

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

19
2016

*неврология
и психиатрия*

СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА – 4

С П Е Ц Ы П У С К

ДОНОРМИЛ®

SANOFI 

РЕКОМЕНДУЙТЕ СПАТЬ, А НЕ СЧИТАТЬ



- Сохраняет физиологическую структуру сна^{1,3}



- Применяется за 15–30 минут до сна¹



- Не выявлено признаков синдрома отмены²

- Может применяться на всем протяжении беременности¹

РЕКЛАМА

ДОНОРМИЛ® ПРИ РАССТРОЙСТВАХ СНА

Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®
Регистрационный номер: П № 008683/01 от 06.07.2010. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеарат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6 000 – 1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Сеписперс AP 7001 [гипромеллоза 2–4%; титана диоксид С177891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%] – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H1-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: преходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома, или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, со-

провождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. От 1/2 до 1 таблетки в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения – нарушение аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией.



SARU.DONO.16.04.0464

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил, РУ П № 08683/01-020512.
2. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил (доксиламин) в клинической практике // РМЖ. 2011. № 30. С. 1877–1883.
3. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005. 2. С. 23–26.

реклама

Произведено во Франции.

 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb®

* Распространение в России: ЗАО «Авентис Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11.



Кафедра нервных болезней Института профессионального образования и отделение медицины сна Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов»

Национальное общество специалистов по детскому сну

Российское общество исследователей сновидений

приглашают принять участие в

Х ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

16–17 ноября 2016 года

Москва, выставочный конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, конференц-зал № 2

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: проф. В.Л. Голубев,

доцент М.Г. Полуэктов;

Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин

Члены: проф. Б.М. Блохин, проф. Р.В. Бузунов,
проф. Е.В. Вербицкий, проф. А.В. Голенков,
проф. Е.А. Корабельникова, проф. О.В. Курушина,
проф. О.С. Левин, д.м.н. И.М. Мадаева,
д.м.н. В.А. Михайлов, д.м.н. Г.А. Оганесян,
проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,
д.б.н. И.Н. Пигарев, проф. В.М. Свистушкин,
проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

ТЕМАТИКА СИМПОЗИУМОВ

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

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании

Окончание приема тезисов 31 августа 2016 года

Участие в конференции **БЕСПЛАТНОЕ**

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

Телефон оргкомитета конференции: +7 499 2486968,
адрес электронной почты: strygin67@mail.ru, официальный сайт: www.medsna.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННОЙ НЕВРОЛОГИИ»

1 ноября 2016 | Москва

Организаторы: Сеть диагностических центров «МРТ24»
Академическая клиника неврологии и стоматологии «Сесиль»
на базе НИИ нейрохирургии им. Бурденко
НОЧУ ДПО «Учебный центр инновационной медицины «Сесиль»

В ПРОГРАММЕ:

- Доклады ведущих неврологов, эпилептологов, онкологов, а также кардиологов, гинекологов и других специалистов.
- Мастер-класс по анализу патологий, выявляемых при МРТ-диагностике

КАЖДОМУ ВРАЧУ, ПОСЕТИВШЕМУ КОНФЕРЕНЦИЮ, БУДЕТ ВЫДАНО СВИДЕТЕЛЬСТВО С ИНДИВИДУАЛЬНЫМ КОДОМ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ!

Желающие прочитать свой доклад по теме, близкой к тематике конференции, могут подать заявки и тезисы на рассмотрение до 07.08.2016

 + 7 495 540 540 3 (доб. 272)
+7 916 785 93 86

 doc@mrt24.ru
 www.neurology-msk.ru

Эффективная
фармакотерапия. 19/2016.
Неврология и психиатрия.
Спецвыпуск «Сон и его
расстройства – 4»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

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

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

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

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

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

М.Г. ПОЛУЭКТОВ

Редакционный совет направления «Неврология»

А.В. АМЕЛИН, О.В. ВОРОБЬЕВА,

В.Л. ГОЛУБЕВ, А.Б. ДАНИЛОВ,

Г.Е. ИВАНОВА, Н.Е. ИВАНОВА,

С.Н. ИЛЛАРИОШКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,

С.В. КОТОВ, М.Л. КУКУШКИН,

М.Ю. МАРТЫНОВ, А.В. НАУМОВ,

О.С. ЛЕВИН, М.Г. ПОЛУЭКТОВ,

А.А. СКОРОМЕЦ, И.А. СТРОКОВ,

Г.Р. ТАБЕЕВА, В.А. ШИРОКОВ,

В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Редакционный совет направления «Психиатрия»

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ,

Г.И. КОПЕЙКО, В.Н. КРАСНОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,

С.Н. МОСОЛОВ, Ю.В. ПОПОВ,

А.Б. СМУЛЕВИЧ, А.С. ТИГАНОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3., тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель отдела рекламы

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

Выпускающий редактор А. ЗИМЕНКОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 15 500 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную

версию журнала на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Физиология сна

- В.М. КОВАЛЬЗОН
Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна 6
- Е.М. РУЦКОВА
Инерция сна 16
- О.И. АНТИПОВ, А.В. ЗАХАРОВ
Технические проблемы при автоматическом анализе полисомнограммы
и способы их устранения 24

Клиническая сомнология

- И.В. ПУДИКОВ
Нарушения сна в структуре депрессий: клинические,
полисомнографические и хронобиологические аспекты 28
- Д.И. БУРЧАКОВ, М.В. ТАРДОВ
Расстройства сна во время беременности 36
- Е.А. КОРАБЕЛЬНИКОВА
Инсомния у больных с тревожными расстройствами 44
- П.В. ПЧЕЛИНА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Как лечить инсомнию раннего детского возраста 52
- М.Г. ПОЛУЭКТОВ
О возможности применения снотворных препаратов
в течение длительного времени 60
- А.Д. ПАЛЬМАН
Синдром ожирения – гиповентиляции: современный взгляд 68
- С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ
Возможности лечения храпа и обструктивного апноэ сна
ротовыми аппликаторами 74

Медицина сна

- О.В. БАБКИНА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, О.С. ЛЕВИН
Диагностика дневной сонливости 80
- И.М. МАДАЕВА, Н.В. СЕМЕНОВА, И.Н. ДАНУСЕВИЧ,
Л.И. КОЛЕСНИКОВА
Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин 86

Сомнология в лицах

- А.Ц. ГОЛЬБИН
Великий неудачник, или Уроки судьбы 94

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 19. Neurology and Psychiatry.
Special Issue
'Sleep and Sleep Disorders – 4'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor

M.G. POLUEKTOV

Editorial Council

Neurology

A.V. AMELIN, V.L. GOLUBEV,

A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,

N.Ye. IVANOVA, S.N. ILLARIOSHKIN,

P.R. KAMCHATNOV, S.V. KOTOV,

M.L. KUKUSHKIN, M.Yu. MARTYNOV,

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

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

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

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

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNAKOV,

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

A.B. SMULEVICH,

A.S. TIGANOV

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

Sleep Physiology

V.M. KOVALZON

Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation
of Wakefulness and Sleep

6

Ye.M. RUTSKOVA

Sleep Inertia

16

O.I. ANTIPOV, A.V. ZAKHAROV

Technical Problems Occurring during Automatic Sleep Analysis
and Way of Its Correction

24

Clinical Somnology

I.V. PUDI KOV

Sleep Disorders in Structure of Depression: Clinical, Polysomnographic
and Chronobiological Aspects

28

D.I. BURCHAKOV, M.V. TARDOV

Sleep Disorders in Pregnancy

36

Ye.A. KORABELNIKOVA

Insomnia in Patients with Anxiety Disorders

44

P.V. PCHELINA, M.G. POLUEKTOV

How to Treat Insomnia of Early Childhood

52

M.G. POLUEKTOV

Concerning the Possibility of Long-Term Hypnotic Use

60

A.D. PALMAN

Obesity-Hypoventilation Syndrome: Contemporary Approaches

68

S.L. TSENTERADZE, M.G. POLUEKTOV

Opportunities for Treatment of Snoring and Obstructive Sleep Apnea
with Oral Appliances

74

Sleep Medicine

O.V. BABKINA, M.G. POLUEKTOV, O.S. LEVIN

Diagnostic of Daytime Sleepiness

80

I.M. MADAYEVA, N.V. SEMENOVA, I.N. DANUSEVICH, L.I. KOLESNIKOVA

Climacteric Syndrome, Sleep Disorders and Melatonin

86

Persons in Somnology

A.Ts. GOLBIN

The Great Loser, or Lessons of Fate

94

Уважаемые читатели!



*Михаил Гурьевич ПОЛУЭКТОВ,
вице-президент Национального
общества по сомнологии и медицине
сна, президент Национального
общества специалистов
по детскому сну, председатель
Научного совета Российского
общества сомнологов*

Представляем вашему вниманию четвертый выпуск ежегодного специального номера журнала «Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия», посвященного физиологическим и медицинским аспектам сна. Эти вопросы представляют интерес как для профессионалов-врачей, занимающихся лечением нарушений сна, так и для неспециалистов.

В первом полугодии 2016 г. в Москве и Санкт-Петербурге успешно прошли три научно-практические конференции, посвященные проблемам сна. Еще одна Всероссийская конференция состоится в ноябре. С одной стороны, это отрадно, так как не каждая область медицины может похвастаться такой востребованностью. С другой – необходимость проведения этих мероприятий в том числе обусловлена недостаточной подготовкой врачей по вопросам сомнологии. Они приходят на конференции, чтобы получить не столько информацию о современном состоянии проблемы, сколько первичные знания о физиологии сна и наиболее распространенных его расстройствах. В высших учебных заведениях пока недопустимо мало времени отводится тематике, связанной с состоянием сна, что не позволяет сформировать за время обучения системное представление, необходимое для дальнейшей работы с его нарушениями. Неожиданно востребованными оказались лекционные циклы по актуальным проблемам сна, которые проводились на образовательных интернет-порталах для непрофессиональной аудитории. Оказалось, что молодых людей с разными профессиональными интересами: психологов, менеджеров, журналистов – тоже интересуют «высокая наука» сна.

Еще одной особенностью отечественной сомнологии является активная общественная составляющая. Несмотря на малочисленность специалистов, занимающихся проблемами сна, в России существует шесть профессиональных объединений сомнологов. Такая активность приносит свои плоды на пути официального признания этого направления медицины. В апреле текущего года впервые общественная организация сомнологов получила право называться Российской, поскольку стала полностью соответствовать требованиям регулирующих органов.

В этом номере мы представляем статьи как по физиологии сна, так и по клиническим аспектам его расстройств.

Многообещающим направлением в изучении механизмов сна и бодрствования является исследование одной из важнейших активирующих систем мозга – орексиновой. Этому посвящена статья В.М. Ковальзона (Москва). В работе Е.М. Руцковой (Москва) обсуждается возникновение такого феномена, как инерция сна. Недопущение этого состояния особенно востребовано в военной и авиационной сферах. Вопросы разработки алгоритма автоматического распознавания стадий сна рассмотрены в статье О.И. Антипова и А.В. Захарова (Самара).

В клинической части номера представлены обзоры И.В. Пудикова (Москва) об особенностях сна больных различными депрессивными расстройствами, Д.И. Бурчакова и М.В. Тардова (Москва) о расстройствах сна во время беременности. В лекции Е.А. Корабельниковой (Москва) обсуждаются связь нарушений сна с психическими расстройствами тревожного спектра и возможности их коррекции. Другой, нелекарственный, подход к коррекции нарушений сна предлагается в работе П.В. Пчелиной (Москва) – именно когнитивно-поведенческая терапия в настоящее время считается методом выбора при лечении хронической инсомнии. В статье М.Г. Полуэктова (Москва) рассматривается «большой» вопрос клинической сомнологии: можно ли назначать снотворные препараты на длительное время или пожизненно. Проблеме «настоящего» пиквикского синдрома, вне рамок синдрома obstructive апноэ сна, посвящена публикация А.Д. Пальмана (Москва). Актуальные возможности лечения храпа и апноэ сна при помощи ротовых приспособлений анализируются в работе С.Л. Центерадзе (Москва).

В рубрике «Медицина сна» представлены обзоры О.В. Бабкиной (Москва) о феномене дневной сонливости при болезни Паркинсона и И.М. Мадаевой (Иркутск) о нарушениях сна в климактерическом периоде.

В разделе «Сомнология в лицах» публикуем рассказ А.Ц. Гольбина (Чикаго) о своем видении истории открытия быстрого сна и судьбе одного из авторов этого открытия – Юджина Азеринского. *



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

Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна

В.М. Ковальзон

Адрес для переписки: Владимир Матвеевич Ковальзон, kovalzon@sevin.ru

Открытая в 1998–1999 гг. орексин/гипокретиновая система является важнейшим регуляторным механизмом головного мозга. Она представляет собой ключевой фактор в иерархии нейронных скоплений, участвующих в активации новой и древней коры и тонической деполяризации мотонейронов. Орексинергические нейроны интегрируют метаболические, эмоциональные и циркадианные сигналы для «подгонки» уровня бодрствования под текущие факторы внешней среды. Избыточная активность орексин/гипокретиnergической системы связана с бессонницей и панической тревожностью, а недостаточная – с нарколепсией, ожирением, болезнями Альцгеймера и Паркинсона.

Ключевые слова: орексин/гипокретин, бодрствование, сон, нарколепсия, инсомния

В начале XX в., несмотря на блестящие работы М.М. Манасеиной [1], мнение о сне как о важном процессе, заслуживающем изучения ничуть не меньше, чем бодрствование, все еще не было признанным. Однако события Первой мировой войны привлекли внимание к проблеме сна, и его пассивная природа была поставлена под сомнение. В конце этой войны мир поразила невиданная эпидемия таинственной болезни, с которой человечество не сталкивалось ни до, ни, к счастью, после того.

В 1917 г. в одной из венских психиатрических клиник, переполненной ранеными военнослужащими, работал врач – специалист по ранениям и травмам головы Константин фон Экономо (Konstantin von Economo). Это был выдающийся невролог и нейроанатом, греческий аристократ по происхождению, родившийся в Румынии, но проживший большую часть жизни в Вене (рис. 1) [1].

В клинику поступило несколько гражданских лиц с различными неврологическими нарушениями, на которых персонал не обратил никакого внимания. Однако

К. фон Экономо заметил у семи из них общую черту в симптоматике – неудержимую сонливость и заключил, что, несмотря на различия в симптомах, все они страдают от одного и того же ранее неизвестного заболевания, которое он назвал *encephalitis letargica*. Эта «сонная болезнь» развивалась в результате проникновения в мозг некоего вируса, природа которого осталась неизвестной.

В дальнейшем К. фон Экономо описал еще 13 таких случаев. Болезнь возникала как эпидемическая, порой в ограниченных коллективах. Для нее были характерны высокая температура, нарушение сознания, зрительные расстройства, конвульсии и другие неврологические симптомы. Большая часть больных, исследованных К. фон Экономо, страдала от непреодолимой сонливости, меньшая – от бессонницы, невозможности уснуть. Тщательное изучив патологоанатомический материал, К. фон Экономо пришел к выводу, что «центр бодрствования», разрушение которого вирусом вызывало «сонную болезнь», расположено где-то на уровне соединения ствола и промежуточного мозга, а «центр сна», поражение которого вызывало инсомнию, – в переднем гипоталамусе. В дальнейшем он описал



и промежуточную область в дорсолатеральной гипоталамусе, разрушение которой, по его мнению, вызывало симптомы нарколепсии/катаплексии (рис. 1).

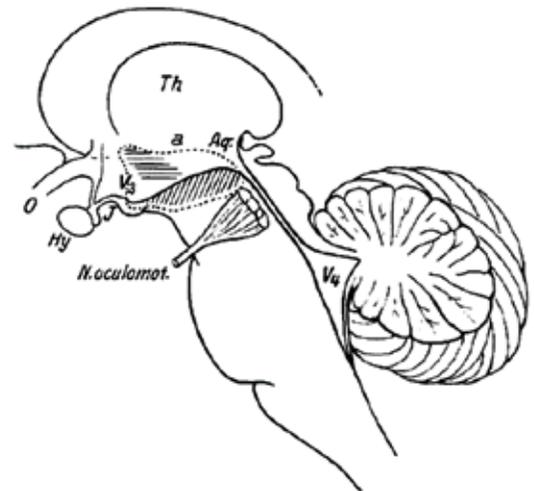
Выводы К. фон Эконема были встречены с недоверием, но через 80 лет, в самом конце XX в., все три его открытия были блестяще подтверждены. Теперь мы знаем, что через роstralную часть ствола проходят оба потока активирующих кору импульсов. В переднем гипоталамусе локализуется ГАМКергический «центр медленного сна», а в срединной его части расположены орексинергические нейроны, ответственные за «правильное» включение «центра быстрого сна» [1].

