Brain white-matter changes in the elderly prone to falling // Arch. Neurol. 1989. Vol. 46. № 12. P. 1292–1296.

### Subjective and Objective Assessment of Balance Indicators in the Elderly Patients with Chronic Insomnia

S.L. Tsenteradze<sup>1</sup>, S.A. Vasilevsky<sup>2</sup>, L.M. Antonenko, PhD., Prof.<sup>1</sup>, D.V. Fishkin, PhD<sup>1</sup>, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup> 'Voronovskoye' separate branch of City Clinical Hospital № 68 by V.P. Demikhov

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

*Insomnia is common in older people and can be associated with significant daytime dysfunction. In experimental studies in young population demonstrated that sleep limitation is accompanied by the postural imbalance. The aim of our study is to investigate the effect of chronic insomnia on balance indicators in elderly patients. In patients with insomnia postural sway parameters with closed eyes were significantly increased comparing controls (length of the statokinesiogram, square of the statokinesiogram, center of pressure) which indicates insufficiency of compensatory mechanisms. The effects of insomnia forms on balance indicators by the using of Tinetti scale were observed in patients with presomnic ( $23.8 \pm 3.6$  against  $21.3 \pm 4.6$  points;  $p = 0.006$ ), intrasomnic ( $24.0 \pm 3.1$  against  $22.2 \pm 4.7$  points;  $p = 0.02$ ) and in patients who had combined forms of insomnia ( $23.7 \pm 3.6$  against  $21.6 \pm 4.8$  points;  $p = 0.02$ ). The correlation between anxiety level and increased postural sway parameters was also identified. The results of study confirm negative effects of chronic insomnia on balance control in elderly.*

**Key words:** sleep, sleep disorders, chronic insomnia, balance, posturography, postural sway, stabilometry

НОВОСТИ  
СТАТЬИ  
ЖУРНАЛЫ  
МЕРОПРИЯТИЯ  
ВИДЕО  
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ  
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

## Медицинский портал для врачей

Акушерство  
и гинекология  
Аллергология  
и иммунология  
Анестезиология  
и реаниматология  
Гастроэнтерология  
Дерматовенерология  
Инфекционные  
болезни  
Кардиология  
Неврология  
Онкология  
Организация  
здравоохранения  
Оториноларингология  
Офтальмология  
Педиатрия  
Психиатрия  
Пульмонология  
Ревматология  
Терапия  
Урология  
Эндокринология

**uMEDp**  
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

**5105**  
**статей**

*Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.*

*uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.*



<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону

<sup>2</sup> Кубанский государственный университет, Краснодар

<sup>3</sup> Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар

<sup>4</sup> Лаборатория респираторного мониторинга «RM-lab», Краснодар

# Сомнологический подход к оптимизации позиции пациентов в остром периоде инфекционного процесса COVID-19

Е.В. Вербицкий, д.б.н., проф.<sup>1</sup>, В.Н. Городин, д.м.н., проф.<sup>2, 3</sup>, С.В. Зотов, к.м.н.<sup>2, 3</sup>, А.В. Нежулин<sup>2, 3</sup>, Б.В. Гауфман<sup>4</sup>, А.В. Ткачева<sup>4</sup>, В.А. Кабанец<sup>4</sup>

Адрес для переписки: Евгений Васильевич Вербицкий, e\_verbitsky@mail.ru

Для цитирования: Вербицкий Е.В., Городин В.Н., Зотов С.В. и др. Сомнологический подход к оптимизации позиции пациентов в остром периоде инфекционного процесса COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 54–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-54-58

*Обобщен опыт использования сомнологического подхода к оптимизации положения тела пациентов ночью в остром периоде заболевания COVID-19. Как известно, оптимальной для поддержания уровня сатурации является прона (prone)-позиция (face-down). Негативные последствия возникают, когда пациенты злоупотребляют супина (supine)-позицией (face-up). Однако в ночное время контролировать положение тела пациентов с COVID-19 не представляется возможным. Нами был проведен эксперимент по оптимизации положения тела пациентов так, как принято в позиционной терапии обструктивного апноэ сна для соблюдения прона-позиции.*

**Ключевые слова:** сон, полисомнография, актиграфия, оптимизация позы, прона-позиция, апноэ сна, активация нервной системы, сатурация артериальной крови, качество сна

## Сомнологический контроль движений и позы пациентов во сне

Эпизодическая двигательная активность сопровождается развитием дремоты и сна у всех пациентов без нарушений здоровья. Как правило, большие движения сопровождают смену положения тела. Малые движения объединяют мелкую двигательную активность, включая подергивания кончиков пальцев и лицевой мускулатуры. Особняком стоят

изменения ритма и глубины дыхательных движений. Таким образом, движения во время дневного или ночного сна – естественные физиологические проявления жизнедеятельности организма, часто фиксируемые в момент переключения медленного сна на быстрый и наоборот [1]. Обобщая мнения многочисленных авторов, следует учитывать, что характер и интенсивность движений во сне способны отражать уровень психологической тре-





вожности и другие индивидуальные черты пациента [1, 2].

В настоящее время золотым стандартом современной сомнологии считается классическая полисомнография [1]. У пациента в течение ночи с помощью высокочувствительной аппаратуры регистрируются электрофизиологические сигналы небольшой амплитуды: от нескольких единиц до десятков микровольт. В их число входят отведения электроэнцефалограммы, электромиограммы, электроокулограммы и ряд других показателей. Однако при регистрации таких низкоамплитудных сигналов любая двигательная активность пациента создает помехи для работы чувствительных приборов. Поэтому при обработке данных полисомнографии возникает необходимость исключить эпизоды движений пациента из нативной записи как двигательных артефактов, искажающих информацию о проводимом обследовании. Только после полного элиминирования двигательных артефактов появляется возможность приступить к дальнейшей обработке и расшифровке полисомнографической записи [2]. В то же время возможности современной компьютерной актиграфии позволяют не исключать из анализа эпизоды двигательной активности пациента, а посредством специальных алгоритмов извлекать из них немало ценной дополнительной информации. Такая информация включает данные о динамике доминирующего положения тела пациента, частоте смены такого положения, а также об основных позах, занимаемых пациентом во сне, скорости и направлении поворотов тела при изменениях позы, что является одним из проективных отражений ситуативной тревожности пациента [2].

Между тем современные приемы компьютерной обработки двигательной активности расширяют возможности традиционной актиграфии и уточняют классическую полисомнографию. В частности, они позволяют получать информацию не только о движениях и позах пациента, но и об изменениях мышечного тонуса, частоте дыхательных движений и сокращений сердца [1]. То есть появляется возможность рассматривать в единой связи процессы дыхания и сокращений сердца с изменениями положения тела пациента. Не случайно в последние годы становится все более очевидным, что контроль двигательной активности способен существенно дополнять возможности клинической сомнологии, расширяя и уточняя результаты классической полисомнографии.

Как выясняется, наибольшую ценность для клиницистов представляют новые возможности реализации позиционной терапии нарушений дыхания во сне, особенно у детей и возрастных пациентов [3, 4]. Дело в том, что возникновение ноцицептивных и других некомфортных ощущений из-за нежелательной позы приводит к прерыва-

нию сна или его деформации за счет повышенной сегментации стадий. В этих случаях с помощью современной компьютерной актиграфии можно не только выявить нежелательные позы пациента в постели, но и попытаться исключить такие позы в дальнейшем. С этой целью перед засыпанием пациента инструктируют о том, что по достижении нежелательной позы, по данным актиграфии, ему будет подан вибрационный сигнал. После получения такого сигнала пациенту необходимо изменить положение тела. Подобный сомнологический подход к реализации позиционной терапии позволяет отучить пациента от нежелательных поз в постели и оптимизировать положение тела в ночной период. В частности, такой подход хорошо зарекомендовал себя в тех случаях, когда необходимо исключить в течение ночи супайн (supine)-позицию (face-up), провоцирующую нарушение дыхания по типу обструктивного апноэ сна [5, 16]. Возникающее апноэ снижает сатурацию артериальной крови, и нервная система пытается компенсировать это спонтанной активацией. В свою очередь спонтанная активация оказывает подбуживающий эффект, еще больше ухудшая течение сна [3–7].

В связи с этим были изучены возможности применения указанного сомнологического подхода к реализации позиционной терапии с целью оптимизации позы пациентов в постели для соблюдения прон (prone)-позиции (face-down), рекомендованной в остром периоде инфекционного процесса COVID-19.

## Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое когортное наблюдение за 43 мужчинами, госпитализированными в Специализированную инфекционную больницу Краснодара с диагнозом COVID-19. По результатам пульсоксиметрии, контролируемой прибором PulseOX 7500 (производство SPOmedical), все больные были дифференцированы на две группы – основную и контрольную. В основную группу вошли 22 пациента с индексом десатурации 15 эпизодов/ч и более (средний возраст –  $56,3 \pm 6,29$  года). Контрольную группу составил 21 пациент с индексом десатурации менее 15 эпизодов/ч (средний возраст –  $52,8 \pm 3,91$  года). Пациенты обеих групп проходили стандартное обследование и получали лечение в соответствии с актуальными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. У всех пациентов контролировались клинико-рентгенологические и лабораторные показатели, характеризующие течение COVID-19.

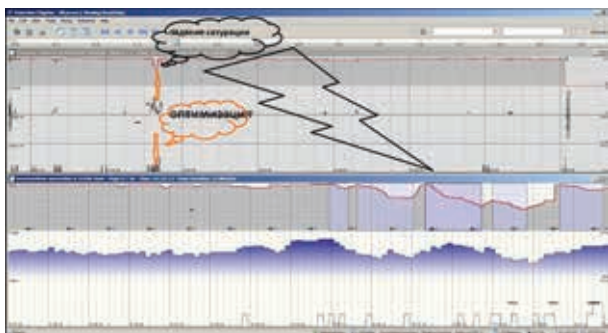
Оптимизация положения тела пациентов осуществлялась посредством миниатюрного актиметра Smart Cricket (производство RM-LAB), закрепленного эластичной манжетой на груди и подающего вибросигнал при нарушении реко-



мендованной прон-позиции (face-down). Данные актиметрического контроля в течение первых трех суток после поступления пациентов с эпизодами оптимизации рекомендованной прон-позиции с помощью Smart Cricket и моментами подачи вибросигналов по основной группе обследованных сохранялись и накапливались. Кроме того, фиксировались актиметрические данные в течение первых трех суток в контрольной группе, в которой не проводилась оптимизация рекомендованной прон-позиции.

Для выяснения субъективных оценок эффективности оптимизации положения тела пациентов с целью соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down) в остром периоде инфекционного процесса COVID-19 использовались результаты опросов по следующим шкалам: степень нарушения жизнедеятельности по опроснику ODI (Oswestry Disability Index), степень удовлетворенности сном (satisfaction with sleep) по опроснику SATED 14, индекс тяжести инсомнии по опроснику ISI (Insomnia Severity Index), индекс психологической устойчивости по опроснику PSI (Population Stability Index).

Для объективной регистрации достигаемых результатов оптимизации положения пациентов с целью соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down) оценивали следующие показатели: среднюю величину и коэффициент вариации сатурации артериальной крови  $PsO_2$ , характеристики актиграфии – индекс двигательной активности MAI, индекс изменения позы Pos/ч, индекс анализа звука SAI. Накопленные в облачном сервисе RM-LAB массивы данных по основной и контрольной группам, а также результаты проведенного анкетирования использовались для



*Ночная оптимизация положения тела пациента И. посредством соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down) путем подачи вибросигналов Smart Cricket (вверху) (ниже на 15-минутном отрезке актиграммы продемонстрирована десатурация артериальной крови при попытках пациента И. уйти от соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down); вверху – ночная актиграмма пациента И., выделены начало оптимизации положения тела и десатурация артериальной крови; внизу – 15-минутный эпизод этой же актиграммы с нарушением прон-позиции (face-down), что привело к глубокой (до 73%) десатурации*

последующей обработки с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистической платформы Statistica Base.

## Результаты

Расположение Smart Cricket на груди пациентов в остром периоде инфекционного процесса COVID-19, как правило, не вызывало неудобств в ночное время. Вероятность реагирования на предъявляемые вибрационные сигналы при несоблюдении рекомендованной прон-позиции (face-down) в основной группе достигала  $97 \pm 0,2\%$ . При несоблюдении рекомендованной прон-позиции (face-down) пациентам подавался вибросигнал для оптимизации положения тела. На рисунке (вверху) показана нативная актиграмма пациента И., типичного представителя основной группы, при изменении в 1 час 34 минуты 41 секунду позы тела в постели с рекомендованной прон-позиции (face-down) на супайн-позицию (face-up). Несмотря на предъявления актиметром вибросигналов, пациент несколько раз старался занять промежуточное положение, «как бы на боку». Как видно на рисунке (внизу), на развернутом 15-минутном участке записи десатурация артериальной крови снизилась до 73%.

После попыток уйти от соблюдения рекомендованной позиции пациент занял прон-позицию (face-down). После этого за счет оптимизации положения тела сатурация артериальной крови поднялась до 94,1%. Другая попытка изменить положение тела на супайн-позицию (face-up) была предпринята пациентом позже – в 5 часов 18 минут 12 секунд. Однократное предъявление вибросигнала не позволило ему это сделать – оптимизация положения тела через соблюдение прон-позиции (face-down) также была успешно реализована. Благодаря этому сатурация не снизилась, а сохранилась на уровне 94,3%.

Сравнение средних величин двух основных позиций А% – прон-позиция (face-down) и В% – супайн-позиция (face-up) в основной и контрольной группах в течение ночи выявило достоверные ( $p \leq 0,05$ ) различия. В частности, благодаря оптимизации позы пациентов основной группы сигналами актиметра Smart Cricket доминирующей в течение ночи у них стала прон-позиция (62,3%), что превысило (16,5%) аналогичный показатель в контрольной группе. Об эффективности оптимизации позы пациентов говорят результаты более высокой ( $p \leq 0,05$ ) сатурации артериальной крови: 94,4% в основной и 90% в контрольной группе.

Кроме того, выяснилось, что пациенты основной группы достоверно ( $p \leq 0,05$ ) меньше страдали от нарушений жизнедеятельности. В частности, от пациентов контрольной группы они отличались более высоким качеством сна, меньшей склонностью к инсомническим расстройствам и более высокой психологической устойчивостью



(таблица). Это подтверждают результаты объективного контроля пациентов, положение которых в течение ночи подвергалось оптимизации за счет соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down) с помощью вибросигналов от актиметра Smart Cricket.

## Обсуждение

Проведенные наблюдения и сравнение результатов объективных и субъективных данных показали эффективность замыкания обратной связи компьютерного актиметра Smart Cricket. При отклонении от рекомендованной прон-позиции (face-down) подача вибрационного сигнала восстанавливала *status quo*. Пациенты обучались реагировать на вибросигналы с первых предъявлений. Более того, как было показано, и ранее сигналы обратной связи от актиметров через несколько предъявлений перестают оказывать подбуживающий эффект и глубина сна в большинстве случаев не нарушается [8]. Таким образом, сомнологический подход позиционной терапии доказал свою эффективность в целях соблюдения рекомендованной прон-позиции (face-down) во время ночного сна у пациентов в остром периоде заболевания COVID-19 [5].

Эффективность прон-позиции (face-down), впервые примененной А. Вьюан [6] в 1974 г. у больных, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для улучшения оксигенации, сомнений не вызывает, хотя имеются разные точки зрения на физиологию процесса. В течение нескольких десятков лет интерес к прон-позиции (face-down) возрастает [7, 8], хотя до сих пор некоторые вопросы ее физиологии и клиники остаются невыясненными. Нуждаются в уточнении физиологические механизмы, с помощью которых прон-позиция (face-down) улучшает оксигенацию [9, 10]. Необходимо тщательно подбирать оптимальные режимы ее применения, выяснять влияние на реализацию других функций организма. В настоящее время большинство авторов придерживаются мнения, что прон-позиция (face-down) способствует уменьшению легочных осложнений [11]. Однако не следует игнорировать тот факт, что количество суток без ИВЛ, количество суток без пневмонии и количество суток, проведенных в палате интенсивной терапии, практически не отличаются [7, 12].

Несмотря на отсутствие убедительных данных с позиции доказательной медицины о безусловной клинической значимости прон-позиции (face-down), она остается популярным методом лечения поражений легких. На это указывают данные, полученные в клиниках Германии [13, 14], где в 86% блоков интенсивной терапии практикуют прон-позицию (face-down), используя ее в 58% случаев в лечебных целях и в 18% – в профилактических. Следует отметить, что в 62% клиник прон-позиция (face-down) имеет хорошую оценку, в 32% – очень хорошую.

## Сравнение средних значений показателей субъективного состояния пациентов в группах

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий, р
ODI, балл	11,21 ± 1,74	18,48 ± 8,35	≤ 0,05
SATED 14, балл	6,42 ± 0,57	12,39 ± 1,04	≤ 0,05
ISI, балл	14,17 ± 1,23	19,43 ± 1,87	≤ 0,05
PSI, балл	8,61 ± 1,27	9,38 ± 1,51	> 0,05

Примечание. ODI (Oswestry Disability Index) – степень нарушения жизнедеятельности. SATED 14 (satisfaction with sleep) – степень удовлетворенности сном. ISI (Insomnia Severity Index) – индекс тяжести инсомнии. PSI (Population Stability Index) – индекс психологической устойчивости.