В 1998 г. группа авторов из США опубликовала статью о том, что им удалось обнаружить в гипоталамусе крыс матричную РНК, кодирующую белок, в состав которого входили ранее не известные аминокислотные последовательности двух сходных пептидов. Эти пептиды сначала были приняты за представителей кишечных гормонов секретин и поэтому получили название «гипокретины» («гипо» – от *hypothalamus*, «кретин» – от *secretin*), в дальнейшем это сходство было опровергнуто. Одновременно группа японских ученых, работавшая в Техасском университете в США и занимавшаяся поиском лигандов к «сиротским» рецепторам, то есть «подбором ключей к найденным замкам», обнаружила в гипоталамусе два близких по строению пептида, названных ими орексином А и В (от греч. *orexis* – аппетит) (рис. 2) [1–5].

Вскоре стало ясно, что гипокретины 1 и 2 и орексины А и В – одни и те же субстанции, олигопептиды: орексин А содержит 33 аминокислотных остатка, а В – 28. Орексин А имеет свернутую (петлеобразную) конформацию, удерживаемую дисульфидными мостиками. У орексина В – линейная структура. Молекула орексина А довольно стабильна, тогда как орексин В при введении извне быстро распадается [1, 2, 4–6].



Рис. 1. Константин фон Эконема (1876–1931). Рисунок К. фон Эконема 1917 г. Поражение мозга. Горизонтальной штриховкой выделены области, поражение которых вызывает бессонницу, косой – сонливость



Орексины А и В являются результатом расщепления белка-предшественника, препроорексина (прерогипокретина), из которого выщепляется более короткий полипептид проорексин (рис. 3) [6]. Были обнаружены рецепторы к орексинам/гипокретинам и гены, кодирующие эти рецепторы. Оказалось, что действие орексина опосредуется двумя метаболитными рецепторами, связанными с G-белком. При этом рецептор первого типа (OX1R) избирательно связывается только с орексином А, а рецептор второго типа (OX2R) неселективен и связывается с обоими орексинами. Рецептор орексина А связан исключительно с подклассом Gq гетеротримерных G-белков, рецептор орексина В – с подклассом Gi/Go и/или Gq [1, 6].

Сразу было высказано предположение, что эти пептиды играют важную роль в регуляции пищевого поведения. Тела нейронов, концевые пластинки аксонов которых выделяют орексин/гипокретин, локалируются в глубине головного мозга, у самого его основания, в дорсолатеральной и дорсомедиальной области гипоталамуса, вблизи так называемого пищевого центра, где находятся клетки, участвующие в регуляции голода и насыщения.

Подобно аминергическим нейронам, орексинергические клетки весьма немногочисленны (в полутораграммовом мозге крысы их всего 3200, а в 1000 раз большем по весу мозге человека – не более 80 тыс.). Однако их аксоны сильно ветвятся, иннервируя множество клеток в коре и активирующих системах мозга, выделяющих все основные медиаторы: ацетилхолин, глутамат, ГАМК, мозговые амины (рис. 4) [1, 5, 7–10]. Интересно, что клетки «центра сна» вентролатеральной преоптической области не содержат орексиновых рецепторов, что, по-видимому, повышает надежность гипоталамического триггера [1, 4].

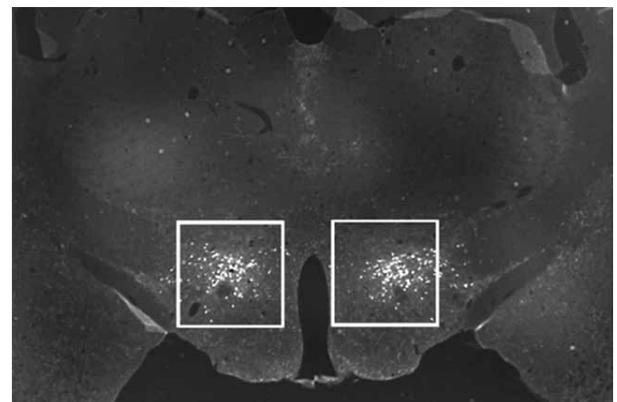


Рис. 2. Орексиновые нейроны в латеральном гипоталамусе мозга крысы



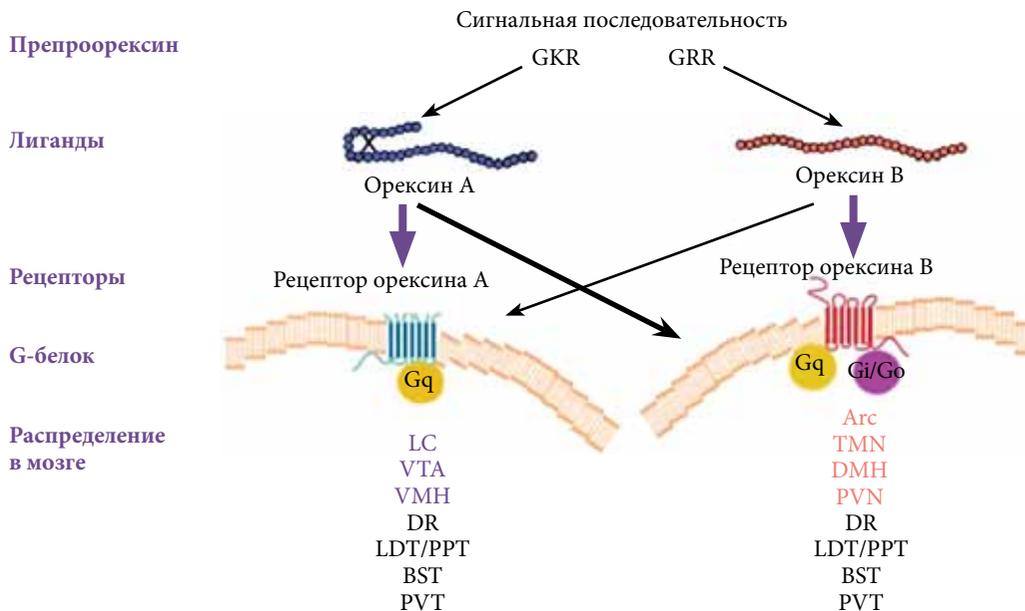
В большинстве нейронов орексин локализуется вместе с другим пептидом – динорфином. Многие орексиновые нейроны содержат также глутамат. Во всех орексиновых клетках гипоталамуса присутствует особый секретируемый нейрональный белок пентраксин, регулирующий нейронную активность. Этот белок связан с регуляцией синапсов и образуется одним из «немедленных ранних генов» – представителем группы генов, которые быстро экспрессируются (активируются) в нейронах при повышении метаболической активности последних. Орексинергические нейроны проецируются, в частности, и на норадренергические клетки синего пятна, вызывая их деполяризацию – активацию, «подбуживание». Недостаточная активация приводит к тому, что нейроны синего пятна приобретают «неприятную» способность внезапно «замолкать» не только во время быстрого сна, как им «положено», но и во время бодрствования, способствуя возникновению приступов нарколепсии/катаплексии [1, 5].

Орексинергическая система производит мощные активирующие афференты со стороны глутаматергической системы: *precoeruleus/parabrachialis* (PC/PB) и дорсомедиального ядра – высшего гипоталамического командного центра. Активирующие холинергические импульсы поступают на орексинергические нейроны со стороны рострально расположенных ядер базальной области переднего мозга (безымянная субстанция и др.). Кроме того, ряд модулирующих пептидов: аргинин, вазопрессин, холецистокинин 8, нейротензин, окситоцин – также стимулируют орексинергическую передачу. Активируют ее и возникновение голода (снижение уровня глюкозы) и появление грелина в крови (рис. 5) [4, 9]. На орексинергическую систему оказывается и тормозное влияние. Оно несколько слабее, но присутствует со стороны серотонинергической системы ядер шва (по-видимому, прямое), норадренергической системы синего пятна (по-видимому, опосредуемое ГАМКергическими нейронами),

ноцицептивных элементов миндалины и, что особенно важно, ГАМК/галаминергического «центра сна» в преоптической области. Снижают активность орексинергических нейронов повышение уровня глюкозы и появление лептина в крови (см. рис. 5) [4, 11]. Однако сильнее всего подавляет орексинергическую систему так называемая меланинергическая система. Орексиновые нейроны гипоталамуса тесно переплетаются и взаимодействуют с морфологически очень схожими клетками, содержащими другой нейропептид, называемый меланинконцентрирующим гормоном – МКГ. Это вещество, первоначально выделенное из гипофиза лосося, было затем обнаружено в гипоталамусе лабораторных крыс. Разумеется, присутствует оно и в головном мозге человека. Описан белок-предшественник МКГ и кодирующий его ген. МКГ представляет собой 19-членный циклический пептид, близкий по строению к семейству соматостатина. В мозге крысы имеется около 12 тыс. нейронов, содержащих МКГ, расположенных главным образом в латеральном гипоталамусе и *zona incerta*. В меньшем количестве этот пептид присутствует в ретикулярной формации моста и каудальной части латеродорсальной покрывки. В головном мозге млекопитающих нейроны, содержащие орексин и МКГ, образуют взаимоперекрывающиеся проекции:

- в кору больших полушарий;
- гиппокамп;
- миндалину;
- *nucleus accumbens* перегородки;
- гипоталамус, включая гистаминергические нейроны его задней части;
- таламус;
- холинергические клетки базальной области переднего мозга;
- дофаминергические клетки вентральной области покрывки;
- норадренергические нейроны синего пятна;
- серотонинергические клетки ядер шва (рис. 6) [7].

Как видно из рисунка 6, обе системы проецируются на главные



Примечание. Arc – полукругное ядро; BST – ядро ложа терминальной полоски; DMH – дорсомедиальное ядро; DR – ядра шва; LC – синее пятно; LDT/PPT – дорсолатеральная латеродорсальная/педункулопонтинная покрывка; PVN – паравентрикулярное гипоталамическое ядро; PVT – паравентрикулярное таламическое ядро; TMN – туберомамиллярное ядро; VMH – вентромедиальный гипоталамус; VTA – вентральная покрывка.

Рис. 3. Орексины и их рецепторы



«центры бодрствования» головного мозга, в том числе на норадренергические клетки синего пятна, гистаминергические нейроны заднего гипоталамуса, холинергические клетки базальной области переднего мозга, выделяющие серотонин клетки ядер шва и дофаминергические нейроны вентральной покрышки [12, 13].

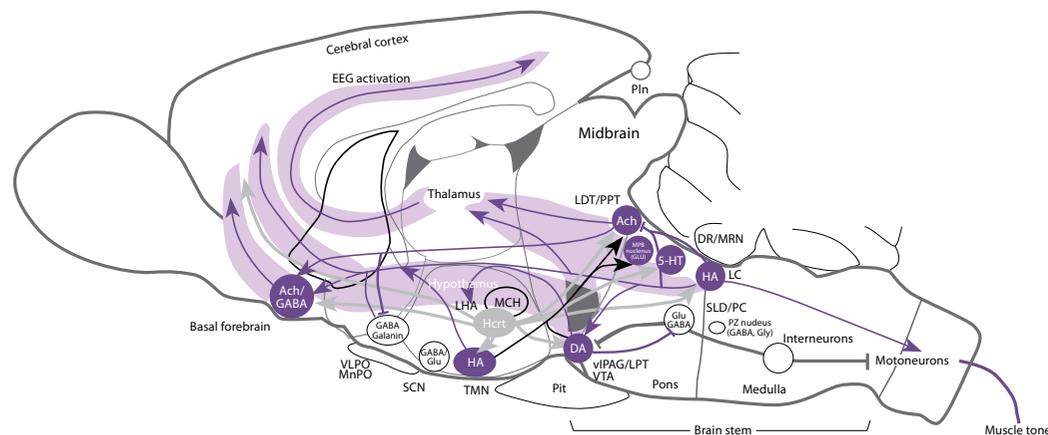
Большинство МКГ-нейронов содержат также семейства пептидов, транскрипта, регулируемого кокаином и амфетамином, и некоторые – ГАМК.

Обнаружен рецептор МКГ, распределение которого в мозге соответствует распределению обоих рецепторов орексина. Система МКГ является тормозной, реципрокной по отношению к нейронам орексина: МКГ-нейроны «молчат» в бодрствовании, слабо разряжаются в медленном сне, но весьма активны в быстром. Внутривенное введение МКГ крысам в дозах 0,2, 1 и 5 мкг вызывает дозозависимое увеличение периодов быстрого сна без изменения средней длительности каждого периода, а также небольшое увеличение представленности медленного сна. Эти эффекты реализуются посредством комбинированного воздействия МКГ и ГАМК, по-видимому, через торможение орексинергических, аминергических и ГАМКергических нейронов, которые сами тормозят быстрый сон (так называемые REM-off). У больных нарколепсией система МКГ остается нетронутой. В настоящее время разрушение содержащих МКГ нейронов рассматривается в качестве одной из возможных причин развития болезни Паркинсона. Считается, что система МКГ ответственна, в частности, за торможение механизмов пробуждения и регуляцию быстрого сна [12–14].

Орексинергическая система, наоборот, является одной из важнейших в регуляции бодрствования. До недавнего времени ее считали своеобразным «дирижером строительного оркестра» систем поддержания бодрствования головного мозга, первой скрипкой в котором

является расположенная рядом и частично перекрывающаяся гистаминергическая система [1, 2, 15, 16]. Однако полученные за последние пять лет экспериментальные данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что главную роль в системе регуляции цикла «сон – бодрствование» играет все же глутаматергическая agousal-система РС/РВ, проецирующаяся непосредственно в базальной области, и реципрокная ей ГАМКергическая система парафациальной зоны [9, 10]. Именно поражение глутаматергической РС/РВ системы ответственно за наиболее выраженные коматозные состояния как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Тем не менее важность участия в процессах бодрствования орексинергической передачи не вызывает сомнений [13].

Орексиновые нейроны весьма активны в бодрствовании, особенно при ориентировочно-исследовательском поведении подопытных животных, очень слабо разряжаются в медленном и практически «молчат» в быстром сне. Введение орексина в желудочки мозга крыс дозозависимо удлиняет бодрствование и подавляет сон. Роль орексиновых нейронов в регуляции цикла «сон – бодрствование» заключается, видимо, в некоторой критически важной дополнительной активации пробуждающих систем головного мозга, их «подбуживании», «активации активаторов», которая придает надежность и устойчивость всей этой системе. Орексиновую нейронную сеть образно сравнивают с прижимающей пружиной (или давящим на кнопку пальцем), которой непременно снабжает-



Примечание. 5-HT – серотонин; Ach – ацетилхолин; DA – дофамин; DR/MRN – дорсальные и медиальные ядра шва; NA – норадреналин; HA – гистаминергический «центр бодрствования»; Hcrt – гипокретинергический «центр бодрствования»; LC – синее пятно; LDT – латеродорсальная область покрышки моста; LHA – латеральная область гипоталамуса; LPT – латеральная часть покрышки моста; MnPO – срединная преоптическая область; MPB – медиальное парабрахияльное ядро; Pin – шишковидное тело; Pit – гипофиз; PPT – педункулопонтинная область покрышки моста; PZ – парафациальная зона; SCN – супрахиазматическое ядро; SLD – сублатеродорсальное ядро; TMN – туберомамиллярное ядро; vPAG – вентролатеральное околыводопроводное серое вещество; VLPO – вентролатеральная преоптическая область; VTA – вентральная покрышка среднего мозга.

Рис. 4. Центральная роль орексинергической передачи в регуляции бодрствования. Фиолетовым отмечены «центры бодрствования» в стволе мозга, выделяющие ацетилхолин, дофамин, серотонин или норадреналин и активирующие таламус, гипоталамус, мотонейроны спинного мозга и базальные ядра переднего мозга, а также тормозящие «центр сна» в вентролатеральной преоптической области, нейроны которого выделяют ГАМК и пептид галанин. «Центры бодрствования» в гипоталамусе – гистаминергический и орексин/гипокретинергический – активируют кору и «центры бодрствования» в базальной области переднего мозга и коре, а таламус активирует кору. Недавно открытый глутаматергический «центр бодрствования» в медиальной парабрахияльной области дорсальной покрышки моста [10] играет важнейшую роль в общей регуляции механизмов пробуждения и бодрствования [9]



ся всякий электрический переключатель – триггер, чтобы его контакты были всегда зафиксированы и кнопка произвольно не «болталась». Соответственно недостаточность орексиновой системы приводит к формированию нарколептического фенотипа со свойственными ему нарушениями строгой координации между механизмами бодрствования, медленного и быстрого сна, в то время как сами эти механизмы остаются неповрежденными [1, 7].

Вспоминая об исследовании К. фон Эконемо, важно отметить появление новых случаев детской нарколепсии в Китае, Норвегии и некоторых других странах после пандемии вирусного гриппа H₁N₁ в 2009 г. Оказалось, что противогриппозная вакцина содержит фрагменты вируса, который запускает аутоиммунную реакцию, приводящую к апоптозу орексиновых нейронов [8].

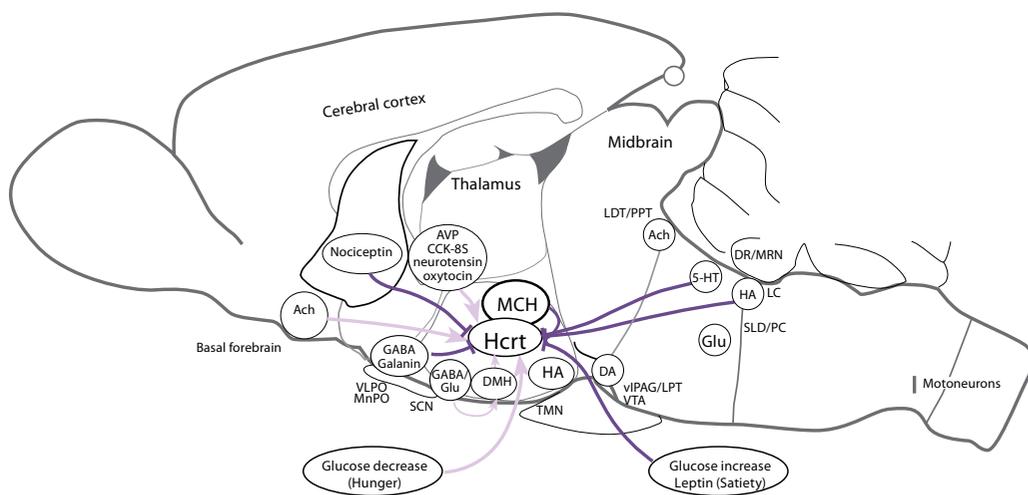
Кроме проекций на кору и компоненты системы восходящей активации, орексиновые нейроны перифорникальной области

латерального гипоталамуса посылают свои проекции и к «центру сна» вентролатеральной преоптической области. Однако, как уже отмечалось выше, «центр сна» не содержит орексиновых рецепторов. Следовательно, орексиновые нейроны латерального гипоталамуса активно участвуют в поддержании бодрствования, но не имеют реципрокных связей с ГАМКергическими нейронами вентролатеральной преоптической области и соответственно являются «внешними» по отношению к триггерному механизму сна – бодрствования. Именно такое положение орексиновой системы позволяет ей выполнять функцию стабилизатора поведенческих состояний, минимизируя переходы от бодрствования ко сну и обратно. В то время как у людей и животных с признаками нарколепсии число таких переходов резко увеличено. Несмотря на то что орексиновый «центр бодрствования» не управляет «центром сна» вентролатеральной преоптической

области, последний проецируется на латеральный гипоталамус и тормозит орексиновые нейроны, не давая им разряжаться во сне [1, 7, 13].

Орексиновые нейроны играют важнейшую роль в координации активности аминергических систем головного мозга, интегрируя поступающие циркадианно-оптические импульсы, с одной стороны, и нутриционно-метаболические – с другой. Максимальная частота разрядов орексиновых так же, как и аминергических, нейронов наблюдается в состоянии активного бодрствования, а минимальная (нулевая) – в быстром сне. Исключительно важны взаимосвязи между орексин/гипокретинергической и гистаминергической системами мозга, расположенными в туберомамиллярных ядрах заднего гипоталамуса. Наиболее мощные активирующие проекции на туберомамиллярные ядра исходят именно от содержащих орексин/гипокретин нейронов. Активация гистаминовых нейронов – одна из важнейших функций орексинергической системы. Это впервые было показано уже вскоре после открытия орексин/гипокретинергической системы, когда в опытах с непосредственным введением орексина в желудочки мозга крыс последующее повышение поведенческой активности исчезало, если блокировалась гистаминергическая передача. Кроме того, было установлено, что содержание гистамина в мозге мутантных собак-«нарколептиков» и ликворе больных нарколепсией отличается от нормы [17, 18].

Оба медиатора – орексин и гистамин действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования. Орексин/гипокретинергические нейроны располагаются в заднелатеральном гипоталамусе и перифорникальной области, в непосредственной близости от гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер. Оба ядра частично перекрываются и образуют функцио-



Примечание. DMH – дорсомедиальное ядро; DR/MRN – дорсальные и медиальные ядра шва; LC – синее пятно; LDT – латеродорсальная область покрышки моста; LHA – латеральная область гипоталамуса; LPT – латеральная часть покрышки моста; PPT – педункулопонтинная область покрышки моста; SCN – супрахиазматическое ядро; SLD – сублатеродорсальное ядро; TMN – туберомамиллярное ядро; VIPAG – вентролатеральное околородопроводное серое вещество; VTA – вентральная покрышка среднего мозга.

Рис. 5. Орексин/гипокретинергические нейроны получают активирующие и тормозные проекции со стороны многих «центров» головного мозга, регулирующих бодрствование, циркадианную ритмику, энергетический баланс и эмоции



нальное единство. Оба орексина/гипокретина непосредственно возбуждают гистаминовые нейроны через рецепторы второго типа и активацию натрий-кальциевого ионного обмена. Орексин часто солокализуется с динорфином, который также может участвовать в возбуждении гистаминергических нейронов путем подавления ГАМКергического тормозного пути. Однако гистаминовые нейроны, по-видимому, не влияют непосредственно на возбудимость орексиновых нейронов, так что прямое взаимодействие этих двух систем носит односторонний характер. Подобно гистаминовым, орексиновые нейроны могут вовлекаться в реакцию пробуждения, вызываемую гиперкапнией: они активируются при кратковременной гипоксии и умеренном ацидозе [17, 18].

До недавнего времени считалось, что гистаминергическая система является нисходящей по отношению к орексинергической, которая ею управляет, используя мощные древовидные ветвления своих аксонов, проецирующихся на нейроны туберомамиллярных ядер. Однако недавние опыты показали, что фенотип гомозиготных мышей, нокаутных по гену гистидиндекарбоксилазы, ключевого фермента синтеза гистамина, лишь частично сходен с таковым у гомозиготных орексиннокаутных животных. Обе мутантные линии демонстрируют избыточную фрагментацию сна и увеличение продолжительности быстрого сна. Отличия заключаются в следующем:

- ✓ у мышей, лишенных гистамина, повышенный процент быстрого сна наблюдается в светлый, менее активный период суток, а у мышей без орексина – в темный, более активный;
- ✓ в отличие от мышей, лишенных гистамина, у животных, лишенных орексина, отсутствуют снижение бодрствования в «сумеречный» период (непосредственно предшествующий и следующий сразу за выключением

света), нарушения на электроэнцефалограмме, они нормально реагируют увеличением бодрствования на помещение в новую обстановку;

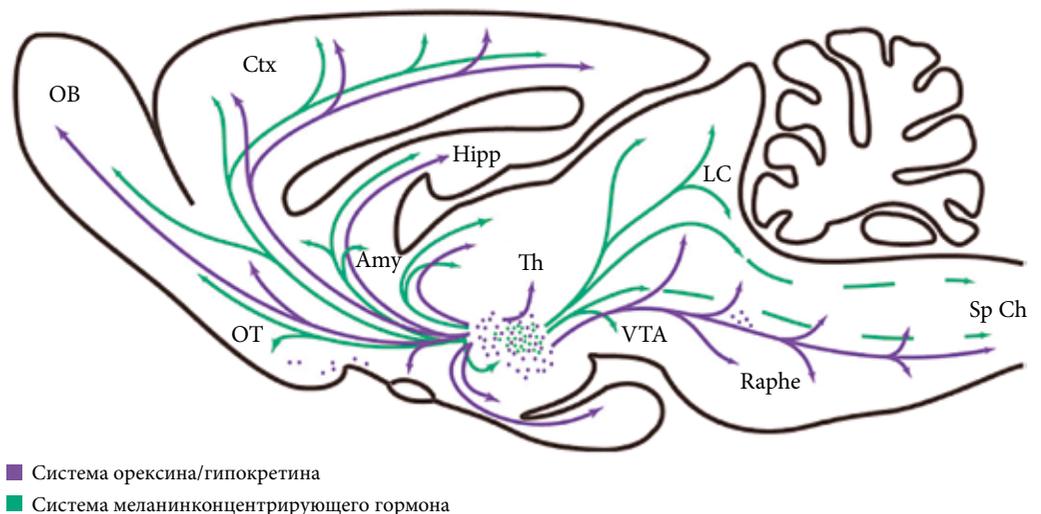
- ✓ у животных, лишенных орексина, в отличие от лишенных гистамина, имеют место нарколептоподобные приступы, а при помещении на вращающееся колесо у них отсутствует двигательная активность [17, 18].

Орексинергическая система, тесно связанная с гистаминовой, в большей степени ответственна за поведенческие проявления пробуждения и бодрствования, такие как мышечный тонус, постуральные и локомоторные функции, потребление пищи и эмоциональное реагирование. Орексиновая недостаточность у человека ведет к возникновению нарколептических приступов [17, 18].

Скопления орексиновых нейронов перекрываются с меланинергической, гистаминергической и другими нейронными системами, поэтому только новейшие генно-инженерные методы позволяют проводить с ними

избирательные манипуляции. Оказалось, что оптогенетическая активация орексиновых нейронов вызывает реакцию arousal, а их торможение методом DREDD (Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) – сон. Это подтверждает ранее полученные традиционными методами данные об участии орексинергической системы в регуляции бодрствования. И вся совокупность данных за 18 лет, прошедших с момента открытия орексина: клинических (нарколепсия), нейроанатомических, электрофизиологических, фармакологических, нейрогенетических (мыши, нокаутные по гену препроорексина или по генам его рецепторов), DREDD/оптогенетических – не оставляет сомнений в справедливости гипотезы о роли орексиновых нейронов в регуляции бодрствования (восходящая активация) и мышечного тонуса (нисходящая активация) в качестве «активатора активаторов» [8, 19].

Если агонисты рецепторов орексина вызывают пробуждение и бодрствование, то антагонис-



Примечание. Amy – миндалина; Ctx – кора; Hipp – гиппокамп; OB – обонятельная луковица; OT – обонятельный бугорок; LC – синее пятно; Raphe – ядра шва; Sp Ch – спинной мозг; Th – таламус; VTA – вентральная покрышка среднего мозга.

Рис. 6. Нейроанатомическое расположение проекций систем орексина/гипокретина и МКГ. Схематическое изображение сагиттального среза мозга крысы. Точки показывают распределение и относительную насыщенность клеточных тел, экспрессирующих орексин/гипокретин и МКГ

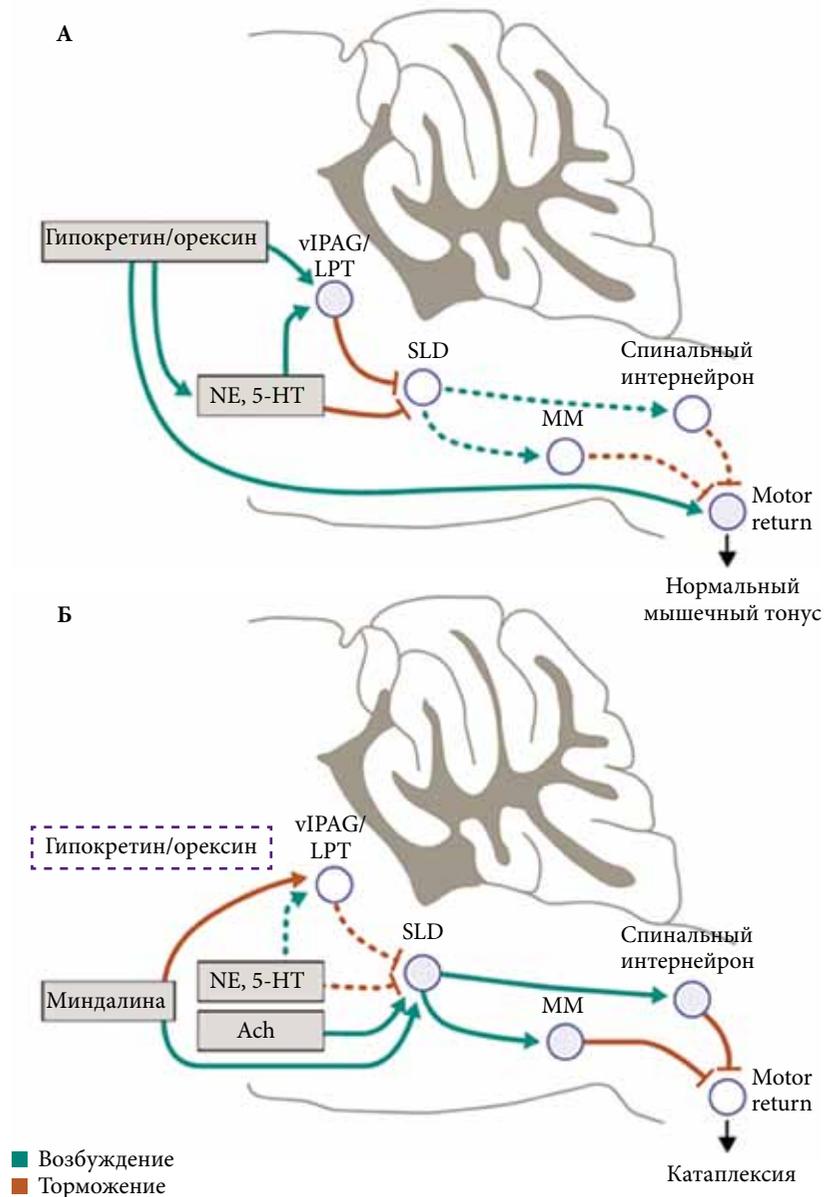


ты, как и следует ожидать, – сон. Однако относительная роль каждого из рецепторов остается неясной. Так, мыши, нокаутные по рецептору орексина 1, не демонстрируют нарколепτικο-катаплектического фенотипа. Вместе с тем у мышей, нокаутных по обоим рецепторам орексина, симпто-

мы нарколепсии/катаплексии более выражены, чем у мышей, нокаутных по гену рецептора орексина 2. Поскольку приступы нарколепсии/катаплексии провоцируются эмоциональным возбуждением, очевидно участие в этих процессах также и нейронных систем миндалины.

И действительно, эксперименты с орексиннокаутными мышами показали, что эксайтотоксическое разрушение миндалины у них снижает частоту и выраженность катаплектических припадков [8]. Интересно, что орексиновая система – это эволюционно древняя система активации. Она присутствует в головном мозге холоднокровных позвоночных, у которых никаких признаков быстрого сна, как известно, не наблюдается. Однако и у рыбки-зебры, нокаутной по гену препроорексина, отмечается «нарколептический» фенотип. Он проявляется в виде учащенных переходов из состояния активности в состояние покоя и обратно, а это является одним из симптомов этого заболевания и у человека. Соответственно гиперэкспрессия гена препроорексина у рыбки-зебры вызывает удлинение и учащение периодов активности и подавляет состояние покоя. У человека, как теперь хорошо известно, пониженный уровень орексина 1 в ликворе коррелирует с выраженностью нарколептической симптоматики и признан важнейшим диагностическим критерием [8].

Несмотря на то что орексин не проникает через гематоэнцефалический барьер, интраназальное введение орексина 1 весьма эффективно для лечения нарколепсии с катаплексией. Суворексант – мощный селективный антагонист обоих рецепторов орексина – разрешен к применению в США как эффективное, безопасное и хорошо переносимое снотворное. В отличие от большинства традиционных снотворных, действие которых основано на активации тем или иным способом ГАМКергической системы, во сне, возникающем под действием суворексанта, значительную долю занимает быстрая фаза. Сейчас ряд исследовательских лабораторий проводит эксперименты с селективными антагонистами рецептора орексина 2. Предполагается, что такие вещества продемонстрируют не меньшую эффективность



Примечание. 5-НТ – серотонин; Ach – ацетилхолин; LPT – латеральная часть покрышки моста; ММ – медиальная часть продолговатого мозга; NE – норадреналин; SLD – сублатеродорсальное ядро; vIPAG – вентролатеральное околотоводопроводное серое вещество.