Что касается негативных результатов многоцентровых исследований, скорее всего их причина кроется в попытке объединить слишком разнородные группы пациентов [15, 16]. Как показывает опыт, при проведении таких исследований необходим предварительный тщательный клинико-физиологический анализ: каким именно пациентам показан данный вид лечения, на какой стадии болезни, с какими последствиями он ассоциируется. В противном случае все положительные результаты лечения затеряются в статистической горю цифр безвозвратно. Сказанное относится и к применению прон-позиции (face-down) в тяжелых случаях или только на ранних стадиях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), пока не развились необратимые поражения легких, или только при ОРДС, связанном с сепсисом, и т.п. В то же время в ответах на эти вопросы могут помочь до конца не раскрытые возможности компьютерного актиметра Smart Cricket [10, 17]. Ведь использование более детальных настроек прибора позволяет получить новые данные о последовательности промежуточных положений между соблюдаемой и несоблюдаемой рекомендованной прон-позицией. Так, современные сомнологические подходы дают возможность приблизиться к выяснению связи между прон-позицией (face-down) и легким или глубоким сном, отличающимся тонусом мускулатуры и спектром активационных процессов в ночное время. Использование актиметра Smart Cricket обеспечивает соблюдение прон-позиции, рекомендованной пациентам в остром периоде инфекционного процесса COVID-19.

## Заключение

Доказана эффективность позиционной терапии в ночное время посредством компьютерной актиметрии с обратной связью для соблюдения прон-позиции (face-down), рекомендованной пациентам в остром периоде инфекционного процесса COVID-19. Дальнейшее использование компьютерного актиметра Smart Cricket может принести пользу в решении некоторых вопросов в отношении физиологии и клиники прон-позиции (face-down). \*





## Литература

1. Sleep psychiatry / Ed. by A. Golbin, H. Kravitz, L. Keith. NY, 2004.
2. Сон и тревожность / под ред. проф. Е.В. Вербицкого. Ростов-на-Дону: ЮИЦ РАН, 2008.
3. Desrochers P.C., Kurdziel L.B., Spencer R.M. Delayed benefit of naps on motor learning in preschool children // *Exp. Br. Res.* 2016. Vol. 234. № 3. P. 763–772.
4. Owens J.A., Dearth-Wesley T., Lewin D. et al. Self-regulation and sleep duration, sleepiness, and chronotype in adolescents // *Pediatrics.* 2016. Vol. 138. № 6. P. e20161406.
5. Rizzo D., Libman E., Baltzan M. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on obstructive sleep apnea: recommendations for symptom management // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. № 17. P. 4429–4341.
6. Bryan A.C. Comments of a devil's advocate // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974. Vol. 110. P. 143–144.
7. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Закс И.О. и др. Применение prone-позиции у больных с острым паренхиматозным поражением легких в условиях респираторной поддержки // *Вестник интенсивной терапии.* 2003. № 3. С. 3–8.
8. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 347–354.
9. Bloomfield R., Noble D.W., Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 11. CD008095.
10. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Медведева Е.А., Свиричев Ю.В. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма «сон – бодрствование» // *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22. № 2. С. 95–100.
11. Curley M.A. Prone positioning of patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review // *Am. J. Crit. Care.* 1999. Vol. 8. P. 397–405.
12. Reinprecht A., Greher M., Wolfsberger S. et al. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31. № 6. P. 1831–1838.
13. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D. et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 2. P. 229–237.
14. Guerin C., Badet M., Rosselli S. et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury // *Int. Care Med.* 1999. Vol. 25. P. 1222–1230.
15. Baacke M.G., Floren1 M., Ose C. et al. Kinetic therapy in Germany: results of a randomized cross-sectional survey // *Critical Care.* 2003. Vol. 7. Suppl. 2. P. 171.
16. Царенко С.В. Интенсивная терапия острого респираторного синдрома // *Дистресс-синдром. М.: Медицина, 2008.*
17. Мельников А.Ю., Гауфман Б.В. Позиционная терапия синдрома обструктивного апноэ сна // *Сборник материалов II научно-практической конференции «Клиническая сомнология».* 2016. С. 26–27.

### Somnological Approach to Optimizing the Position of Patients in the Acute Period of the Infectious Process COVID-19

Ye.V. Verbitsky, PhD, Prof.<sup>1</sup>, V.N. Gorodin, PhD, Prof.<sup>2,3</sup>, S.V. Zotov, PhD<sup>2,3</sup>, A.V. Nezhurin<sup>2,3</sup>, B.V. Gaufman<sup>4</sup>, A.V. Tkacheva<sup>4</sup>, V.A. Kabanets<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Center 'The Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences', Rostov on Don

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>3</sup> Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital, Krasnodar

<sup>4</sup> Laboratory of Respiratory Monitoring 'RM-lab', Krasnodar

Contact person: Yevgeny V. Verbitsky, e\_verbitsky@mail.ru

*The experience of using the somnological approach to optimize the position of patients at night during the acute period of COVID-19 disease is analyzed. It is known that the prone-position (face-down) is optimal for these patients. Whereas negative consequences arise when patients take a supine-position (face-up). However, it is not always possible to monitor the body position of COVID-19 patients at night. In accordance with this, the experience of somnological optimization of the patient's body position was studied, as is customary in positional therapy of obstructive sleep apnea to maintain the prone-position (face-down), which is also recommended in the treatment of patients with COVID-19.*

**Key words:** sleep, polysomnography, actigraphy, posture optimization, prone-position, sleep apnea, nervous system activation, arterial blood saturation, sleep quality

• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

- Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
- Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
- Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.  
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

(495) 234 07 34

[www.medforum-agency.ru](http://www.medforum-agency.ru)



Журналы для врачей различных специальностей

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
  - Акушерство и гинекология
  - Аллергология и иммунология
  - Гастроэнтерология
  - Дерматовенерология и дерматокосметология
  - Кардиология и ангиология
  - Неврология и психиатрия
  - Онкология и гематология
  - Педиатрия
  - Пульмонология и оториноларингология
  - Ревматология, травматология и ортопедия
  - Урология и нефрология
  - Эндокринология



Журнал для врачей Национальная онкологическая программа [2030]



Журнал для организаторов здравоохранения



# Возможности применения безрецептурных средств на основе аминокислот для лечения инсомнии

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

Адрес для переписки: Елена Александровна Медведева, medvedeva\_ea@almazovcentre.ru

Для цитирования: Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В. Возможности применения безрецептурных средств на основе аминокислот для лечения инсомнии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 60–66.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-60-66

*В статье рассматривается проблема инсомнии в клинической практике с акцентом на особенностях эпидемиологии, факторах риска и прогностической роли, вопросы терапии бессонницы и выбора оптимальной тактики лечения с позиции баланса риска и пользы. С учетом старения населения и накопления в популяции факторов риска клиницисты сталкиваются с необходимостью безопасной терапии нарушений сна. Представлены данные экспериментальных и клинических исследований применения безрецептурных препаратов на основе аминокислот при инсомнии.*

**Ключевые слова:** инсомния, эпидемиология, безопасная терапия, глицин, L-триптофан, 5-гидрокситриптофан

## Введение

Нарушения сна являются актуальной проблемой для клиницистов разных специальностей. Действительно, жалобы на проблемы со сном часто доминируют над другими и требуют детальной оценки и диагностического поиска. Пациент-ориентированная модель оказания помощи предлагает учитывать наиболее значимые заболевания и состояния, влияющие на качество жизни. Бессонница оказывает выраженное негативное влияние на социальные аспекты, показатели экономической деятельности и состояние здоровья человека. В связи со старением населения, накоплением в популяции факторов риска, изменением образа жизни с постоянным использованием электронных устройств и повышением уровня стресса проблема безопасной коррекции нарушений сна становится особенно сложной и многокомпонентной задачей.

## Клинические аспекты инсомнии

В современном понимании инсомния (бессонница) представляет собой клинический синдром, характеризующийся жалобами на расстройство ночного сна, возникающими не менее трех раз в неделю: трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени и, как следствие, нарушения дневной деятельности, даже при наличии достаточного времени и условий для сна [1].

Выделяют три основные клинические формы инсомнии: острую (менее трех месяцев), хроническую (свыше трех месяцев) и неуточненную (в процессе диагностического поиска).

Инсомния может быть диагностирована как основное заболевание в отсутствие у пациента соматической или психической патологии, вызывающей нарушения сна. В то же время инсомния (так называемая коморбидная инсомния) может возникать и на фоне





другого заболевания или патологического состояния, например выраженного болевого синдрома при соматической патологии (заболевания опорно-двигательного аппарата, онкологические заболевания), аденоме предстательной железы, тревоге или депрессии, использовании ряда лекарственных препаратов, провоцирующих или поддерживающих нарушение сна (альфа- и бета-блокаторы, глюкокортикостероиды, психотропные средства), апноэ во время сна и др. [1, 2].

Следует отметить, что инсомния может предшествовать манифестации сопутствующей патологии, усугублять клинические проявления соматического заболевания или психопатологии. В то же время эффективное лечение и уменьшение проявлений инсомнии может сопровождаться лучшим контролем симптомов коморбидных состояний.

В последние годы предпринимаются попытки выделить подгруппы среди лиц с жалобами на инсомнию для того, чтобы определить варианты течения данной патологии (фенотипов инсомнии) с учетом генетических, демографических, поведенческих, личностных факторов, сопутствующей патологии, спектра симптомов и других показателей для оптимизации и индивидуализации подходов к терапии [3–5].

### Эпидемиология и факторы риска

По разным эпидемиологическим данным, в мире страдают инсомнией от 10 до 30% взрослых. С возрастом частота ее выявления увеличивается – с каждым десятилетием на 10%. Имеются и гендерные различия: инсомния у женщин встречается на 40% чаще, чем у мужчин [2, 6].

Распространенность инсомнии в Российской Федерации оценивали в крупном многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ. Опрос проводился среди взрослого населения (от 25 до 64 лет) из 13 регионов страны. В окончательный анализ вошли данные 20 359 респондентов – 7746 мужчин и 12 613 женщин. Респондентов опрашивали по стандартному протоколу, разработанному на основании адаптированных международных методик. Клинически значимые (три раза в неделю и чаще) трудности засыпания отмечали 17,2%, трудности поддержания сна – 13,6%, сонливость – 6,3%, прием снотворных – 2,9% респондентов. При этом на нарушение сна женщины указывали почти в два раза чаще, чем мужчины. Снотворные препараты использовали 3,7% женщин и 1,5% мужчин. Авторы пришли к выводу о социально-демографических особенностях инсомнии в российской популяции, что представляет практический интерес при оценке в рутинной клинической практике.

Установлено, что чаще жалобы на симптомы инсомнии предъявляют:

- ✓ женщины старшей возрастной группы, разведенные или живущие раздельно;
- ✓ лица с начальным образованием;
- ✓ неработающие пенсионеры или инвалиды;
- ✓ лица, проживающие в коммунальной квартире [7].

Развитию инсомнии, кроме упомянутых выше социально-демографических факторов, способствуют определенные особенности личности (например, нейротизм, перфекционизм), сменный характер производственной деятельности. Среди патологических состояний установлена тесная связь инсомнии с психическими расстройствами (депрессия, тревожные расстройства), неврологическими и респираторными заболеваниями, болезнями желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата [8].

### Прогностическая роль инсомнии

Инсомния имеет серьезные индивидуальные и социальные последствия и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Наиболее неблагоприятным течением и прогнозом характеризуется инсомния с короткой продолжительностью сна [4, 5].

В крупном проспективном когортном исследовании Sleep Heart Health Study сочетание жалоб на бессонницу или низкое качество сна и объективно подтвержденной короткой продолжительности сна (менее шести часов) было связано с максимальным риском развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при среднем периоде наблюдения 11,4 года (относительный риск (ОР) 1,29; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,66) [9].

Метаанализ с включением 153 исследований (свыше 5 млн участников) продемонстрировал, что короткая продолжительность сна связана с повышенной заболеваемостью и общей смертностью (ОР 1,12; 95% ДИ 1,08–1,16) [10].

Крупный систематический обзор и метаанализ когортных исследований (n = 122 501) показали, что лица без известных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с инсомнией характеризовались увеличением риска развития ССЗ или сердечно-сосудистой смерти на 45% в течение периода наблюдения от трех до 20 лет [11]. Другой метаанализ 17 когортных исследований продемонстрировал повышение ОР смертности от ССЗ среди пациентов без ССЗ с инсомнией на 33% [12].

### Терапия бессонницы

Лечение инсомнии – сложная мультидисциплинарная проблема. Безусловно, приоритетным методом остается когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И), направленная на факторы, поддерживающие инсомнию, и во многих случаях позволяющая восстановить нормальный сон без лекарственных средств за 4–8 недель.

Европейское общество по изучению сна (ESRS), Американская академия медицины сна (AASM), Американский колледж врачей (ACP) и Британская ассоциация психофармакотерапии рекомендуют КПТ-И в качестве начального лечения для взрослых с хронической бессонницей [13–17]. Медикаментозное лечение и комбинированная терапия – дополнительные значимые компоненты, позволяющие



достигать наиболее эффективного результата [18]. Аналогичной позиции придерживаются и российские специалисты [19].

Медикаментозное лечение бессонницы требует баланса между преимуществами и рисками, что предполагает выбор оптимального фармакологического агента с учетом возраста, анамнеза, коморбидных состояний. Особого внимания заслуживают корректное дозирование и график приема препаратов, а также мониторинг эффективности и безопасности.

В свою очередь седативно-гипнотические препараты остаются наиболее часто назначаемыми при бессоннице. Данные лекарственные средства могут применяться для симптоматической коррекции в монорежиме или в качестве дополнения к КПТ-И. Однако применение снотворных препаратов сопряжено с риском развития побочных эффектов, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Так, средства бензодиазепинового ряда приводят к развитию толерантности (привыкания): приходится постепенно увеличивать дозу препарата для достижения того же самого эффекта. Критерием развития зависимости служит абстинентный синдром: при отмене препарата нарушения сна резко усиливаются и возникает целый спектр побочных эффектов, преимущественно вегетативного характера. К значимым побочным эффектам относятся снижение памяти, внимания, времени реакции – так называемая когнитивная токсичность, негативно влияющая на работоспособность пациента. У пожилых лиц может наблюдаться стойкий дефект от легкой забывчивости и рассеянного внимания до тяжелой деменции с преобладанием грубой патологии памяти [20]. Повышенный риск развития деменции сохраняется в течение длительного периода после отмены бензодиазепинов, возрастает вместе с длительностью непрерывного приема данных препаратов. У пожилых пациентов также увеличивается риск нежелательных падений при подъеме в утренние часы, когда действие снотворного препарата еще не закончилось. Еще один значимый нежелательный эффект практически всех снотворных средств – возможное утяжеление синдрома обструктивного апноэ сна, что связано со снижением тонуса мускулатуры верхних дыхательных путей.

Пациент-ориентированный подход, направленный на улучшение сна и качества жизни, предполагает использование препаратов для лечения бессонницы, обеспечивающих долгосрочную пользу, но лишенных остаточных эффектов и не вызывающих привыкания. Альтернативный вариант лечения предусматривает применение физиологических агентов, участвующих в регуляции сна. Такие лекарственные средства за счет естественного метаболического пути могут модулировать сон, при этом их использование не сопровождается нежелательными явлениями и токсичностью. На роль безопас-

ных и достаточно надежных регуляторов сна могут претендовать аминокислотные соединения, такие как глицин, 5-гидрокситриптофан, L-триптофан. Вместе с тем из-за отсутствия достаточной доказательной базы, основанной на результатах рандомизированных контролируемых исследований, в опубликованных рекомендациях по ведению пациентов с инсомнией растительные препараты и биологически активные добавки не отнесены к категории рекомендованных [13, 14, 19], их не следует рассматривать как препараты первого ряда.

## Глицин

Глицин является нейромедиаторной аминокислотой, которая, связываясь с соответствующими рецепторами, оказывает «тормозящее» воздействие на нейроны. Такой эффект обусловлен, с одной стороны, уменьшением выделения из нейронов «возбуждающих» аминокислот (например, глутаминовой), с другой – увеличением выделения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Указанные процессы реализуются за счет связывания глицина с двумя разными рецепторами: глутаматными N-метил-D-аспартата (NMDA) и рецепторами глицина соответственно. Так, мышечная атония во время фазы быстрого сна запускается активацией глицинергических премо-нейронов ствола головного мозга [21].

В экспериментальных работах также показано, что глицин характеризуется противовоспалительными свойствами, уменьшает накопление абдоминального жира у крыс [22, 23].

Поскольку глицин считается биологически нейтральной молекулой, изначально он применялся как изоазотистый контроль в исследованиях аминокислотных добавок, однако полученные при этом неожиданные результаты послужили толчком к изучению влияния глицина на сон [24].

Как известно, сон и внутренняя температура тела коррелируют между собой. Внутренняя температура тела характеризуется циркадными колебаниями: снижается в начале сна, продолжает уменьшаться во время сна и постепенно повышается к моменту пробуждения. При введении крысам глицина перорально в дозе 2 г/кг значительно снижается внутренняя температура тела в дополнение к расширению сосудов. В другой серии экспериментальных исследований перорально введенный глицин действовал на рецепторы NMDA в супрахиазматическом ядре, в результате чего расширялись сосуды и, как следствие, снижалась внутренняя температура тела [25]. Кроме того, оценивалось влияние глицина на сон крыс с помощью электроэнцефалограммы/электромиограммы. Глицин значительно стимулировал медленный сон и уменьшал состояние бодрствования у крыс с нарушенным сном после двух часов перорального приема. Пероральный прием глицина увеличивает высвобождение внеклеточного серотонина в префронтальной коре головного мозга крысы, что может поддерживать глицин-опосредованное улучшение качества сна [25].