Рис. 7. Проводящие пути, по которым атония запускает катаплексию (сплошные линии от закрашенных ядер – активация, пунктирные от незакрашенных – инактивация)



в борьбе с инсомнией, чем антагонисты обоих рецепторов. При этом они будут вызывать структурно более «естественный» сон и, таким образом, окажутся предпочтительными в лечении первичной инсомнии и коморбидных расстройств. При панических расстройствах отмечен повышенный уровень обоих орексинов, а антагонисты их рецепторов эффективно устраняют резкие скачки артериального давления на крысиной модели панических атак. Таким образом, кроме лечения инсомнии орексиновые антагонисты могут быть также использованы для борьбы с такими эмоциональными расстройствами, как посттравматический стресс, тревожность и панические атаки [8]. В целом, избыточная активность орексин/гипокретинергической системы связана с бессонницей и панической тревожностью, а недостаточная – с нарколепсией, болезнями Альцгеймера и Паркинсона и ожирением [20].

Как уже говорилось, нисходящие орексинергические проекции играют ключевую роль в возникновении катаплектических приступов при нарколепсии. Как видно из рисунка 7А, существуют несколько проводящих путей, которые при нормальном бодрствовании исключают возможность возникновения атонии [21]. Орексин/гипокретининовые нейроны активны во время бодрствования и помогают поддерживать нормальный мышечный тонус путем возбуждения ГАМКергических нейронов в области вентролатерального околосредоводящего серого вещества/латеральной части покрышки моста, норадренергических нейронов NA/LC, серотонинергических нейронов 5-HT/DR и мотонейронов. Кроме этого, они блокируют активность ГАМКергических нейронов субдорсолатерального ядра. На рисунке 7В показано, что происходит при нарколепсии, когда орексин/гипокретининовые нейроны разрушены. В этом случае сильные положительные эмо-

ции вызывают усиление амигдаларного и холинергического притоков, которые возбуждают ГАМКергические нейроны субдорсолатерального ядра и тормозят ГАМКергические нейроны вентролатерального околосредоводящего серого вещества/латеральной части покрышки моста. Тогда субдорсолатеральное ядро возбуждает нейроны в медиальной части продолговатого мозга и спинном мозге, которые сильно гиперполяризуют мотонейроны, что и приводит к катаплексии. Иными словами, в норме мощная активность орексин/гипокретининовой системы, а также постоянный нисходящий моноаминергический приток импульсов на каудальную область моста, продолговатый мозг и непосредственно мотонейроны спинного мозга, поддерживаемый все той же орексинергической импульсацией, противодействуют возникновению атонии. Однако в отсутствие орексина/гипокретина этот активирующий поток импульсов исчезает, что приводит к возникновению приступов катаплексии [21].

Участие орексина в эмоциональных реакциях связано с его воздействием на дофаминовую систему. Специальные исследования показали, что при аппликации на дофаминергическую область вентральной покрышки орексин усиливает реакцию поощрения, блокируя выброс динорфина, с которым он сококализуется в одних и тех же везикулах. А на мышинной модели, нокаутной по генам обоих орексиновых рецепторов, катаплектоподобные приступы устраняются при селективном восстановлении этих рецепторов на серотонинергических нейронах дорзальных ядер шва. Аналогичным образом избирательная активация этих нейронов хемогенетическим методом устраняет нарколептический фенотип, демонстрируемый мышами без орексиновых нейронов [22].

Норадренергическая область синего пятна (*locus coeruleus* – LC) получает наиболее насыщенные

афференты из гипоталамуса. Манипулируя активацией и торможением нейронов этой области с помощью оптогенетических методов, можно управлять состоянием и уровнем бодрствования подопытной мыши *in vivo*. Это подтверждает, что стабилизация бодрствования является одной из важнейших функций орексининовой системы, а норадренергическая система синего пятна – ее главный эфферент. Показано, что одновременное торможение норадренергических нейронов синего пятна и активация орексининовых нейронов снижают количество переходов от сна к бодрствованию, которое возрастает при активации последних. Наоборот, повышение возбудимости нейронов синего пятна снижает латентность бодрствования, вызванного оптогенетической стимуляцией орексининовых нейронов. Эти опыты с оптогенетическим манипулированием нейронами *Orx/LH* и *NA/LC* подтверждают, что система *Orx/LH* → *NA/LC* критически важна в тонкой настройке регуляции переходов от сна к бодрствованию и обратно. Недавно было показано, что длительная оптогенетическая активация орексининовых нейронов повышает активность оси «гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников» и вызывает стрессорное поведение. Эти данные говорят о том, что орексининовые нейроны участвуют и в регуляции выброса кортикостерона, и их активность в ответ на стресс модулируется периферическими метаболическими сигналами. Стало ясно, что нейронные системы 5-HT/DR и NA/LC демонстрируют различные стороны нарколептического синдрома [22]. Можно заключить, что орексинергические нейроны интегрируют метаболические, эмоциональные и циркадианные сигналы для «подгонки» уровня бодрствования под текущие факторы внешней среды. Возможно, что именно орексин – это ключевой фактор реализации известного в экспериментальной психологии



закона Йеркса – Додсона. В соответствии с этим законом для успешного взаимодействия с окружающей средой животному (и человеку) необходим некий оптимальный уровень эмоционально-мотивационного возбуждения (бодрствования). Как снижение, так и чрезмерное повышение уровня бодрствования приводит к ухудшению поведенческих и когнитивных процессов [22]. *

Литература

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011.
2. Ковальзон В.М. Центральные механизмы регуляции цикла «бодрствование – сон» // Физиология человека. 2011. Т. 37. № 4. С. 124–134.
3. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation // Cell. 1999. Vol. 98. № 4. P. 437–451.
4. Tsujino N., Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation // Front. Behav. Neurosci. 2013. Vol. 7. ID 28.
5. Liblau R.S., Vassalli A., Seifinejad A., Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14. № 3. P. 318–328.
6. Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology // Results Probl. Cell Differ. 2008. Vol. 46. P. 27–55.
7. Adamantidis A., de Lecea L. Physiological arousal: a role for hypothalamic systems // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65. № 10. P. 1475–1488.
8. Li S.B., Jones J.R., de Lecea L. Hypocretins, neural systems, physiology, and psychiatric disorders // Curr. Psychiatry Rep. 2016. Vol. 18. № 1. ID 7.
9. Richter C., Woods I.G., Schier A.F. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness // Annu. Rev. Neurosci. 2014. Vol. 37. P. 503–531.
10. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. С. 11–55.
11. Gao X.B., Hermes G. Neural plasticity in hypocretin neurons: the basis of hypocretinergic regulation of physiological and behavioral functions in animals // Front. Syst. Neurosci. 2015. Vol. 9. ID 142.
12. Torterolo P., Lagos P., Monti J.M. Melanin-concentrating hormone: a new sleep factor? // Front. Neurol. 2011. Vol. 2. ID 14.
13. Konadhode R.R., Pelluru D., Shiromani P.J. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep // Front. Syst. Neurosci. 2015. Vol. 8. ID 244.
14. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла «бодрствование – сон» и болезнь Паркинсона // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 3. С. 193–206.
15. Ковальзон В.М. Мозг и сон: от нейронов к молекулам // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. Т. 63. № 1. С. 48–60.
16. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна // Сомнология и медицина сна: избранные лекции / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013. С. 67–91.
17. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла «бодрствование – сон» // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13–23.
18. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Эффективная фармакотерапия. 2013. Вып. 12. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». С. 8–15.
19. Holst S.C., Valomon A., Landolt H.P. Sleep pharmacogenetics: personalized sleep-wake therapy // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2016. Vol. 56. P. 577–603.
20. Black S.W., Yamanaka A., Kilduff T.S. Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy // Prog. Neurobiol. 2015. [Epub. ahead of print].
21. Swick T.J. Treatment paradigms for cataplexy in narcolepsy: past, present, and future // Nat. Sci. Sleep. 2015. Vol. 7. P. 159–169.
22. Gao X.B., Horvath T. Function and dysfunction of hypocretin/orexin: an energetics point of view // Annu. Rev. Neurosci. 2014. Vol. 37. P. 101–116.

Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep

V.M. Kovalzon

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

Contact person: Vladimir Matveyevich Kovalzon, kovalzon@sevin.ru

Orexin/hypocretin system discovered in 1998–1999 is the main regulatory center of the brain. It is a key factor among a hierarchy of neuronal clusters which participate in neocortical and archepaleocortical activation as well as tonic depolarization of motoneurons. Orexin/hypocretinergic neurons integrate metabolic, emotional and circadian signals to fitting the waking level for the current factors of the surrounding. Excessive activity of the orexin/hypocretinergic system is related to insomnia and panic anxiety, and its insufficient activity is related to narcolepsy, obesity, Alzheimer and Parkinson diseases.

Key words: orexin/hypocretin, wakefulness, sleep, narcolepsy, insomnia

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения России
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Кафедра травматологии и ортопедии Института повышения квалификации ФМБА России
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
Ассоциация травматологов-ортопедов России
Ассоциация травматологов-ортопедов г. Москвы
Медицинский факультет университета г. Аахен, Германия
Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES)
Европейское общество стопы и голеностопного сустава (EFAS)

ТЕМЫ

Эволюция современного остеосинтеза при изолированной и множественной травме
Лечение заболеваний, травм стопы и их последствий (III конгресс по хирургии стопы и голеностопного сустава)
Лечение повреждений и заболеваний верхней конечности
Осложнения и последствия травм опорно-двигательного аппарата
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту
Обучающий курс «Тактика лечения больных с тяжелой сочетанной травмой»

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Международная конференция

ТРАВМА 2016 TRAUMA

International Conference

МОСКВА, 3-4.11.2016

КРОКУС ЭКСПО

WWW.2016.TRAUMA.PRO

СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ № 1
профессор Скороглазов Александр Васильевич
доцент Коробушкин Глеб Владимирович
Тел. +7 (495) 952-54-61
доцент Копенкин Сергей Семенович
Тел. +7 (499) 135-91-64
Электронная почта: traumaRSMU@gmail.com



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»
Тел. +7 (926) 965-25-05
Электронная почта: mail@eventarium.pro



Институт
высшей нервной
деятельности
и нейрофизиологии
Российской
академии наук,
Москва

Инерция сна

Е.М. Руцкова

Адрес для переписки: Елизавета Михайловна Руцкова, erutskova@gmail.com

Инерция сна – явление временного снижения работоспособности, возникающее при пробуждении. Его можно считать когнитивно-поведенческим коррелятом сложного и постепенного перехода от состояния сна к состоянию бодрствования. Выраженность инерции сна зависит от продолжительности предшествующего сна, стадии сна, из которой происходит пробуждение, времени суток, наличия «сонного долга», а также от типа задачи, которую предстоит решать после внезапного пробуждения. Постепенное восстановление работоспособности занимает от трех минут до нескольких часов. Сказанное необходимо учитывать при организации режима восстанавливающего сна в рабочие часы в условиях продолжительной или сменной работы, требующей эффективных действий в случае резкого пробуждения.

Ключевые слова: сон, инерция сна, регуляция сна, нейрофизиология пробуждения

Инерция сна – термин, описывающий особенности переходного состояния между сном и бодрствованием при пробуждении. Подобное состояние может характеризоваться сниженными когнитивными, сенсорными и моторными функциями, замешательством, дезориентацией. Феномен инерции сна заключается в том, что работоспособность человека непосредственно после сна ниже, чем перед засыпанием.

Первое исследование на эту тему было проведено в 1961 г. [1]. D. Langdon и В. Hartman затро-

нули две проблемы, с которыми сталкивалось командование при организации боевых дежурств: негативный эффект депривации сна и сниженная работоспособность служащих после внезапного пробуждения. За этой работой последовали другие, результаты которых продемонстрировали, что испытуемые выполняли задания в течение десяти минут после пробуждения хуже, чем перед сном [2]. R.J. Broughton в 1968 г. дал этому явлению название *sleep drunkenness* – сонное опьянение [3]. Существует и другое название – *post-sleep disorientation* (де-

зориентация при пробуждении). Между тем в научном сообществе закрепилось понятие инерции сна (*sleep inertia*), предложенное A. Lubin и соавт. в 1976 г. [4].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что инерция сна при переходе из состояния сна в состояние бодрствования присутствует всегда. Ее выраженность и динамика зависят, в частности, от продолжительности сна, стадии сна, из которой происходит пробуждение, наличия «сонного долга» (предшествующей депривации сна), времени суток и типа задачи, которую предстоит решать после пробуждения. Наличие периода сниженного бодрствования при пробуждении – одно из самых серьезных возражений против практики короткого сна (*nar*) в условиях, когда человеку необходимо выполнять сложные задачи сразу после резкого пробуждения в непредсказуемое время [5]. Короткий сон считается эффективным средством повышения работоспособности в том случае, когда нормальный цикл «сон – бодрствование» невозможен, например при сменном режиме работы. Подобный рабочий сценарий становится все более популярным в сферах деятельности, в которых задействован высококвалифицированный персонал. Речь, в частности, идет о военной и космической сферах,



сфере менеджмента кризисов и катастроф. Однако негативный эффект депривации сна во время непрерывной продолжительной деятельности сравним с негативными эффектами инерции сна после внезапного пробуждения по тревоге, звонку и т.д. [6]. В связи с этим возникает закономерный вопрос: насколько внешние факторы (свет, звук), внутренние факторы (например, мотивация) или фармакологические агенты способны модулировать выраженность инерции сна и тем самым улучшать или ухудшать выполнение заданий? Кроме того, на данный момент ощущается недостаток исследований феномена инерции сна в контексте нарушений сна.

Инерция и длительность сна

Инерция сна при пробуждении не зависит от его продолжительности. Согласно данным, полученным М. Jewett и соавт. (1999), даже после полноценного восьмичасового эпизода сна уровень когнитивных процессов у испытуемых, исходя из объективной (задача на сложение) и субъективной оценки, был снижен в среднем на 10,7% и постепенно возвращался к контрольному уровню в течение более двух часов [7]. Такая динамика наблюдалась даже у тех, кто не испытывал перед сном депривации сна и спал в привычное время. Отметим, что в большинстве исследований инерции сна за контрольный принимается уровень выполнения задания непосредственно перед сном.

А.Т. Wertz и соавт. (2006) показали, что динамика восстановления когнитивных функций после восьмичасового сна несколько иная: для подобного восстановления требовалось около часа [8]. Оценка основывалась на результатах выполнения теста на сложение. При пробуждении показатели были ниже, чем после суток, проведенных без сна.

Большинство исследований инерции сна включает оценку деятельности испытуемых после пробуж-

дения из сравнительно коротких эпизодов сна, к которым обычно прибегают для восстановления работоспособности в условиях продолжительной или сменной работы. Положительный эффект такого отдыха может быть перечеркнут негативным влиянием инерции сна на выполнение задачи при пробуждении, что делает поиск условий оптимального баланса крайне актуальным.

Так, при организации эффективного отдыха команды космического корабля было предложено использовать схему сна, при которой каждый из двух членов экипажа имел бы возможность спать восемь часов без перерыва [9]. Такая схема оказалась более предпочтительной по сравнению с той, которая предусматривала несколько коротких эпизодов сна и исключала оптимальную эффективность в течение первых двух минут после пробуждения по тревоге. Инерция сна приводила к увеличению времени реакции на величину от 12 до 360% по сравнению с контролем. При этом выполнение более сложной задачи страдало меньше, чем выполнение более простой. Эти данные наглядно иллюстрируют, что эффект инерции сна может зависеть от сложности задачи и измеряемого показателя (например, скорости или точности выполнения).

В ряде работ, посвященных изучению инерции сна, применяли полифазную схему сна. Испытуемым позволяли спать четыре часа ночью. Оставшиеся четыре часа сна они аккумулялировали, проводя во сне днем несколько периодов небольшой продолжительности (20, 50 или 80 минут). При такой схеме участники эксперимента в целом не испытывали недостатка сна. К тому же ко всем трем схемам они хорошо адаптировались. В зависимости от типа выполняемой задачи эффекты инерции сна несколько различались для разных схем [10]. В тесте на поиск определенной последовательности текстовых символов (тест MAST), который

Инерция сна при переходе из состояния сна в состояние бодрствования присутствует всегда. Ее выраженность и динамика зависят от продолжительности сна, стадии сна, из которой происходит пробуждение, предшествующей депривации сна, времени суток и типа задачи, которую предстоит решать после пробуждения

требует когнитивного вовлечения высокой степени, снижение уровня выполнения задания составило 3, 8 и 14% для 20-, 50- и 80-минутного эпизода сна соответственно [11]. Решение задачи на последовательное вычитание (тест DST) выявило более выраженное снижение показателей: на 21, 36 и 25% соответственно [12]. Интересно, что в целом инерция сна при пробуждении из 50-минутного эпизода сна была сильнее, чем при пробуждении из эпизодов как более коротких, так и более длинных.

На первый взгляд, такие данные вступают в противоречие с упомянутыми выше преимуществами эпизодов сна большей продолжительности. Однако они находят объяснение в контексте существования других факторов, определяющих выраженность инерции сна.