Был проведен ряд клинических исследований по оценке влияния глицина на сон. В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании с участием 19 женщин в возрасте 24–53 года с жалобами на снижение качества сна (показатель по Питтсбургскому индексу качества сна (PSQI)  $\geq 6$  баллов) глицин значительно уменьшал ощущение усталости на следующее утро по данным анкетирования [26].

В другое исследование со сходным дизайном было включено 11 добровольцев (восемь женщин и трое мужчин в возрасте 30–57 лет), у которых средний балл PSQI составил 8,07. Всем участникам выполнялась полисомнография (ПСГ), субъективно качество сна анализировали с помощью опросника сна SMH (the St. Mary's Hospital) и оценивали дневную сонливость на следующий день. Результаты ПСГ продемонстрировали, что прием глицина стабилизировал сон, уменьшал латентный период до начала медленноволнового сна без значимых изменений в архитектонике [27]. Анкетирование показало, что глицин также субъективно повысил удовлетворенность сном, уменьшил трудности засыпания и благоприятно повлиял на эффективность сна. Кроме того, значительно уменьшилась дневная сонливость в утренние часы по данным визуальной аналоговой шкалы.

Отдельно необходимо подчеркнуть безопасность глицина. По отчетам исследователей, серьезных нежелательных явлений не наблюдалось даже при использовании высоких доз препарата (9–31 г/сут) [25]. Кроме того, глицин не вызывает дневную сонливость. Подтверждение тому – результаты плацебоконтролируемого исследования с участием здоровых добровольцев, у которых продолжительность сна в течение трех последовательных ночей сократилась на 25% от привычной. Применение глицина в дозе 3 г ассоциировалось со значительным снижением утомляемости по визуальной аналоговой шкале и сонливости, что показало и анкетирование. В данном исследовании оценивали также работоспособность, что представляет особый интерес и социальную значимость при использовании препаратов, регулирующих сон. В группе глицина по сравнению с плацебо отмечалось значимое уменьшение времени реакции в тесте на психоomotorную бдительность в первый ( $p = 0,003$ ) и третий дни ( $p = 0,05$ ) наблюдения [28].

Таким образом, глицин улучшает качество сна субъективно и объективно, при этом лишен серьезных побочных эффектов. Эти характеристики препарата определяют возможные преимущества его использования в когорте пожилых пациентов, при коморбидных состояниях, требующих приема большого количества медикаментов, что повышает риск межлекарственных взаимодействий, и могут учитываться при назначении препарата по установленным показаниям (стрессовые ситуации, различные функциональные и органические заболевания нервной системы и др.) лицам с сопутствующими

нарушениями сна. Отсутствие дневной сонливости на фоне приема глицина также является важным аспектом его безопасного использования в клинической практике.

#### L-триптофан

L-триптофан является протеиногенной аминокислотой и биологическим предшественником серотонина и ниацина. Ряд исследований свидетельствует о том, что потребление продуктов с высоким содержанием триптофана, таких как молоко, связано с улучшением сна. Отдельные работы также демонстрируют улучшение показателей качества сна при использовании L-триптофана [29]. Однако влияние триптофана на сон комплексное, одним из определяющих факторов его эффективности является суточная доза.

В клинических рекомендациях AASM по лечению хронической инсомнии у взрослых указано на неэффективность и нецелесообразность применения триптофана в дозе 250 мг [14]. Руководство ESRS по ведению пациентов с инсомнией не рекомендует использовать триптофан при хронической инсомнии [13]. Тем не менее в метаанализе, опубликованном в 2021 г., были изучены данные 21 рандомизированного контролируемого исследования влияния L-триптофана на качество сна. Дозы триптофана варьировались от 250 до 15 г, режим назначения был сходным – за 20–30 минут до сна [30]. Показано, что L-триптофан способен сокращать время бодрствования после начала сна (wake after sleep onset, WASO). Кроме того, у пациентов, получающих препарат в дозе свыше 1 г, это время более короткое, чем у тех, кто применяет L-триптофан в дозе менее 1 г (56,55 против 28,91 минуты;  $p = 0,001$ ). Применение препарата в дозе свыше 1 г при инсомнии улучшает показатели общего времени сна и эффективности сна по сравнению с суточной дозой менее 1 г [30].

Причина такого дозозависимого эффекта может быть связана с ферментным метаболизмом. Триптофан-гидроксилаза – лимитирующий фермент, который превращает триптофан в 5-гидрокситриптамин (предшественник серотонина), обычно не насыщен триптофаном. Доза триптофана свыше 1 г необходима для увеличения уровня триптофана в головном мозге для ограничения скорости конверсии. Когда фермент достаточно насыщен, может также увеличиваться синтез мелатонина, что способствует седативному эффекту [31].

Таким образом, L-триптофан способен улучшать качество сна, однако его оптимальный режим дозирования и влияние на архитектуру сна (восстановление NREM-сна) не изучены. Необходимы дополнительные исследования для оценки клинической эффективности триптофана при бессоннице.

#### 5-гидрокситриптофан

5-гидрокситриптофан (5-hydroxytryptophan – 5-НТФ) является промежуточным метаболитом незаменимой аминокислоты L-триптофана в био-





синтезе серотонина, легко проникает через гемато-энцефалический барьер и эффективно увеличивает синтез серотонина в центральной нервной системе. Влияние 5-НТР на структуру сна неоднозначно: имеются данные как об увеличении, так и об уменьшении фазы быстрого сна, о пролонгации медленноволнового сна [32]. Предполагается, что влияние серотонина на сон и бодрствование зависит от дифференциальной активации серотонинергической системы (введение высоких или низких доз предшественника 5-НТР) и времени активации (свет или темнота соответствующего цикла) [33]. Точный механизм реализации седативных эффектов 5-НТР неясен. Непонятно, он опосредован только превращением в серотонин или имеются альтернативные пути.

Как и L-триптофан, в терапевтических дозах 5-НТР не влияет на нормальное распределение стадий сна как при кратковременном, так и при длительном лечении. В настоящее время данные о влиянии 5-НТР на симптомы инсомнии ограничены [34]. В одной работе на экспериментальной модели бессонницы у крыс, вызванной кофеином, показаны ингибирующие эффекты комбинированного введения ГАМК/5-НТР на двигательную активность, увеличение продолжительности сна и уменьшение латентного периода, что указывает на потенциальную эффективность комбинации ГАМК/5-НТР у пациентов с инсомнией [35].

## Заключение

Социальная значимость и высокая распространенность инсомнии в популяции обуславливают необходимость расширения клинического опыта в вопросах ее диагностики и терапии.

Первая линия лечения инсомнии – КПТ-И не всегда приемлема и доступна для пациентов. Применение снотворных препаратов, особенно в отдельных когортах пациентов (пожилые, пациенты с коморбидной патологией), сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов. Соотношение «риск – польза» при их назначении изменяется.

От снотворных средства препараты на основе аминокислот отличаются низкой частотой нежелательных явлений, при этом обладают свойствами регуляции сна. Будучи безрецептурными средствами, они характеризуются высокой доступностью для пациентов, хорошей переносимостью и безопасностью, выступают в роли альтернативных инструментов для медикаментозной коррекции бессонницы. Однако в настоящее время в международных документах отсутствуют рекомендации по применению аминокислотных добавок при инсомнии, поскольку необходимы дальнейшие исследования, включая рандомизированные контролируемые испытания, для детализации их роли в коррекции нарушений сна. \*

Публикация поддержана  
ООО «Мьюз Медиа», Россия.

## Литература

1. International classification of sleep disorders. 3<sup>rd</sup> ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Lamberg L. Several sleep disorders reflect gender differences // *Psychiatric News*. 2007. Vol. 42. № 8. P. 40.
3. Benjamins J.S., Migliorati F., Dekker K. et al. Insomnia heterogeneity: characteristics to consider for data-driven multivariate subtyping // *Sleep Med. Rev.* 2017. Vol. 36. P. 71–81.
4. Ferini-Strambi L., Auer R., Bjorvatn B. et al. European Sleep Foundation. Insomnia disorder: clinical and research challenges for the 21st century // *Eur. J. Neurol.* 2021. Vol. 28. № 7. P. 2156–2167.
5. Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Liao D. et al. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder // *Sleep Med. Rev.* 2013. Vol. 17. № 4. P. 241–254.
6. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences // *J. Clin. Sleep Med.* 2007. № 3. P. 7–10.
7. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С., Фильченко И.А. и др. Социально-демографические аспекты инсомнии в российской популяции по данным исследования ЭССЕ-РФ // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118. № 4–2. С. 26–34.
8. Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S. et al. Insomnia: epidemiology and risk factors. Principles and practice of sleep medicine. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 761–768.
9. Bertisch S.M., Pollock B.D., Mittleman M.A. et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: sleep heart health study // *Sleep*. 2018. Vol. 41. № 6.
10. Itani O., Jike M., Watanabe N. et al. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 246–256.
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. Li M., Zhang X.W., Hou W.S., Tang Z.Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 176. № 3. P. 1044–1047.
13. 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.
14. 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.



NOW Глицин 1000 мг

ПЛАНЕТА  
СПОКОЙНЫХ СНОВ



Актуальная дозировка Глицина 1000 мг  
от производителя №1 аминокислот в мире<sup>1</sup>

- Качественная терапия бессонницы без изменения архитектуры сна и циркадных ритмов<sup>2</sup>
- Высокая физиологичность действия и дозировки, обеспечивающая эффект торможения<sup>3</sup>
- Подтвержденные нейропротекторные свойства<sup>4</sup>

Рекомендации по применению:



продолжительность приема **1** месяца



взрослым по **1** капсуле



до **3** раз в день во время еды



подходит веганам/вегетарианцам

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.

Упаковка: 100 капсул.



RU.77.99.11.003.E.007652.09.13

Реклама

1. www.nowfoods.com. 2. Yamadera W., Inagawa K., Chiba S., Bannai M., Takahashi M., Nakayama K. Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes // Sleep and Biological Rhythms. 2007. V.5. P. 126-131. 3. Yao W., Ji F., Chen Z., Zhang N., Ren S., Zhang X., Liu S., Lu W. Glycine Exerts Dual Roles in Ischemic Injury Through Distinct Mechanisms // Stroke. 2012. V.43. P.2212-2220. 4. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A., Raevskiy K.S., Alekseev A.A., Bashkatova V.G., Kovalenko A.V., Kudrin V.S., Yakovleva E.V. Neuroprotective Effects of Glycine for Therapy of Acute Ischaemic Stroke // Cerebrovascular Diseases. 2000. V.10. P.49-60.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама



15. 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.
16. Wilt T.J., MacDonald R., Brasure M. et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol. 165. № 2. P. 103–112.
17. 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. 1577–1600.
18. Abad V.C., Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management // *Drugs Aging.* 2018. Vol. 35. № 9. P. 791–817.
19. 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.
20. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Авдеева Т.И. и др. Отдаленные последствия длительного неконтролируемого употребления анксиолитических и снотворных препаратов в пожилом возрасте: когнитивные расстройства // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115. № 12. С. 50–64.
21. Morales F.R., Sampogna S., Rampon C. et al. Brainstem glycinergic neurons and their activation during active (rapid eye movement) sleep in the cat // *Neuroscience.* 2006. Vol. 142. № 1. P. 37–47.
22. Zhong Z., Wheeler M.D., Li X. et al. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003. Vol. 6. № 2. P. 229–240.
23. Hafidi M., Perez I., Zamora J. et al. Glycine intake decreases plasma free fatty acids, adipose cell size, and blood pressure in sucrose-fed rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 287. № 6. P. R1387–R1393.
24. Bannai M., Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep // *J. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 118. № 2. P. 145–148.
25. Bannai M., Kawai N., Nagao K. et al. Oral administration of glycine increases extracellular serotonin but not dopamine in the prefrontal cortex of rats // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 65. P. 142–149.
26. Inagawa K., Hiraoka T., Kohda T. et al. Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality // *Sleep Biol. Rhythm.* 2006. Vol. 4. P. 75–77.
27. Yamadera W., Inagawa K., Chiba S. et al. Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes // *Sleep Biol. Rhythm.* 2007. Vol. 5. P. 126–131.
28. Bannai M., Kawai N., Ono K. et al. The effects of glycine on subjective daytime performance in partially sleep-restricted healthy volunteers // *Front. Neurol.* 2012. Vol. 3. ID 61.
29. Binks H., Vincent G., Gupta C. et al. Effects of diet on sleep: a narrative review // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. № 4. P. 936.
30. Sutanto C.N., Loh W.W., Kim J.E. The impact of tryptophan supplementation on sleep quality: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *Nutr. Rev.* 2021.
31. Mohajeri M.H., Wittwer J., Vargas K. et al. Chronic treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate improves emotional processing, mental energy levels and reaction time in middle-aged women // *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 113. № 2. P. 350–365.
32. Meolie A.L., Rosen C., Kristo D. et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1. № 2. P. 173–187.
33. Monti J.M. Serotonin control of sleep-wake behavior // *Sleep Med. Rev.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 269–281.
34. Bruni O., Angriman M., Melegari M.G., Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders // *Expert Opin. Pharmacother.* 2019. Vol. 20. № 18. P. 2257–2271.
35. Hong K.B., Park Y., Suh H.J. Two combined amino acids promote sleep activity in caffeine-induced sleepless model systems // *Nutr. Res. Pract.* 2018. Vol. 12. № 3. P. 208–214.

### The Role of Over-the-Counter Amino Acid-Based Supplements for the Treatment of Insomnia

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

*Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg*

Contact person: Yelena A. Medvedeva, medvedeva\_ea@almazovcentre.ru

*The review discusses the problem of insomnia in clinical practice focusing on epidemiology, risk factors and prognostic role. The issues of insomnia therapy and the choice of optimal treatment considering harm-benefit ratio are reviewed. Given the aging population and the accumulation of risk factors, clinicians are faced with the need for safe sleep disorders treatment. The results of experimental and clinical studies on the use of amino acid non-prescription drugs for the treatment of insomnia are presented.*

**Key words:** *insomnia, epidemiology, safe therapy, glycine, L-tryptophan, 5-hydroxytryptophan*



29 РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

# ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

2022 / 04.04 - 07.04

ONLINE

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

Реклама

Онлайн-трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru). Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте конгресса

[www.chelovekilekarstvo.ru](http://www.chelovekilekarstvo.ru)



# Сновидения – от порядка к хаосу и обратно

С.В. Авакумов, к.псих.н.

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Авакумов, asv1004@mail.ru

Для цитирования: Авакумов С.В. Сновидения – от порядка к хаосу и обратно // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 33. С. 68–71.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-68-71

*Данная статья является результатом осмысления и обобщения как имеющихся в литературе данных, так и результатов собственных исследований в области психологии сна и сновидений. В качестве отправной точки используется представление о сновидении как высокоэнтропийной среде в информационном смысле этого понятия. Такое высокоэнтропийное состояние в цикле «бодрствование – сон» обусловлено процессами утилизации накопленных во время бодрствования продуктов психического функционирования. Обращение к сновидению после пробуждения указывает на незавершенность этого процесса во время сна и необходимость бодрственного ресурса для его завершения.*

**Ключевые слова:** гомеостаз, энтропия, неэнтропия, состояние сна, фаза быстрого сна, фаза медленного сна, сновидение, стресс, конфликт, эрос, танатос, токсичность

## Введение

В данной работе подход к пониманию сновидения как процесса основан на теоретической модели феномена, детально разработанной и представленной в двух работах [1, 2]. Живой организм как термодинамическая система характеризуется способностью поддерживать состояние с низкой энтропией в высокоэнтропийной среде. То есть, являясь высокоорганизованной структурой, он находится в неравновесном балансе в среде с высокой энтропией (мерой неупорядоченности) и способен удерживать этот неравновесный баланс на протяжении определенного периода времени. Поддержание оптимального неравновесного состояния со средой живым организмом возможно лишь благодаря постоянному притоку «высокоорганизованной энергии», получаемой путем усвоения, в частности, сложных белковых соединений, углеводов, жиров и выведения низкоорганизованной энергии в форме тепла, а также токсичных, высокоэнтропийных продуктов жизнедеятельности [3].

Центральной характеристикой живого объекта, отличающей его от неживой материи, является

усилие по отношению к внешней среде, воздействие на нее с целью удержания гомеостатического низкоэнтропийного состояния. Таким образом, можно говорить об определенном напряжении, которое возникает на границе раздела двух сред – живой и неживой (низко- – высокоэнтропийной). Аналогичное напряжение возникает и при контакте с любым другим живым организмом. Каждый из них, являясь элементом внешней по отношению к исходному среде, становится объектом воздействия и оказывает этому воздействию сопротивление. В этом смысле для исходного живого объекта любой элемент внешней среды, как живой, так и неживой, является частью среды, на которую объект воздействует с целью поддержания высокоорганизованного и низкоэнтропийного состояния. В свою очередь указанные внешние объекты сопротивляются такому воздействию, пытаясь сохранить собственное гомеостатическое состояние.