Инерция и стадия сна, предшествующая пробуждению

При 20-минутной продолжительности эпизода сна испытуемые никогда не погружались в глубокий сон, и пробуждение всегда происходило из второй стадии медленного сна. То же наблюдалось и при пробуждении из 80-минутного эпизода, за исключением того, что иногда пробуждение приходилось на фазу быстрого сна. В этом случае инерция сна имела промежуточную выраженность. Схема



с 50-минутными эпизодами оказалась самой неудачной, поскольку такой продолжительности сна было достаточно для погружения в глубокий сон, но недостаточно для возвращения в первую и вторую стадию. Действительно, различные работы свидетельствуют о том, что пробуждение из первой или второй стадий медленного сна не приводит к существенному снижению уровня выполнения задания [13, 14].

Эффект пробуждения из быстрого сна не так однозначен. М. Stones не обнаружил эффекта инерции сна при пробуждении из быстрого сна. В то же время D. Koulack и K. Schultz (1974) в подобном эксперименте зарегистрировали существенное ухудшение выполнения зрительно-моторной и слуховой задач [15]. Причем выраженность инерции сна возрастала с увеличением числа движений глаз в фазе быстрого сна перед пробуждением.

Бесспорным представляется утверждение, что пробуждение из глубокого медленного сна приводит к максимальной инерции сна [16, 17]. W. Webb и H. Agnew (1964) стали одними из первых, кто продемонстрировал существенное (12%) снижение уровня выполнения сенсомоторных задач при пробуждении из четвертой стадии медленного сна во время дневного эпизода сна [18]. Глубокому сну соответствуют самые высокие сенсорные пороги, позволяющие предотвратить нежелательное пробуждение.

Сказанное подтверждает, что выполнение задач, связанное с сенсорным восприятием, после резкого пробуждения из глубокого сна страдает в большей степени, чем после пробуждения из второй стадии медленного сна [19, 20].

Время реакции при пробуждении из глубокого медленного сна длиннее, чем при пробуждении из быстрого сна [21, 22].

Инерция и депривация сна

Предшествующая депривация сна – еще один важный фактор, влияющий на выраженность

инерции сна. D. Dinges и соавт. (1985) измеряли скорость реакций на условный стимул, а также оценивали качество выполнения задачи на вычитание при пробуждении ровно через два часа после 6, 18, 30, 42 или 54 часов депривации сна [5]. Депривация приводила к увеличению количества медленного сна в эпизодах двухчасового сна. Независимо от стадии, предшествующей пробуждению, в основной группе увеличивался когнитивный дефицит по сравнению с контрольной группой (без депривации). Это свидетельствовало о том, что архитектура сонного цикла как целое, а не только стадия сна при пробуждении может служить критическим фактором, определяющим силу инерции сна. В тесте на вычитание авторы измеряли число правильных ответов за единицу времени, рассматривая данный показатель как индекс скорости информационной переработки. При использовании схем, включавших 6, 18, 30, 42 и 54 часов депривации, число правильных ответов снижалось на 26,6, 38,4, 37,6, 70,9 и 70,9% соответственно. В целом, с увеличением продолжительности депривации инерция сна, равно как и глубина двухчасового эпизода сна, возрастала почти линейно, пропорционально длительности депривации. При полифазной схеме сна, которая продолжалась 48 дней и подразумевала редукцию сна до трех часов в день, было показано, что выполнение задачи на вычитание [12] и теста MAST [11] не ухудшалось существенно на протяжении всего экспериментального периода. Однако инерция сна, проявляющаяся в тесте на вычитание, существенно превосходила таковую в тесте MAST. Это согласуется с ранее полученными данными [10]. Вероятно, причина в том, что выполнение задачи на вычитание оценивали по количеству правильных ответов за единицу времени. Между тем тест MAST предусматривает оценку по общему числу правильных ответов. Кроме того, вторая

задача была сложнее первой. Тем не менее продолжительная депривация сна необязательна для получения подобных эффектов.

М. Gillberg (1984) сравнивал инерцию сна после часового эпизода сна в 21.30 и 04.30 [23]. В обоих случаях испытуемые были частично депривированы, поскольку предыдущей ночью спали только четыре часа. Автор показал, что инерция сна была более сильной при пробуждении во вторую половину ночи – в 04.30, поскольку потеря сна была немного больше, чем при пробуждении в первую половину ночи – в 21.30. Вместе с тем при обсуждении полученных результатов не учитывались возможные хронобиологические причины подобного различия.

T. Balkin и P. Badia (1988) также оценивали выполнение пятиминутной задачи на сложение и субъективную сонливость в ночное время в парадигме частичной депривации сна [24]. В течение четырех последовательных ночей испытуемых будили каждый час с 00.40 до 05.40 для 20-минутного тестирования. Степень ухудшения выполнения задачи на сложение после пробуждения увеличивалась от ночи к ночи. Это свидетельствовало о том, что даже при очень ограниченной депривации инерция сна увеличивалась пропорционально величине «сонного долга». Несмотря на то что количество правильных ответов в контрольном тесте до засыпания не отличалось для четырех ночей, тот же тест при пробуждении показал снижение результативности на 18,7% в первую ночь и на 10,2% в четвертую. В условиях повышенной сонливости ухудшение выполнения задания объяснялось в основном снижением среднего числа попыток, хотя средний уровень ошибок также возрос с 10 до 23%.

В исследовании P. Tassi и соавт. (1992) было установлено, что инерция сна в условиях частичной депривации на протяжении одной ночи была максимальной для выполнения задачи на использование пространственной памяти, когда



короткий эпизод сна располагался раньше в течение ночи. Эффект предположительно обусловлен преобладанием пробуждений из глубокого сна в случае более раннего по времени эпизода сна, поскольку в первой половине ночи количество глубокого сна больше, чем во второй. Это может говорить о том, что при незначительной (один час) продолжительности эпизода сна и умеренной депривации сна наиболее критичным фактором становится стадия сна при пробуждении, а не абсолютная величина «сонного долга» [25, 26].

Инерция сна и циркадианные ритмы

На процесс засыпания влияют биологические часы. А что можно сказать об обратном процессе – процессе пробуждения?

P. Naitoh и соавт. (1993) были одними из тех, кто впервые затронул вопрос существования наиболее и наименее оптимального времени [27]. Испытуемые одной группы бодрствовали в течение 64-часового периода непрерывной работы, кроме 20-минутного эпизода сна каждые шесть часов. Участникам исследования, входившим в другую группу, не разрешалось спать в течение всего этого периода. Инерцию сна оценивали по выполнению задачи Baddley's logical reasoning test. Задача представляет собой работу с утверждениями различной синтаксической структуры и известна благодаря высокой чувствительности к эффектам депривации сна. Авторы не установили времени, когда инерция сна была бы максимальной или минимальной.

Иные результаты были получены в двух других исследованиях [5, 28]. Результаты первого показали, что инерция сна максимальна при пробуждении в момент, близкий к суточному минимуму температуры тела, и минимальна, когда период сна приходится на суточный температурный максимум. В этом эксперименте циркадианный фактор частично компенсировал негативное влияние депривации

на выраженность инерции сна, если короткий эпизод сна приходился на суточный максимум температуры тела. Такое взаимодействие факторов придает зависимости силы инерции сна от продолжительности депривации сна не совсем линейный характер.

R. Wilkinson и M. Stretton (1971) [16], T. Balkin и P. Badia [24] подчеркивали важность вида задачи, при выполнении которой оценивалась инерция сна, и считали его одной из причин противоречивости результатов. Например, в условиях частичной депривации сна в течение четырех ночей уровень выполнения задания был менее чувствителен ко времени суток, чем субъективные оценки сонливости. Субъективная сонливость увеличивалась в течение ночи, тогда как уровень выполнения задания оставался более или менее стабильным.

P. Lavie и B. Weler провели эксперимент с использованием ультракороткой схемы цикла «сон – бодрствование» (13 минут бодрствование – 7 минут сон) [29]. Схему вводили в 07.00 после ночи полной депривации сна и прерывали либо в 15.00, либо в 19.00 на двухчасовой сон. Более ранний эпизод сна (с 15.00 до 17.00) приводил к меньшей инерции сна, хотя и содержал больше глубокого медленного сна, чем поздний эпизод. По мнению авторов, это объяснялось тем, что после раннего эпизода выполнение задания совпадало с «запретными для сна зонами» [30].

В стандартных экспериментальных моделях очень сложно отделить влияние продолжительности бодрствования (депривации сна) от влияния циркадианного фактора. F. Scheer и соавт. (2008) предложили свое решение – протокол вынужденной десинхронизации, в котором испытуемым был искусственно навязан 28-часовой суточный ритм [31]. На сон была отведена треть новых суток. Эндогенный ритмоводитель не мог подстроиться к такому заметному отличию от обычной 24-часовой периодичности и начинал работать в соб-

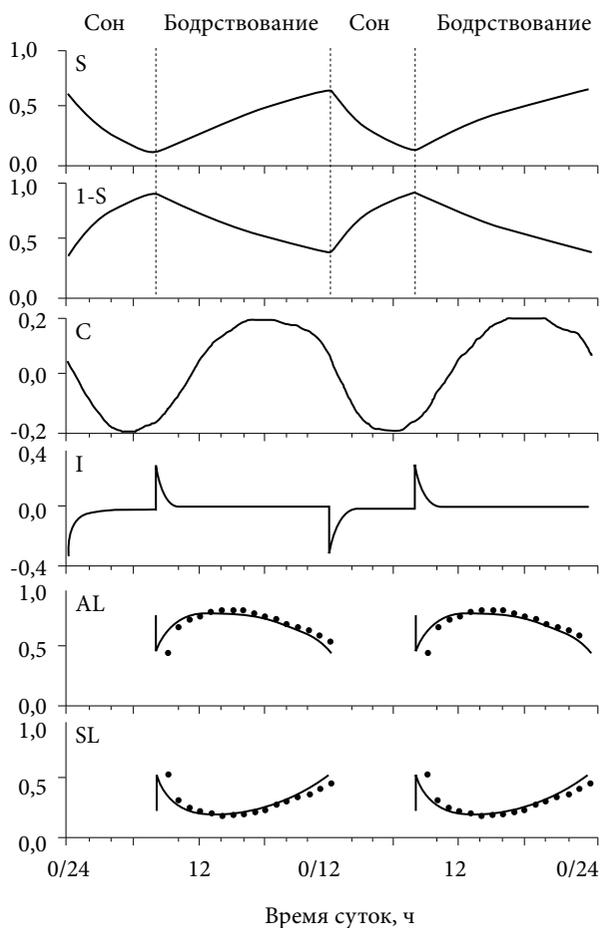
ственном ритме, позволяя себя обнаружить. В этом элегантном эксперименте удалось показать четкую периодичность выраженности инерции сна.

Трехпроцессная модель

Согласно самой известной модели регуляции сна, предложенной А.А. Borbély в 1982 г. [32], чередование состояний сна и бодрствования определяется взаимодействием двух факторов: 24-часового циркадианного компонента, или процесса С синусоидальной формы, и гомеостатического компонента, или процесса S, который нарастает по экспоненте во время бодрствования и спадает во время сна. Такая модель позволяет прогнозировать уровень сонливости, усталости и работоспособности. Однако открытие феномена инерции сна потребовало принять во внимание тот факт, что для окончательного пробуждения необходимо определенное время. Именно поэтому в несколько моделей прогноза уровня бодрствования и работоспособности был включен новый компонент – процесс W (wake up) (встречается также название «компонент I» (inertia)). Он принимает форму отклонения от процесса S и является функцией логарифма продолжительности бодрствования. Его величина снижается асимптотически в течение двух-трех часов после пробуждения [33]. В приведенном примере трехпроцессной модели процесс W (инерция сна) действует независимо от процессов С и S (рисунок) [34]. Тем не менее нельзя исключить возможности их взаимодействия в нелинейной форме [7].

В недавнем исследовании было показано, что употребление жвачки, содержащей кофеин, сразу после пробуждения способно частично компенсировать негативный эффект инерции сна. Не исключено, что положительное воздействие кофеина на выраженность инерции сна реализуется опосредованно, через модуляцию гомеостатического компонента [35].

сонливость



Примечание. AL (alertness) – уровень бодрствования; C – циркадианный компонент; I – инерция сна; S – гомеостатический компонент (давление сна); SL (sleepiness) – уровень сонливости.

Рисунок. Трехпроцессная модель регуляции уровня бодрствования (работоспособности) и сна: уровень бодрствования снижается при пробуждении, впоследствии восстанавливается; уровень сонливости ведет себя зеркально

Динамика инерции сна

Это аспект феномена инерции сна, являясь ключевым для составления практических рекомендаций, порождает множество противоречий. Результаты одних исследований свидетельствуют о том, что эффекты инерции сна, различные для отдельных ментальных функций, полностью исчезают в течение 3–30 минут при любых обстоятельствах [16, 25, 36, 37]. Данные других исследований выявляют более продолжительный период в отношении сниженного функционального состо-

яния – от 30 минут до нескольких часов [38–40].

В целом показано, что депривация сна – ключевой фактор, который продлевает эффект инерции сна и отодвигает возвращение уровня работоспособности к контрольным значениям. Однако, как уже отмечалось, результаты ряда исследований демонстрируют наличие инерции сна даже в нормальных условиях, когда сон имеет место в обычное для испытуемых время (восьмичасовой ночной сон или короткий эпизод дневного сна) и не предваряется депривацией. Авторы таких работ считают, что рассеяние инерции сна происходит экспоненциально и всегда можно применить короткие эпизоды сна при продолжительной работе, но необходимо следить за тем, чтобы работники не накопили к этому моменту солидный «сонный долг». Между тем вопрос разнообразия результатов исследований динамики инерции сна остается открытым. Скорее всего, различие полученных данных обусловлено разнообразием тестов и показателей, используемых исследователями для оценки эффекта инерции сна. Кроме того, одни авторы (таковых большинство) сравнивают уровень выполнения заданий после пробуждения с уровнем до сна, другие оперируют исключительно временем выхода уровня выполнения задания на плато.

Методы оценки инерции сна

Эффект инерции сна был установлен для широкого спектра задач: на силу сжатия, устойчивость и координацию, зрительное восприятие, память, оценку времени, симуляцию сложного поведения, логическое мышление, вычисления в уме и еще целого ряда когнитивных задач [2]. Обычно в тестах используются такие показатели, как количество правильных ответов (в том числе за единицу времени), время простой и сложной реакции. В зависимости от используемой в исследовании задачи, которую испытуемо-

му предлагают выполнить после пробуждения, а также показателей, по которым оценивают уровень ее выполнения, можно получить разнообразные результаты. Имеют ли состояния депривации сна и пробуждения общие механизмы влияния на поведение? Чтобы ответить на этот вопрос, T. Balkin и P. Badia (1988) [24] использовали экспериментальную парадигму, включавшую частичную депривацию сна. Как показали результаты, для задачи на сложение эффект инерции сна качественно не отличался от эффекта депривации сна. Однако субъективные оценки сонливости свидетельствовали в пользу того, что два этих фактора способны влиять на состояние испытуемых по-разному. Интересно, что снижение субъективной сонливости при пробуждении характеризуется более быстрой динамикой, чем восстановление работоспособности [7], что может приводить к временной переоценке человеком собственных возможностей. В экспериментальных схемах, не приводящих к депривации сна, инерция сна практически всегда проявляется снижением скорости выполнения задания и небольшим либо нулевым снижением точности [6, 7, 9, 18, 41]. Даже в работе с частичной депривацией сна зарегистрировано увеличение скорости реакции в задаче на пространственную память, но не снижение процента правильных ответов [25]. Однако и скорость, и точность выполнения заданий демонстрируют спад при пробуждении, происходящем на фоне ощутимой депривации сна [5, 12]. Сказанное целесообразно учитывать при организации режима труда. Это позволит разработать оптимальную схему сна в рабочие часы в зависимости от вида задачи, которую предстоит выполнять человеку при внезапном пробуждении.

Внешние факторы как модуляторы инерции сна

В одной из работ было высказано предположение, что инерция



сна вызвана замедлением мозгового метаболизма, что в свою очередь является следствием снижения температуры тела во время сна [5]. Исходя из этого закономерно было бы считать, что любой фактор, увеличивающий нейронную активность или температуру тела и мозговой метаболизм, снижает эффект инерции сна. Исследований, посвященных влиянию внешних факторов на силу инерции сна, крайне мало.

P. Tassi и соавт. (1992) показали, что негативные эффекты инерции сна для времени реакции могут быть полностью устранены постоянным шумом средней интенсивности [25]. Однако в том случае, когда к инерции сна добавляется эффект депривации сна, та же стимуляция может вызвать противоположный результат [25, 42].

Влияние света и физической активности на выраженность инерции сна при субъективной оценке уровня бодрствования и выполнении когнитивной задачи не доказано [7]. Правда, в данном эксперименте уровень освещенности был достаточно низким (150 и 10 Люкс), что могло оказаться несущественным для достижения выраженного эффекта.

Нейрофизиологический субстрат инерции сна

Инерция сна – это отражение перехода между двумя состояниями на когнитивно-поведенческом уровне. Пробуждение нельзя сравнить с мгновенным переключением между сном и бодрствованием, скорее его можно представить как сложный и медленный процесс, требующий определенного времени.

Переходные периоды считаются самыми трудными для описания и понимания, так как они объединяют черты, присущие двум разным состояниям. При переходе наблюдается диссоциация различных параметров (когнитивных, физиологических и поведенческих), поскольку они

имеют индивидуальную динамику изменения. В течение определенного времени после пробуждения мозговая активность имеет черты, характерные для состояния сна.

C. Marzano и соавт. (2011) показали, что мощность высокочастотной активности электроэнцефалограммы (в диапазонах бета-1 и бета-2) после пробуждения была снижена практически во всех отведениях по сравнению с периодом, предшествующим засыпанию, а мощность медленноволновой активности все еще повышена в париетальных и затылочных отведениях [43]. По мнению авторов, это может служить признаком функциональной дифференциации между отдельными корковыми зонами и постепенного ее устранения при пробуждении.

Результаты двух исследований свидетельствуют, что зрительные потенциалы в период пробуждения больше похожи на те, которые можно зарегистрировать во время сна: их характеризует увеличенная латентность и сниженная амплитуда компонентов [3, 44].

Скорость мозгового кровотока при пробуждении снижена по сравнению со скоростью перед засыпанием и восстанавливается до контрольных значений в течение 30 минут [45].

Исследование с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии показало, что первыми при пробуждении активизируются зоны мозгового ствола и таламуса. Это позволяет предположить роль указанных зон в восстановлении сознания. В следующие 15 минут бодрствования происходит перестройка активности ряда мозговых зон (в том числе возрастает активность передних областей коры и снижается активность ретикулярной формации среднего мозга). Это говорит о том, что снижение инерции сна связано именно с комплексной перестройкой, но не с изменением

Необходимо следить за тем, чтобы «сонный долг» не становился значительным (свыше 36 часов), а также за тем, чтобы эпизод восстанавливающего сна не располагался вблизи циркадианного минимума температуры тела и имел продолжительность, обеспечивающую наименьшую вероятность пробуждения из глубокого сна

активности отдельных мозговых областей [46].

Работа V. Vyazovskiy и соавт. (2014) позволила обнаружить нейрональные корреляты процесса естественного пробуждения в экспериментах на грызунах [47]. При пробуждении процесс вхождения работы нейронов в режим, характерный для бодрствования, и у крыс, и у мышей занимает несколько минут (до 12 минут).

Согласно приведенным данным, процессы засыпания и пробуждения имеют общие черты: в обоих случаях сон как бы вмещивается в состояние бодрствования. Исходя из этого можно предположить, что в основе негативных эффектов депривации сна и инерции сна лежат схожие механизмы. Однако тот факт, что при пробуждении, неотягощенном депривацией сна, страдает не качество процесса, а его скорость, позволяет рассматривать инерцию сна в ином ключе. Можно представить, что при пробуждении соответствующая перестройка мозговой активности уже произошла, но общий уровень активности еще снижен.

Инерция и нарушения сна

Так же как и здоровые испытуемые, которых часто будили в течение ночи, пациенты с синдромом обструктивного апноэ сна демонстрировали более выраженную инерцию сна при про-



буждении [48]. Таким образом, фрагментация сна под влиянием экзогенных (слуховых сигналов) или эндогенных (синдрома обструктивного апноэ сна) факторов, видимо, приводила к интенсификации процесса сна и сопротивлению перехода в состояние бодрствования.

По данным двух исследований, пациентам, страдавшим нарколепсией, засыпание на короткий период не давало положительного эффекта [49, 50]. Исключение из обработки тестов, проведенных непосредственно после пробуж-

дения, существенно улучшило картину, что также свидетельствовало о наличии у этих пациентов инерции сна.

Заключение

Феномен инерции сна следует учитывать при организации режима сна в рабочие часы, поскольку он может негативно повлиять на работоспособность сразу после пробуждения. Необходимо следить за тем, чтобы «сонный долг» не становился значительным (по данным различных работ, не должен превышать 36 часов),

а также за тем, чтобы эпизод восстанавливающего сна не располагался вблизи циркадианного минимума температуры тела и имел продолжительность, обеспечивающую наименьшую вероятность пробуждения из глубокого сна.

Крайне актуально дальнейшее проведение исследований, посвященных изучению природы инерции сна, определению роли экзогенных и эндогенных факторов в ее модуляции и выявлению особенностей ее выраженности и динамики у лиц с нарушениями сна. *

Литература

1. Langdon D.E., Hartman B. Performance upon sudden awakening // Tech. Doc. Rep. SAMTDR USAF Sch. Aerosp. Med. 1961. Vol. 62. № 17. 8 p.
2. Tassi P., Muzet A. Sleep inertia // Sleep Med. Rev. 2000. Vol. 4. № 4. P. 341–353.
3. Broughton R.J. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in 'dreaming sleep' // Science. 1968. Vol. 159. № 3819. P. 1070–1078.
4. Lubin A., Hord D.J., Tracy M.L., Johnson L.C. Effects of exercise, bedrest and napping on performance decrement during 40 hours // Psychophysiology. 1976. Vol. 13. № 4. P. 334–339.
5. Dinges D.F., Orne M.T., Orne E.C. Assessing performance upon abrupt awakening from naps during quasi-continuous operations // Behav. Res. Methods. Instrum. Comput. 1985. Vol. 17. P. 37–45.
6. Dinges D.F. Are you awake? Cognitive performance and reverie during the hypnopompic state // Sleep and Cognition / ed. by R. Bootzin, J. Kihstrom, D. Schacter. Washington D.C.: American Psychological Society, 1990. P. 159–175.
7. Jewett M.E., Wyatt J.K., Ritz-De Cecco A. et al. Time course of sleep inertia dissipation in human performance and alertness // J. Sleep Res. 1999. Vol. 8. № 1. P. 1–8.
8. Wertz A.T., Ronda J.M., Czeisler C.A., Wright K.P.Jr. Effects of sleep inertia on cognition // JAMA. 2006. Vol. 295. № 2. P. 163–164.
9. Seminara J.L., Shavelson R.J. Effectiveness of space crew performance subsequent to sudden sleep arousal // Aerosp. Med. 1969. Vol. 40. № 7. P. 723–727.
10. Stampi C., Mullington J., Rivers M. et al. Ultrashort sleep schedules: sleep architecture and the recuperative value of multiple 80-, 50-, and 20-min naps // Sleep '90 / ed. by J.A. Home. Bochum: Pontenagel Press, 1990. P. 71–74.
11. Folkard S., Knauth P., Monk T.H. The effect of memory load on the circadian variation in performance efficiency under a rapidly rotating shift system // Ergonomics. 1976. Vol. 19. № 4. P. 479–488.
12. Evans F.J., Orne M.T. Recovery from fatigue (Annu. Summ. Rep. № 60). Frederick, MD: U.S. Army Medical Research and Development Command (NTIS № AD-AI00347).
13. Stones M.J. Memory performance after arousal from different sleep stages // Br. J. Psychol. 1977. Vol. 68. № 2. P. 177–181.
14. Bonnet M.H. Memory for events occurring during arousal from sleep // Psychophysiology. 1983. Vol. 20. № 1. P. 81–87.
15. Koulack D., Schultz K.J. Task performance after awakenings from different stages of sleep // Percept. Mot. Skills. 1974. Vol. 39. № 2. P. 792–794.
16. Wilkinson R.T., Stretton M. Performance after awakening at different times of night // Psychonom. Sc. 1971. Vol. 23. P. 283–285.
17. Bonnet M.H. Effect of sleep disruption on sleep, performance, and mood // Sleep. 1985. Vol. 8. № 1. P. 11–19.
18. Webb W.B., Agnew H. Reaction time and serial response efficiency on arousal from sleep // Percept. Mot. Skills. 1964. Vol. 18. P. 783–784.
19. Downey R., Bonnet M.H. Performance during frequent sleep disruption // Sleep. 1987. Vol. 10. № 4. P. 354–363.
20. Bonnet M.H. The effect of varying prophylactic naps on performance, alertness and mood throughout a 52-hour continuous operation // Sleep. 1991. Vol. 14. № 4. P. 307–315.
21. Feltin M., Broughton R.J. Differential effects of arousal from slow wave sleep and REM sleep // Psychophysiology. 1968. Vol. 5. № 2. P. 231.
22. Scott J., Snyder F. 'Critical reactivity' (Pieron) after abrupt awakenings in relation to EEG stages of sleep // Psychophysiology. 1968. Vol. 4. P. 370.
23. Gillberg M. The effects of two alternative timings of a one-hour nap on early morning performance // Biol. Psychol. 1984. Vol. 19. № 1. P. 45–54.
24. Balkin T.J., Badia P. Relationship between sleep inertia and sleepiness: cumulative effects of four nights of sleep disruption/restriction on performance following abrupt nocturnal awakenings // Biol. Psychol. 1988. Vol. 27. № 3. P. 245–258.
25. Tassi P., Nicolas A., Dewasmes G. et al. Effects of noise on sleep inertia as a function of circadian placement of a one-



- hour nap // *Percept. Mot. Skills*. 1992. Vol. 75. № 1. P. 291–302.
26. Tassi P., Nicolas A., Seegmuller C. et al. Interaction of the alerting effect of noise with partial sleep deprivation and circadian rhythmicity of vigilance // *Percept. Mot. Skills*. 1993. Vol. 77. № 3. Pt. 2. P. 1239–1248.
 27. Naitoh P., Kelly T., Babkoff H. Sleep inertia: best time not to wake up? // *Chronobiol. Int.* 1993. Vol. 10. № 2. P. 109–118.
 28. Fort A., Mills J.N. Influence of sleep, lack of sleep and circadian rhythms on short psychometric tests // *Aspects of human efficiency* / ed. by W.P. Colquhoun. London: English Universities Press, 1972. P. 115–127.
 29. Lavie P., Weler B. Timing of naps: effects on post-nap sleepiness levels // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989. Vol. 72. № 3. P. 218–224.
 30. Lavie P. Ultrashort sleep-waking schedule. III. 'Gates' and 'forbidden zones' for sleep // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1986. Vol. 63. № 5. P. 414–425.
 31. Scheer F.F., Shea T.J., Hilton M.F., Shea S. An endogenous circadian rhythm in sleep inertia results in greatest cognitive impairment upon awakening during the biological night // *J. Biol. Rhythms*. 2008. Vol. 23. № 8. P. 353–361.
 32. Borbély A.A. A two process model of sleep regulation // *Hum. Neurobiol.* 1982. Vol. 1. № 3. P. 195–204.
 33. Folkard S., Akerstedt T. A three-process model of the regulation of alertness sleepiness // *Sleep, arousal, and performance* / ed. by R.J. Broughton, R.D. Ogilvie. Boston: Birkhäuser, 1992. P. 11–26.
 34. Achermann P., Borbély A.A. Simulation of daytime vigilance by the additive interaction of a homeostatic and a circadian process // *Biol. Cybern.* 1994. Vol. 71. № 2. P. 115–121.
 35. Newman R.A., Kamimori G.H., Wesensten N.J. et al. Caffeine gum minimizes sleep inertia // *Percept. Mot. Skills*. 2013. Vol. 116. № 1. P. 280–293.
 36. Dinges D.F., Orne M.T., Whitehouse W.G., Orne E.C. Temporal placement of a nap for alertness: contributions of circadian phase and prior wakefulness // *Sleep*. 1987. Vol. 10. № 4. P. 313–329.
 37. Sallinen M., Härmä M., Akerstedt T. et al. Promoting alertness with a short nap during a night shift // *J. Sleep Res.* 1998. Vol. 7. № 4. P. 240–247.
 38. Rogers A.S., Spencer M.B., Stone B.M., Nicholson A.N. The influence of a 1 h nap on performance overnight // *Ergonomics*. 1989. Vol. 32. № 10. P. 1193–1205.
 39. Naitoh P. Circadian cycles and restorative powers of naps // *Biological rhythms, sleep and shift work* / ed. by L.C. Johnson, D.I. Tepas, W.P. Colquhoun, M.J. Colligan. New York: Spectrum, 1981. P. 553–580.
 40. Haslam D.R. Sleep deprivation and naps // *Behav. Res. Meth. Instr. Com.* 1985. Vol. 17. № 1. P. 46–54.
 41. Bruck D., Pisani D.L. The effects of sleep inertia on decision-making performance // *J. Sleep Res.* 1999. Vol. 8. № 2. P. 95–103.
 42. Koelega H.S., Brinkman J.A. Noise and vigilance: an evaluative review // *Hum. Factors*. 1986. Vol. 28. № 4. P. 465–481.
 43. Marzano C., Ferrara M., Moroni F., De Gennaro L. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain // *Neuroscience*. 2011. Vol. 176. P. 308–317.
 44. Takahashi M., Arito H. Sleep inertia and autonomic effects on post-nap P300 event-related potential // *Ind. Health*. 1998. Vol. 36. № 4. P. 347–353.
 45. Hajak G., Klingelhöfer J., Schulz-Varzegi M. et al. Relationship between cerebral blood flow velocities and cerebral electrical activity in sleep // *Sleep*. 1994. Vol. 17. № 1. P. 11–19.
 46. Balkin T.J., Braun A.R., Wesensten N.J. et al. The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness // *Brain*. 2002. Vol. 125. Pt. 10. P. 2308–2319.
 47. Vyazovskiy V.V., Cui N., Rodriguez A.V. et al. The dynamics of cortical neuronal activity in the first minutes after spontaneous awakening in rats and mice // *Sleep*. 2014. Vol. 37. № 8. P. 1337–1347.
 48. Chugh D.K., Weaver T.E., Dinges D.F. Neurobehavioral consequences of arousals // *Sleep*. 1996. Vol. 19. Suppl. 10. P. S198–201.
 49. Billiard M. Competition between the two types of sleep, and the recuperative function of REM versus NREM sleep in narcoleptics // *Narcolepsy* / ed. by C. Guilleminault, W.C. Dement, P. Passouant. New York: Spectrum, 1976. P. 77–96.
 50. Godbout R., Montplaisir J. All-day performance variations in normal and narcoleptic subjects // *Sleep*. 1986. Vol. 9. № 1. Pt. 2. P. 200–204.

СОННОСТЬ

Sleep Inertia

Ye.M. Rutskova

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

Contact person: Yelizaveta Mikhaylovna Rutskova, erutskova@gmail.com

Sleep inertia is a phenomenon of temporal performance decrement upon awakening. It could be considered as a cognitive and behavioral reflection of a complex and gradual transition from sleep to wakefulness. Its severity depends on a number of factors: the duration of prior sleep, sleep stage prior to awakening, time of day, prior sleep deprivation, and the type of the task to perform. Progressive performance restoration could last from 3 minutes to several hours. These data are crucial for nap scheduling during quasi-continuous operations or shift working if the individual may be required to perform complex tasks immediately after sudden awakening at unpredictable times.

Key words: sleep, sleep inertia, sleep regulation, neurophysiology of awakening



¹ Поволжский
государственный
университет
телекоммуникаций
и информатики,
Самара

² Самарский
государственный
медицинский
университет

Технические проблемы при автоматическом анализе полисомнограммы и способы их устранения

О.И. Антипов¹, А.В. Захаров²

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

В статье приводятся различные виды артефактов, с которыми можно столкнуться в процессе полисомнографии. Рассмотрены особенности регистрации полисомнографических показателей для последующей обработки их фрактальными методами с целью построения гипнограммы. Предложены способы устранения или уменьшения влияния известных видов артефактов путем применения фрактальных методов автоматического распознавания стадий сна.

Ключевые слова: сон, фрактальный метод, электроэнцефалограмма, полисомнография, гипнограмма

Одна из проблем, с которой приходится сталкиваться в клинической электроэнцефалографии, – это так называемые артефакты [1]. Под артефактами понимают наличие в электроэнцефалографических сигналах составляющих, происхождение которых не связано с электрической активностью головного мозга. В статье речь пойдет не об известных методах устранения или уменьшения влияния артефак-

тов, а о возможностях применения с этой целью фрактальных методов распознавания стадий сна. Будут рассмотрены выбор и особенности применения конкретного фрактального метода, каналов для анализа, а также частотных диапазонов для фильтрации в зависимости от типа артефакта.