Все без исключения потребности в отношениях с внешней средой исчерпываются необходимостью поддержания и оптимизации гомеостаза. При этом даже такая на первый взгляд стоящая



особняком в этом ряду потребность в продолжении рода решает ту же задачу – удержание высокого уровня внутренней организации в условиях изменяющейся внешней среды. Здесь это происходит за счет смены поколений и генерации внутривидового разнообразия, позволяющего адаптироваться к изменившимся внешним условиям.

### **Конфликт как способ поддержания психофизиологического гомеостаза и два вида энтропии**

Напряжение на границе живого объекта и внешней среды, в частности между ним и другими живыми объектами, дает основание характеризовать отношения между объектами как конфликтные, поскольку центральной характеристикой конфликта является напряжение между двумя или большим числом полярных элементов. Очевидно, что необходимость в поддержании гомеостаза представляет собой существование в условиях перманентного конфликта со средой. Следовательно, конфликт, в самом широком смысле этого слова, – наиболее общая характеристика любого живого объекта.

Переходя от абстрактного живого объекта к человеку, можно вспомнить, что еще античные мыслители, такие как Платон, а ближе к нашим дням З. Фрейд, рассматривали существование субъекта как результат противостояния двух полярных сил – порядка и хаоса (миф о душе Платона [4]) или Эроса (стремление к жизни) и Танатоса (стремление к смерти) [5], то есть сил, увеличивающих и уменьшающих организованность человека как системы. З. Фрейд говорил о так называемой упругости психики, то есть стремлении после внешних и внутренних воздействий возвращаться в исходное состояние [4]. О том же, но на уровне этносов («позитивные этнические системы» vs «антисистемы») писал и Л. Гумилев [6]. Он описывал взаимодействие этносов как склонность одних («антисистемы») осуществлять разрушающее воздействие на других («позитивные этнические системы») и способность или неспособность последних противодействовать этому (своего рода «упругость»).

Тем не менее следует иметь в виду, что взаимодействие субъекта со средой в плане энтропийного обмена включает два качественно различных аспекта: либо поглощение/отведение из среды/в среду продуктов усвоения/обмена (здесь энтропия выступает в своем естественнонаучном или вещественном понимании) и поглощение/отведение информации. В последнем случае энтропия выступает в информационной ипостаси. Таким образом, можно говорить о двух модальностях энтропии – вещественной и информационной. Необходимо отметить, что эти два вида энтропии взаимосвязаны, но на се-

Наиболее глубоким, фундаментальным свойством любой живой системы является необходимость поддержания гомеостаза. Все без исключения потребности взаимодействия с внешней средой обусловлены только этой необходимостью.

Психика как информационная компонента, регулируя отношения с внешней средой, в качестве сверхзадачи также следует этой необходимости. При этом все внешние отношения могут рассматриваться как потенциально снижающие или увеличивающие энтропию живой системы

годняшний день эта связь еще определена не в полной мере. Несмотря на это, для целей дальнейшего изложения будет достаточно понимания, что энтропийные отношения со средой имеют два аспекта – вещественный и информационный. Первый заключает в себе несомненный физиологический смысл, второй – психологический (в случае внешнего обмена с другими людьми – социальный).

Обобщая сказанное, можно сделать вывод, что наиболее глубоким, фундаментальным свойством любой живой системы является необходимость поддержания гомеостаза. Все без исключения потребности взаимодействия с внешней средой обусловлены только этой необходимостью. Психика как информационная компонента, регулируя отношения с внешней средой, в качестве сверхзадачи также следует этой необходимости. При этом все внешние отношения могут рассматриваться как потенциально снижающие или увеличивающие энтропию живой системы. То же можно сказать и о внутренних источниках. Поскольку каждый орган (подсистема) ведет сугубо «эгоистический образ жизни», а организм в целом помимо необходимости в поддержании гомеостаза («Эрос») мотивирован и силами, его разрушающими («Танатос»), психика, следуя этой сверхзадаче, осуществляет координирующие и регулирующие шаги, направленные на поддержание психофизиологического гомеостаза. Чем сильнее угроза увеличения энтропии (в обоих ее аспектах), тем большие усилия по поддержанию гомеостаза необходимы.

Любой внешний объект в этом смысле служит вызовом для внутренней среды. Он может быть как источником ресурса упорядоченности (не-энтропии), так и энтропии. При этом отношения с высокоорганизованными объектами носят в основном информационный характер (понятно, что есть ситуации и вещественного энтропийного обмена; в частности, отношение младенца к его





матери включает вещественный аспект поглощения негэнтропии). Однако отношения с ними определяются той же потребностью в поддержании гомеостаза и они сами выступают для субъекта либо как источники негэнтропии, либо как угроза увеличения энтропии.

Потенциальные объекты или ситуации, несущие негэнтропию для субъекта в физиологическом, вещественном плане, – это пища, воздух, вода, состояние отдыха. В информационном плане это симпатичный человек или животное, живая или неживая природа, порождающая позитивное чувство, и т.д. К объектам, потенциально способным увеличить физиологическую энтропию, нужно отнести продукты жизнедеятельности, испорченную пищу, воду или воздух, усталость, болезнь, телесную деструкцию, дисморфии и т.д. В информационном плане это неживая или изуродованная природа, порождающая чувство брезгливости, отвращения или опасности, опасные люди или животные либо другие объекты.

Естественным регулятором энтропийных отношений с внешней или внутренней средой являются эмоции. Позитивные эмоции должны мотивировать субъекта к установлению и продолжению отношений с внешним объектом, вызывающим эти эмоции, или сохранению того способа активности, который приводит к возникновению таких эмоций, и таким образом усиливать негэнтропийный потенциал. Негативные эмоции, напротив, мотивируют субъекта к прекращению отношений с объектом, переходу к защите или нападению как защитной стратегии в отношениях с ним, прекращению активности, вызывающей негативные эмоции, чтобы не допустить увеличения собственной энтропии. Дружественные объекты – это те, которые готовы поделиться с субъектом организованностью (негэнтропийным потенциалом) в той своей части, где она имеется в достатке, в то же время субъект готов поступить так же по отношению к ним. Враждебные объекты пытаются использовать негэнтропийный потенциал субъекта, ничего не давая взамен. Обедненность одного и того же ресурса у обоих вынуждает их переходить в защитную или агрессивную позицию.

### **Восстановление психофизиологического гомеостаза и сновидение**

Приведенные выше соображения позволяют перейти к предмету данной работы, а именно сновидению. Итак, необходимость поддержания высокого уровня организации требует защищать его и получать негэнтропийный потенциал у других объектов внешней среды. Любые действия подобного рода приводят к напряжению между субъектом и внешними объектами. Такое напряжение требует внутренних усилий, а они в свою очередь сдвигают гомеостаз (сни-

жают уровень организованности) системы. Подобный сдвиг в гомеостатическом состоянии квалифицируется как стресс в широком смысле этого слова. Здесь можно опереться на понятие стресса в редакции Г. Селье, которое подразумевало всевозможные неспецифические реакции организма на сдвигающие гомеостаз факторы [7]. Как было показано ранее [8], сновидение может рассматриваться как часть адаптационного ответа на стресс в широком смысле этого слова с помощью привычных копинг-стратегий субъекта, воспроизводимых в сюжете сновидения. В состоянии сна сдвиг в гомеостатическом состоянии, возникающий в процессе бодрствования, компенсируется, и человек просыпается отдохнувшим. Учитывая, что состояние сна включает две качественно различающиеся фазы – медленного и быстрого сна и специфику физиологических процессов в них [9], можно сделать вывод, что состояние медленного сна предполагает восстановление ресурсности организма, а состояние быстрого сна – восстановление уровня организации психического (информационного) состояния. Появляющийся при этом избыток энтропии утилизируется в ходе обменных физиологических процессов в виде продуктов обмена с высокой энтропией [10].

Состояние сна связано с практически полной переориентацией субъекта от внешнего мира к импульсам, идущим от внутренних органов и систем. При этом во сне мы имеем дело с объектами, в той или иной мере соответствующими объектам внешнего мира, то есть в сновидении имеет место означивание внутренних источников объектами внешнего мира или их комбинациями, которые вступают между собой в какие-либо взаимоотношения. Собственно сновидение – это способ оптимизации уровня организованности как подсистем, так и системы в целом. С учетом того что сновидение само по себе энергозатратный процесс, приводящий соответственно к росту энтропии, должен иметься механизм избавления от увеличившейся в ходе сновидения энтропии. В данном случае высокоэнтропийные продукты утилизируются самим процессом существования субъекта в пространстве сновидения путем канализации их в структуру обменных процессов и отведения во вне в виде продуктов ночного обмена (углекислота и проч.). Следовательно, информационная и термодинамическая энтропии оказываются величинами, переходящими одна в другую.

Какой общий вывод следует из сказанного? С одной стороны, создается впечатление, что сновидения по сути являются психическими отходами и как таковые должны обладать достаточно высокой токсичностью для того, кто их произвел. Близкой позиции придерживался, например, нобелевский лауреат Ф. Крик [11]. С другой стороны, расцвет многочисленных практик



психологической работы со сновидениями, казалось бы, говорит об обратном. Не хотелось бы сравнивать процесс сновидения с процессом пищеварения или дыхания, но один общий момент здесь можно выделить: и в том, и в другом случае нас начинают интересовать эти оба процесса, если мы испытываем определенный дискомфорт или иные проблемы, связанные с ними. То есть запоминание и возврат к сновидениям в бодрствовании указывают на то, что процесс утилизации психического материала не закончен и в нем имеют место «непереваренные остатки». По сути, когда мы припоминаем сновидения, мы оказываемся свидетелями промежуточного результата избавления психики от токсичных продуктов, «хорошим» финалом которого должна стать физиологическая утилизация токсичного психического продукта со спокойным пробуждением и забыванием сновидения. Соответственно возврат к этим «токсическим остаткам» в бодрствовании выглядит закономерным и даже желательным, поскольку позволяет завершить начатое во сне.

Сновидение представляет собой драматизированную внутреннюю реальность, структура которой состоит из двух частей и включает, во-первых, реализацию ситуации, вызывающую увеличение энтропии (стрессор), а во-вторых, усилия по ее разрешению в виде привычных стратегий совладания со стрессом.

Опираясь на приведенные выше соображения о взаимосвязи эмоций и энтропии, можно сделать следующий вывод. Кошмарные сновидения с пробуждением служат индикаторами того, что попытка адаптации к сдвигающим гомеостаз факторам несостоятельна и приводит лишь к увеличению энтропии. Тревожные сновидения с пробуждением в тревоге также являются индикаторами несостоятельности адаптационных шагов, однако в меньшей степени выраженности. Сновидения с позитивным исходом – очевидные индикаторы успешной адаптации, приводящей к оптимизации состояния и снижению энтропии, однако сам факт их запоминания также говорит о недостаточности «ночной работы». \*

## Литература

1. Авакумов С.В. Психология сновидения. СПб.: Изд-во СПбГЭТУ «ЛЭТИ», 2008.
2. Авакумов С.В. Теоретико-методологические аспекты построения модели сновидения в норме и патологии // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2009. № 112. С. 226–234.
3. Основы общей биологии / под ред. Э. Либберта. Пер. с нем. М.: Мир, 1982.
4. Платон. Избранные диалоги (Библиотека античной литературы). М.: Художественная литература, 1965.
5. Фрейд З. Введение в психоанализ. Лекции. М.: Наука, 1989.
6. Гумилев Л. Древняя Русь и Великая степь (Библиотека истории и культуры). М.: Айрис-пресс, 2009.
7. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М.: Медгиз, 1960.
8. Авакумов С.В. Символизм и динамика сюжета сновидения. Доклад на VII Всероссийской конференции «Актуальные проблемы сомнологии». М., 2010.
9. Ковальзон В.М. Природа сна // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1993. № 5–6. С. 627–634.
10. Авакумов С.В. Энтропия и сновидение. Доклад на международной конференции «Психология трансцендентного». СПб., 2011.
11. Crick F, Mitchison G. The function of dream sleep // Nature. 1983. Vol. 204. P. 111–114.

## Dreams – from Order to Chaos and Back

S.V. Avakumov, PhD

East-European Psychoanalytic Institute, St.-Petersburg

Contact person: Sergey V. Avakumov, asv1004@mail.ru

*This article is the result of comprehension and generalization of both the data available in the literature and the results of own research in the field of psychology of sleep and dreams. The idea of a dream as a highly entropic environment in the informational sense of this concept is used as a starting point. This highly entropic state in the 'wakefulness – sleep' cycle is caused by the processes of utilization of the products of mental functioning accumulated during wakefulness. Turning to a dream after waking up indicates the incompleteness of this process during sleep and the need for a waking resource to complete it.*

**Key words:** homeostasis, entropy, negentropy, sleep state, rem sleep phase, slow sleep phase, dreaming, stress, conflict, eros, thanatos, toxicity



## В память о Льве Мухарамовиче Мухаметове – первооткрывателе однополушарного сна

О.И. Лямин

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

*Калифорнийский университет, Лос-Анжелес*

Я познакомился со Львом Мухарамовичем Мухаметовым в 1982 г., сразу после окончания биологического факультета Московского государственного университета. В тот же год я стал сотрудником его научной группы и вскоре оказался на Утришской морской станции (УМС) Института проблем экологии и эволюции Российской академии наук им. А.Н. Северцова. Биостанция была создана в 1974 г. для изучения морских млекопитающих. Л.М. Мухаметов был одним из ее основателей. По сути он руководил развитием и был научным куратором биостанции до последних лет. В течение всего этого периода все важнейшие события на УМС происходили с его участием. Я уверен, что наша жизнь на «Утрише» (так мы называли УМС) в самых разных ее проявлениях и с ее особенной атмосферой (особенно в 1980–90-х гг.) была бы совершенно другой, если бы не было Л.М. Мухаметова. Для меня он был частью «Утриша».

Исследование сна морских млекопитающих было одним из приоритетов на Утрише. Л.М. Мухаметов был инициатором и впоследствии руководил этими исследованиями на протяжении нескольких десятилетий. Вместе с коллегами он открыл однополушарный сон у дельфинов и в дальнейшем исследовал особенности сна более чем у десяти видов морских млекопитающих, включая китообразных, ластоногих и морских коров (ламантинов).

В 1984 г. Л.М. Мухаметов создал коммерческий дельфинарий (ООО «Утришский дельфинарий») с целью, чтобы часть прибыли использовалась для поддержки научных исследований на морских млекопитающих. И это действительно работало в течение многих лет! Часть дохода дельфинария Лев Мухарамович использовал на доплату (а иногда и зарплату) научным сотрудникам, приобретение животных и корма для них. Он финансировал (частично или даже полностью) поездки на научные конференции и в экспедиции, а также строительство лабораторных и жилых помещений на Утрише.

Вместе со Львом Мухарамовичем мы провели первые эксперименты по изучению особенностей сна северных морских котиков. Вместе с ним я впервые выехал за границу, в Перу, для исследований сна амазонских ламантинов и южных морских львов. Позже в дельфинарии Тель-Авива мы пытались разобраться с поведенческими признаками быстрого сна у дельфинов, а в океанариуме Сан-Диего – у серого кита и дельфинов Коммерсона.

Л.М. Мухаметов был непростым человеком. Он был непримирим в отстаивании своих научных взглядов и убеждений, мог быть резким. С ним было не всегда легко работать. Мы часто спорили, но всегда приходили к согласию, и, как оказывалось впоследствии, именно принятое нами решение было наиболее правильным. В последние годы Лев Мухарамович отошел от активной научной деятельности, хотя и старался быть в курсе новых исследований. Таким был знаменитый российский ученый – первооткрыватель однополушарного сна.









# НЕЙРОН-СПЕКТР-СМ

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОЛИСОМНОГРАФ



Портативный полисомнограф «Нейрон-Спектр-СМ» позволяет проводить комплексные полисомнографические исследования как в стационаре, так и в необорудованной больничной палате или на дому у пациента (типы I, II и III в соответствии с рекомендациями Российского общества сомнологов).

-  Полный набор ПСГ-датчиков и электродов
-  Автоматические инструменты анализа ПСГ
-  Регистрация сигнала на карту памяти прибора и в память ноутбука по Wi-Fi-соединению
-  Синхронная видеозапись обследования
-  Облачное хранилище обследований
-  Более 24 часов работы без замены батареи

**Бодрость  
днем**



**Спокойствие  
ночью**



**НООФЕН®**  
АМИНОФЕНИЛМАСЛЯНАЯ  
КИСЛОТА

**ПРОТЕСТИРОВАН  
НА КОСМОНАВТАХ\***

## Восстанавливает ГАМК-обмен<sup>1</sup>

- Уменьшение головокружений и головных болей<sup>1\*\*</sup>
- Улучшение сна и настроения<sup>2</sup>

\*В 1975 году была включена в аптечку космонавтов, участвовавших в экспериментальном полёте «Союз» – «Аполлон».

\*\*В составе комплексной терапии.

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

1. ИМП лекарственного препарата Ноофен от 04.12.2018 г. 2. Насонова Т.И. и соавт. Хроническая ишемия мозга и метаболический синдром. Журнал неврологии им. Маньковского, 2014. Т.2, №4. С.34-40.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

СОЗДАНО OLAINFARM  
ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

125212, г. Москва,  
Головинское ш., д. 5, корп. 1, эт. 2, пом. 2137а  
Тел./факс +7 499 551 51 10  
olainfarmrus@olainfarm.com, ru.olainfarm.com

**OlainFarm**

RUN000012 01.08.2020