Использовать фрактальные методы детерминированного хаоса для анализа работы головного мозга человека впервые пред-

ложил основатель синергетики Г. Хакен [2]. Авторская методика, основанная на фрактальном анализе неравновесных технических систем, была удачно перенесена в нейросетевой анализ [3] и далее на короткие нестационарные ряды в экономике. После успешной реализации фрактального анализа электрогастроэнтерограммы на предмет диагностирования расстройств желудочно-кишечного тракта [4, 5] метод был применен непосредственно для анализа функциональной активности головного мозга. Точнее, было выполнено дифференцирование стадий сна с построением гипнограммы для последующего диагностирования соответствующих неврологических расстройств [6, 7]. Далее приведем классификацию артефактов по Л.Р. Зенкову [1], предлагая возможности их устранения путем применения фрактальных методов. *Потенциалы электромиограммы* – высокочастотная актив-



ность заостренной формы, нерегулярная по частоте, лежащая в диапазоне 15–100 Гц [1]. Следует уточнить, что 15–100 Гц – это действительно высокочастотная активность. Пик ее мощности доминирует в частотах выше самой высокочастотной активности головного мозга. Существует два пути устранения этого артефакта путем применения фрактальной методики. Во-первых, необходимо учесть, что данные наводки создаются в большей степени активностью шейных и жевательных мышц и в меньшей – мимических. По этой причине следует брать сигналы отведений, максимально от них удаленных, то есть центральных и теменных отведений (точки С и Р по международной системе «10–20»). Во-вторых, для сигнала предлагается использовать цифровой фильтр, построенный на методике быстрого преобразования Фурье. Это позволит отсеять частоты выше 40 Гц, поскольку пик электромиографической активности приходится на область 70 Гц для сигнала с верхней частотой в 100 Гц. Именно такие сигналы с периодичностью дискретизации в 200 раз в секунду оптимальны для применения к ним фрактальных методов распознавания стадий сна. На наш взгляд, такую верхнюю границу ЭЭГ-сигнала можно обосновать тем, что более высокочастотная активность головного мозга фиксируется не у всех людей, даже преклонного возраста. Кроме того, на полисомнографии состояния расслабленного и активного бодрствования не дифференцируются, что и позволяет ограничиться верхней частотой бета-диапазона.

Потенциалы электрокардиограммы. Возникают, как правило, в референтных электродах и обладают характерной формой электрокардиограммы [1]. Это связано с тем, что пары электродов, с которых снимается сигнал, не равноудалены от источника их возникновения – сердца.

Данные помехи, будучи квазипериодическими, меньше влияют на фрактальные методы, чем на спектральный анализ.

Потенциалы электроокулограммы (ЭОГ). Связаны с движением глазных яблок и соответственно с изменением ориентации электрической оси глаза, определяемой корнеоретинальным потенциалом [1]. Максимальная амплитуда данных сигналов наблюдается в лобных отведениях. Чаще всего они имеют форму моно- или двухфазных позитивных или позитивно-негативных колебаний с периодом 0,3–1 с. Иногда при произвольном треморе век частота ЭОГ смещается в область 4–6 Гц, из-за чего сигналы воспринимаются как тета- и дельта-волны. Следует отметить, что для полисомнографических целей ЭОГ регистрируется отдельно от ЭЭГ-каналов путем наложения электродов в непосредственной близости от глаз. Это позволяет видеть чистые ЭОГ-потенциалы и оценивать их влияние на ЭЭГ при визуальном диагностировании. Однако для автоматического распознавания этот метод бесполезен. Частично эта проблема решается путем отфильтровывания частот ниже 0,5 Гц, что позволяет избавиться от высокоамплитудных скачков на ЭЭГ, связанных с движением глазных яблок. Однако для того чтобы максимально уменьшить влияние данных помех на автоматическое распознавание, необходимо выбирать отведения, отдаленные от лобной части.

Электрические потенциалы, сопровождающие глотательные движения. Представлены высокоамплитудными двух- и полифазными медленными волнами с периодом 0,5–2 с, обычно распространяющимися при монополярном отведении по всем каналам [1]. Согласно нашей методике, весь период сна следует придерживаться длительности одной эпохи, равной 30 с. Тогда влияние таких артефактов окажется достаточно кратковременным (одна-две эпохи) и выход из

текущей стадии сна, если он возникнет при автоматическом распознавании, согласно современным критериям, засчитан не будет.

Сетевые помехи – следствие электромагнитных наводок на систему «пациент – электроды – проводники». Такие помехи в любых случаях устраняются одинаково – путем уменьшения импеданса до необходимого уровня, для чего проводятся стандартные процедуры по подготовке кожных покровов пациента и применяется узкополосная фильтрация в области частот городской осветительной сети – так называемая notch-фильтрация. В нашей практике в большинстве случаев достаточно исключить зону 47–53 Гц путем цифровой фильтрации с помощью быстрого преобразования Фурье, чтобы полностью избавиться от этих помех.

Электрические потенциалы, связанные с изменением состояния кожных покровов. В основном обусловлены разницей потенциалов между поверхностными и глубокими слоями кожи, активностью потовых желез, колебаниями кровообращения в коже и, как следствие, изменением ее сопротивления. Поскольку периодичность их возникновения составляет 1–5 с, то частично от них можно избавиться путем отфильтровывания частот ниже 0,5 Гц. Дальнейшее смещение нижней полосы пропускания фильтра в сторону дельта-диапазона приведет к заметному искажению интерпретации стадии сна, поэтому такие помехи, если они возникают, вызывают наиболее серьезные затруднения.

Артефактные потенциалы, имеющие форму пульсограммы. Совпадают с частотой сердечных сокращений. По нашему опыту, данные «пульсограммные» потенциалы вместе с электрическими потенциалами, связанными с изменением состояния кожных покровов под воздействием сетевых наводок, создают весьма широкополосные помехи, пики которых приходятся на



частоту сердечных сокращений и сетевые помехи. Данные эффекты возникают в основном из-за пульсации крови в кожных покровах головы, поэтому для фрактального расчета необходимо отказаться от установки отведения на височных областях, где пульсация кровеносных сосудов максимальна. Если пульсация появилась при установке электрода на центральные и теменные отведения, необходимо сместить электрод вдоль сагиттальной линии (поскольку кровеносные сосуды располагаются вертикально) [8].

Суммируя вышеописанные причины возникновения помех при проведении стандартной полисомнографии, можно сформу-

лировать некоторые ключевые рекомендации по применению фрактальных методов детерминированного хаоса к расчету стадий сна при полисомнографии:

- использовать отведения, близкие к сагиттальной линии в районе теменных и центральных точек;
- для ЭЭГ-сигналов проводить цифровую фильтрацию с помощью быстрого преобразования Фурье и выделять сигнал в частотном диапазоне от 0,5 до 40 Гц;
- отсеивать явно артефактные отклонения при статистической обработке результатов фрактальных расчетов;
- брать длительность эпохи, равную 20–30 с, для нивелиро-

вания кратковременных выходов из стадии, которые могут быть связаны с артефактами различного происхождения.

Эти фрактальные методы и алгоритмы реализованы в программно-аппаратном комплексе. На аппаратную часть комплекса имеются права на интеллектуальную собственность [9]. На его программную часть получено свидетельство о государственной регистрации [10]. Перспективы фрактальных методов оценки полисомнограммы связывают с уменьшением затрат при проведении полисомнографических исследований и повышением доступности метода для использования в практической медицине. *

Литература

1. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии. М.: МЕДпресс-информ, 2004.
2. Хакен Г. Принципы работы головного мозга: Синергетический подход к активности мозга, поведению и когнитивной деятельности. М.: ПЕР СЭ, 2001.
3. Антипов О.И., Неганов В.А. Прогнозирование и фрактальный анализ хаотических процессов дискретно-нелинейных процессов с помощью нейронных сетей // Доклады Академии наук. 2011. Т. 436. № 1. С. 34–37.
4. Антипов О.И., Нагорная М.Ю. Фрактальный анализ электрогастроэнтерографического сигнала // Биомедицинская радиоэлектроника. 2010. № 10. С. 40–44.
5. Антипов О.И., Нагорная М.Ю. Показатель Херста биоэлектрических сигналов // Инфокоммуникационные технологии. 2011. № 1. С. 75–77.
6. Антипов О.И., Захаров В.А., Неганов В.А. Особенности применения фрактальных мер детерминированного хаоса к автоматизированному распознаванию стадий сна при полисомнографии // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. 2012. Т. 15. № 3. С. 101–109.
7. Антипов О.И., Захаров В.А., Повереннова И.Е. и др. Возможности различных методов автоматического распознавания стадий сна // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8. № 2. Приложение (Нервные болезни) С. 374–379.
8. Мухин А.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004.
9. Антипов О.И., Захаров А.В., Неганов В.А. Устройство для выявления стадий сна при полисомнографии: Патент № 122271 от 27 ноября 2012 г.
10. Антипов О.И., Повереннова И.Е., Неганов В.А., Захаров А.В. Программа автоматического распознавания стадий сна: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012614865 от 31 мая 2012 г.

Technical Problems Occurring during Automatic Sleep Analysis and Way of Its Correction

O.I. Antipov¹, A.V. Zakharov²

¹ Volga State University of Telecommunications and Informatics, Samara

² Samara State Medical University

Contact person: Aleksandr Vladimirovich Zakharov, zakharov1977@mail.ru

Authors describes different artifacts arising during polysomnographic study. The peculiarities of registration of different polysomnography measures for following processing with the fractal methods for the construction of hypnogram are discussed. The ways for the elimination or reduction of known artefacts based on the fractal transformation method of sleep staging are proposed.

Key words: sleep, fractal method, electroencephalography, polysomnography, hypnogram



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА**

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

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



В отделении проводится
**КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ПРИЕМ БОЛЬНЫХ
С НАРУШЕНИЯМИ СНА:**

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



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



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

При гиперсомниях проводится **МНОЖЕСТВЕННЫЙ
ТЕСТ ЛАТЕНТНОСТИ СНА (МТЛС)**

Используются нелекарственные техники
когнитивно-поведенческой терапии **ИНСОМНИЙ**

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

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



Психиатрическая
клиническая
больница № 1
им. Н.А. Алексеева,
Москва

Нарушения сна в структуре депрессий: клинические, полисомнографические и хронобиологические аспекты

И.В. Пудиков

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

Нарушения сна и депрессия, будучи коморбидными формами психической патологии, часто сопутствуют друг другу. В статье рассматриваются аспекты эпидемиологии фазнопротекающих депрессивных расстройств, в структуре которых отмечаются нарушения сна, и особенности их клинических проявлений. Обсуждается вопрос нейрофизиологических маркеров депрессии по данным полисомнографии. Приводятся материалы исследований применения мелатонинергических препаратов в терапии пациентов с депрессивными расстройствами и нарушениями сна.

Ключевые слова: сон, депрессия, хронобиология, полисомнография, фотопериод, нарушения сна, инсомния, антидепрессанты, агомелатин

Изучение нарушений сна в структуре депрессии не только позволяет исследовать фундаментальные биологические механизмы развития этих состояний, но и является актуальным для своевременной и эффективной диагностики и терапии аффективных расстройств [1].

По данным R. Emsley, от 30 до 96% пациентов с различными видами депрессий отмечают нарушения сна [2]. А.О. Асанов считает, что нарушения сна при депрессии встречаются в 100% случаев [3]. Сон является важным показателем хронобиологической структуры депрессии [4, 5]. В то же время нарушения сна зачастую предваряют и/или провоцируют развитие соб-

ственно аффективных расстройств, других форм неврологической, эндокринной патологии, нарушений метаболизма.

Отдельные депрессивные эквиваленты (повышенная усталость, снижение жизненного тонуса, активности, нарушение аппетита, сна) могут развиваться в условиях большого города, когда естественный ритм чередования светлого и темного времени суток нарушается «световым загрязнением» [6]. Однако наиболее распространены аффективные нарушения, связанные с сезонными изменениями фотопериода (соотношения светлого и темного времени суток). Ежедневные изменения фотопериода считаются основным фактором,

вызывающим ассоциированные расстройства сна и настроения [7]. Сезонность в определенной степени свойственна и эндогенным расстройствам настроения [8]. Генетические исследования выявили ряд локусов, ответственных за повышенную чувствительность к изменениям фотопериода [9]. Регулярное чередование сна и бодрствования образует основной ритм человеческой жизни, подчиненный циркадианной периодичности [4]. Структуры, регулирующие циркадианные ритмы и цикл «сон – бодрствование», интегрированы и морфологически, и функционально [1]. R. Emsley указывает, что «нарушения сна не только являются типичным сопутствующим расстройством при депрессивном настроении», но и «имеют прогностическое значение и влияют на исход; различные манипуляции со сном могут способствовать облегчению или обострению симптомов депрессии в определенных подгруппах пациентов; большинство антидепрессантов вызывает значительные изменения полисомнографических, субъективных и объективных показателей сна» [2].

J. Anderson и соавт. (1994) отметили важное значение нарушений сна при рекуррентных депрессиях [10]. Роль диссомнических феноменов



в ранней диагностике депрессии, дифференциации и уточнении ее места в структуре соматических страданий, определении глубины и стабильности лечебного эффекта и становлении ремиссии сложно переоценить [11]. Природа расстройств сна в инициальном периоде развития депрессии значимо влияет на выбор метода терапии и конкретной схемы лечения, позволяет установить вероятность развития связанных с терапией побочных эффектов [2]. Другие авторы также отмечают значение диссомнических проявлений для оценки структуры, глубины, степени тяжести, динамики депрессивного синдрома [12]. Без учета нарушений сна невозможна и эффективная терапия депрессий [5, 13].

Эпидемиология и коморбидность нарушений сна при депрессии

По данным литературы, нарушения сна при депрессии отмечаются в 60–97% случаев [13, 14], по мнению А.О. Асанова – почти у всех пациентов с депрессией [3].

В исследовании Национального института психического здоровья США из 7954 человек у 10,2% отмечалась инсомния и у 3,2% гиперсомния при первом собеседовании. У 40% пациентов с бессонницей и 46,5% с гиперсомнией наблюдались психические расстройства (и только у 16,4% из тех, кто не предъявлял жалобы на сон). Риск развития повторного эпизода большой депрессии был значительно выше у тех, кто страдал бессонницей в течение года, по сравнению с пациентами без инсомнии (отношение шансов 39,8) [15].

Нарушения сна в виде инсомнии N. Breslau и соавт. (1996) наблюдали у 24,6% взрослых людей (26,7% женщин и 21,4% мужчин), гиперсомнии – у 16,3% (17,3% женщин и 14,7% мужчин). Частота нарушений сна существенно не зависела от семейного положения, образования, расы или возраста. При повторном опросе 979 человек через 3,5 года изолированная бессонница была обнаружена в 16,6% случаев, изолированная гиперсомния – в 8,2% [16]. По данным G. Livingston и соавт.

(1993), из всех респондентов с расстройством сна депрессивные нарушения отмечались у 35,7% в 1988 г. и у 30,1% в 1990 г. (рис. 1) [17].

Нарушения сна признаны значимым предиктором текущей депрессии. Регрессивный анализ, включающий демографические и переменные факторы (пол, психическое состояние, социальные условия и использование медицинских и социальных услуг), выявил значимую связь депрессии и нарушений сна [17]. Из 555 человек, обследованных в г. Норфолк (США) в 1998–2006 гг., у 26 (4,7%) в последующие четыре года развилась депрессия [18].

В исследовании J. Anderson и соавт. (1994) из 293 пациентов с сезонной депрессией жалобы на повышенную сонливость в зимнее время предъявили 80% опрошенных, на бессонницу – только 10%, а на сонливость и бессонницу – 5%. У пациентов с сезонной депрессией осенью и зимой время сна увеличилось в среднем на 2,7 часа в день по сравнению с весной и летом [10]. F. Jacobsen и соавт. (1987) наблюдали нарушения сна при этом расстройстве в 82% случаев [19], другие авторы – в 72–77% [20].

Нарушения сна в структуре симптомокомплекса депрессии

Феноменология расстройств сна – это наиболее чувствительная зона депрессивного синдрома, независимо от его клинических особенностей. Среди симптомов депрессии большинство специалистов отмечают раннее утреннее пробуждение, чувство неудовлетворенности сном, недостаток или избыток сна [21, 22]. Считается, что эндогенные депрессии отличает раннее пробуждение [23]. Для депрессивных расстройств с четкой сезонностью, наоборот, свойственны увеличение длительности сна и дневная сонливость [21, 24, 25]. При этом увеличение продолжительности сна в осенне-зимний период характерно для всей популяции: из 1570 человек, опрошенных случайным образом, почти половина отметили, что зимой они спят в день в среднем на два часа больше, чем летом [10].

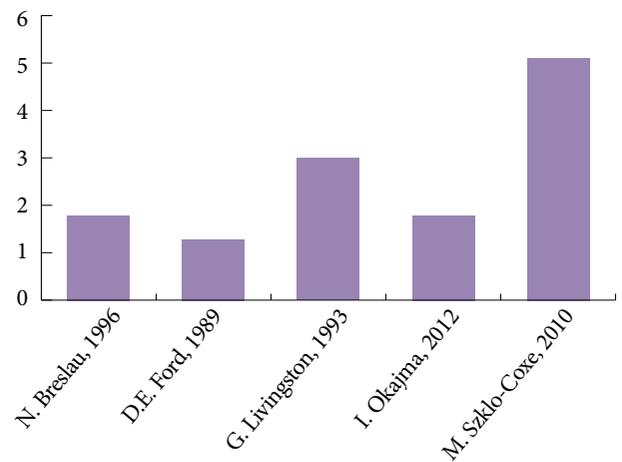


Рис. 1. Риск возникновения депрессии у пациентов с инсомнией по данным литературы

Позднее и трудное пробуждение считается клиническим симптомом задержки фазы циркадианного ритма [7, 26]. Значительное место в жалобах больных занимают расстройства ночного сна, связанные с нарушением засыпания и ночными пробуждениями, что часто сопровождается повышенной сонливостью в течение всего дня [13].

Обилие диссомнических проявлений у пациентов при сезонных депрессиях отмечено в работе И.В. Пудикова (2013): жалобы на нарушения сна (86,8% пациентов), дневную сонливость (58,5%), увеличение времени сна (47,2%), раннее засыпание (22,6%), поздний отход ко сну (50,9%), позднее пробуждение (71,7%), ночные пробуждения (96,2%), долгое пробуждение (71,7%) [23]. Субъективно оцениваемые нарушения сна соответствуют объективно диагностируемым нарушениям как в состоянии депрессии [22], так и в период ремиссии [27]. При этом установлено, что усугубление имеющихся (в ремиссии) субъективно переживаемых нарушений сна предвещает развитие аффективной фазы [22].

Нейрофизиологические исследования сна при депрессии

Современные нейрофизиологические методы исследования, в частности компьютерная полисомнография, позволяя «заглянуть внутрь» спящего мозга, существенным образом расширили пред-



ставления о механизмах депрессии [12]. Характерные электроэнцефалографические изменения при рекуррентных аффективных расстройствах были выявлены достаточно давно [28]. В работе R. Armitage (1996) было показано, что гомеостатическая и ритмическая составляющие сна при депрессии существенно нарушены [21].

Один из наиболее характерных полисомнографических признаков депрессии – уменьшение интервала между засыпанием и первым эпизодом быстрых движений глаз (латентность фазы быстрого сна) обнаружили D. Kupfer и F. Foster в 1972 г., хотя подобное предположение высказывалось и ранее. Эти же авторы установили отсутствие укорочения фазы быстрого сна в состоянии ремиссии [28].

В последующем D. Kupfer детально исследовал обнаруженное нейрофизиологическое явление, опубликовав серию статей [29]. Различные исследовательские коллективы получили сходные данные [13, 27, 30]. Однако до недавнего времени трудоемкость полисомнографических исследований ограничивала широкое применение нейрофизиологии в повседневной практике. Миниатюризация и повсеместное распространение медицинских полисомнографов обусловили внедрение критериев полисомнографической диагностики в зарубежной психиатрии (табл. 1) [10, 12, 19, 25, 31].

Идеи D. Kupfer получили широкое распространение среди иностранных специалистов [5, 21, 30, 32]. Изменения фазы быстрого сна опосредованы норадренергической, серотонинергической и холинергической системами и нахо-

дятся под сильным генетическим контролем. Фаза быстрого сна играет решающую роль в созревании мозга и подавляется в онтогенезе. Недостаток этого ингибирования может стать предпосылкой развития депрессии [30].

D. Kupfer и соавт. (1978) предложили использовать полисомнографические критерии для дифференциальной диагностики глубины и природы депрессивного расстройства [29]. Некоторые авторы более осторожны в оценке значимости полисомнографических признаков как высоковероятных критериев депрессии [12]. Однако исследования, выполненные в соответствии с принципами доказательной медицины, скорее подтверждают представление D. Kupfer [21]. Так, сравнивая подгруппы пациентов с первичной и вторичной депрессией, исследователи обнаружили статистически значимые различия по следующим полисомнографическим показателям: общее время бодрствования, доля и латентность фазы быстрого сна, плотность быстрых движений глаз [29]. По мнению R. Armitage, полисомнографическая картина сна отражает клинические особенности депрессии [21]. Группа исследователей из университета Рочестера и Питтсбургской институтской клиники обнаружили, что расстройства сна предвещают развитие депрессивного эпизода [22]. Согласно некоторым сообщениям, у пациентов с депрессиями увеличено число спонтанных активаций из фазы быстрого сна, что приводит к нарушению непрерывности, монолитности сна и его фрагментации [5]. Существенные различия в полисомнографических показателях при манифестации депрессии и в состо-

янии ремиссии обнаружила исследовательская группа Питтсбургской медицинской школы [33].

Наглядно представить изменения структуры ночного сна позволяет визуальный анализ полисомнограмм здорового человека и пациента с сезонной депрессией, приведенных на рис. 2. Для «нормальной» полисомнограммы характерны такие признаки, как:

- четкая циклическая структура сна (регулярное чередование фазы медленного и быстрого сна);
- доля третьей и четвертой стадий фазы медленного сна (дельта-сон) составляет 15–20%;
- незначительное число и длительность активаций;
- дельта-сон предшествует фазе быстрого сна.

Можно выделить следующие особенности полисомнограммы пациента с сезонной депрессией:

- нарушение циклической структуры сна (отсутствие регулярного чередования фаз);
- перераспределение дельта-сна (третьей и четвертой стадий фазы медленного сна) в первые два цикла сна;
- частые и длительные активации (пробуждения);
- эпизод фазы быстрого сна появляется раньше дельта-сна.

Изменение архитектуры ночного сна (так традиционно обозначаются количественные и качественные полисомнографические изменения во время сна) при депрессии складывается из изменений фаз медленного и быстрого сна [25]. У женщин с депрессией на полисомнограмме наблюдалась низкая временная когерентность электрических сигналов мозга. Аффективные компоненты депрессии (меланхолия) достоверно

Таблица 1. Характеристики полисомнограммы пациентов с умеренной и тяжелой депрессией

Показатель	Умеренная депрессия (n = 19)	Выраженная депрессия (n = 16)	t-критерий
Общее время сна, мин	392,3 ± 13,5	364,6 ± 16	1,33
Время засыпания, мин	43,9 ± 10,1	30,6 ± 7,7	1,54
Общее время пробуждений, мин	24,0 ± 6,9	31,5 ± 6,9	-0,75
Продолжительность дельта-сна, мин	21,9 ± 5,3	16,6 ± 3,3	0,82
Общее время фазы быстрого сна, мин	85,9 ± 5,8	81,5 ± 5,6	0,55
Латентность первого эпизода фазы быстрого сна, мин	50,4 ± 3,3	18,3 ± 3,4	-6,71*

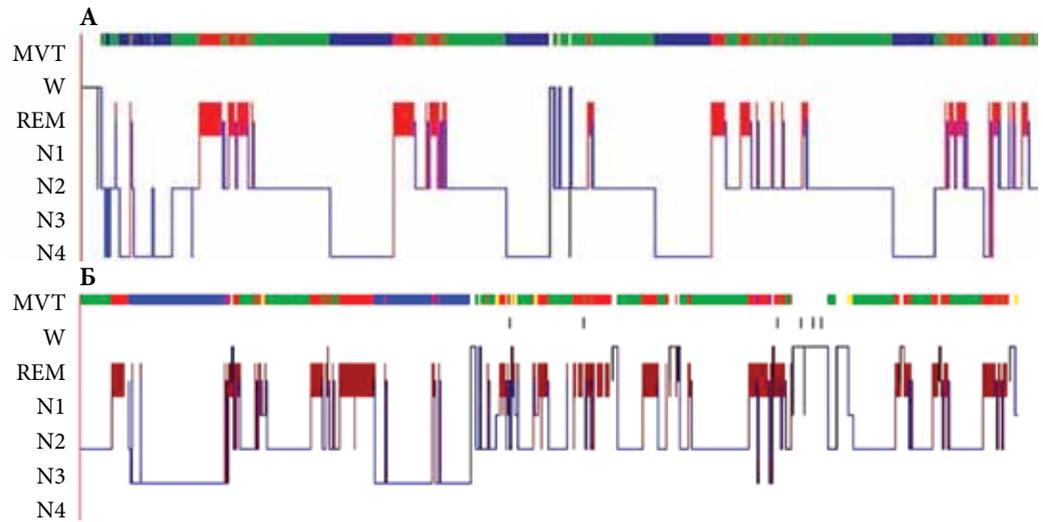
* p ≤ 0,001.



коррелировали с низкой медленно-волновой активностью у мужчин с депрессией, но не у женщин [21]. Наиболее широко полисомнографические исследования ночного сна проводились у пациентов с сезонной депрессией. При этом регистрировались изменение общего времени сна, увеличение продолжительности засыпания, длительности и числа ночных пробуждений. Некоторые авторы предлагают рассматривать эти показатели в качестве диагностических полисомнографических маркеров [34]. Однако, например, N. Rosenthal и соавт. (1989) изменений латентного времени и плотности быстрых движений глаз не наблюдали [26].

По некоторым данным, характеристики фазы быстрого сна у пациентов с сезонными депрессиями существенно отличаются от таковых при аффективных нарушениях иной этиологии. И.В. Пудиков, проведя полисомнографическое исследование шести пациентам с сезонной депрессией, отметил другой полисомнографический феномен: первый эпизод фазы быстрого сна появлялся у трех пациентов до первого эпизода дельта-сна (третья и четвертая стадии), тогда как у здоровых людей эпизод дельта-сна предшествует фазе быстрого сна [23].

Полисомнография пациентов с сезонными депрессиями в период зимнего ухудшения состояния показала статистически значимые отличия по сравнению со сном в летний период, и через девять и более дней светолечения у этих же пациентов, а также здоровых лиц. Для зимнего периода были характерны такие нарушения, как снижение эффективности сна, уменьшение представленности дельта-сна, увеличе-



Примечание. MVT – быстрые движения глаз, REM – фаза быстрого сна, W – бодрствование, N 1, 2, 3 – соответствующие стадии медленного сна.

Рис. 2. Сравнение полисомнограмм: А – полисомнограмма здорового человека; Б – полисомнограмма пациента с сезонной депрессией, манифестация расстройства (собственные данные)

ние плотности быстрых движений глаз при неизменной латентности фазы быстрого сна [10].

В отличие от D. Kupfer его последователи из Питтсбургской медицинской школы связывали регуляцию аффективного фона с уровнем дельта-активности спящего мозга [33]. Больше количество дельта-активности, по их мнению, может быть необходимо для устойчивого клинического выздоровления, в то время как снижение этого показателя обусловлено рецидивом депрессии после лечения [33]. Высказывалось также предположение о том, что сокращение латентности фазы быстрого сна вызвано уменьшением дельта-активности [21].

Различия в полисомнографических показателях в ремиссии и при обострении симптоматики включают изменения непрерывности сна, про-

должительности быстрого сна и дельта-активности. Восстановление аффективного фона сопровождалось вполне ожидаемым удлинением задержки первого эпизода фазы быстрого сна и увеличением латентности сна [33]. Данные о полисомнографических показателях при экзacerbации расстройства и в состоянии ремиссии представлены в табл. 2 [11].

В ходе пионерского исследования N. Rosenthal и соавт. (1984) провели полисомнографию восьми пациентам в моменты манифестации депрессии и ремиссии [35]. В зимнее время они отмечали у пациентов удлинение времени сна на 17% и времени ожидания сна на 23%, уменьшение времени глубокого (дельта) сна в среднем на 43% по сравнению с таковыми показателями летом. Показатели полисомнограммы одной пациентки, у кото-

Таблица 2. Значения полисомнографических показателей при манифестации депрессии и в состоянии ремиссии

Показатель	Депрессивный эпизод		Ремиссия	
	рекуррентный	не рекуррентный	рекуррентный	не рекуррентный
Латентность сна, мин	13,0 ± 10,1	18,8 ± 11,4	21,9 ± 21,4	18,5 ± 11,8
Первая стадия, %	4,9 ± 3,4	3,7 ± 3,4	4,5 ± 1,9	3,8 ± 2,9
Третья и четвертая стадии, %	6,8 ± 7,3	10,2 ± 6,9	6,7 ± 7,9	10,0 ± 7,1
Фаза быстрого сна, %	28,0 ± 5,5	26,8 ± 5,5	25,8 ± 3,8	26,2 ± 4,7
Латентность эпизода быстрых движений глаз, мин	61,4 ± 14,6	64,7 ± 24,0	53,8 ± 15,1	72,6 ± 29,3



рой текущей зимой не развилась депрессия, тем не менее соответствовали средним по группе. Тенденция к более частым ночным пробуждениям зимой не имела статистически значимый характер [35]. Как показало более позднее исследование Т. Wehr (1992), у здоровых испытуемых на фоне искусственных световых режимов, имитирующих длинный и короткий день, спонтанные пробуждения происходили во время фазы быстрого сна чаще, чем ожидалось [7]. А.А. Putilov и соавт. (1994), обследовав 1644 взрослых человек с сезонными изменениями настроения на Аляске, Чукотке, в Якутии, обнаружили многочисленные расстройства цикла «сон – бодрствование», среди которых преобладали:

- 1) трудность утреннего пробуждения;
- 2) малая переносимость ночного бодрствования;
- 3) более низкое качество ночного сна [14].

Швейцарские ученые под руководством А. Wirz-Justice (2005) обнаружили изменения в структуре ночного сна у пациентки с сезонно возникающей депрессией, выражающиеся в уменьшении общего времени сна и общего времени парадоксального сна, увеличении времени латентности сна (затрудненное засыпание) и длительности ночных пробуждений. Глубокий (дельта) сон существенно не изменился [5].

Предполагают, что важнейшая нейрофизиологическая функция – обеспечение непрерывности ночного сна, представляющего гетерогенный процесс, управляемый и поддерживаемый множеством мозговых структур [1], реализуется сопряжением «модулей сна» (циклов фаз медленного и быстрого сна) [7].

Были смоделированы изменения непрерывности сна на здоровых испытуемых, помещенных в условия искусственного фотопериода, имитирующего длинную зимнюю ночь, при этом возрастала и плотность быстрых движений глаз [7]. Подобные феномены скорее являются нейрофизиологическими маркерами десинхронизации, чем признаками самого заболевания. При

нарастании изменений фотопериода было отмечено дальнейшее развитие этой тенденции, выражающееся в возникновении двухфазного сна. Один из характерных симптомов нарушения функции сна у пациентов с сезонной депрессией – распад периода сна на две фазы описал и проанализировал с позиций концепции циркадианной регуляции Т. Wehr (1992) [7].

Таким образом, согласно данным литературы, изменения архитектуры ночного сна у пациентов в депрессивном состоянии включают:

- нарушение циклической структуры сна, отсутствие регулярного чередования его фаз и стадий;
- концентрацию дельта-активности (третьей и четвертой стадий фазы медленного сна) в первом цикле сна и уменьшение ее в последующих циклах;
- частые и длительные активации;
- эпизод фазы быстрого сна появляется ранее дельта-сна.

В многочисленных полисомнографических исследованиях отмечено, что в ходе светолечения пациентов нормальная последовательность фаз сна восстанавливается, увеличивается латентность эпизода быстрых движений глаз фазы быстрого сна, уменьшается количество электроэнцефалографических активаций [21, 36].

Оказалось, что вечерний свет комплексно воздействует на циркадианную фазу: изменяются распределение медленноволновой активности (дельта-сна) в циклах сна, длительность и плотность быстрых движений глаз. По другим данным, яркий вечерний свет вызывает задержку фазы быстрого сна и удлиняет фазу медленного сна, усиливает спектральную мощность низких частот электроэнцефалографии в диапазоне дельта- (0,75–8 Гц) и сигма- (12–14 Гц) активности в течение первого часа сна и до конца второго цикла сна. Предполагается, что полисомнографические феномены, вызванные воздействием искусственного света, могут быть обусловлены повышением базальной температуры тела или подавлением мелатонина [36].

Лечение

Из нелекарственных методов лечения депрессии патогенетически наиболее обоснованно применение фототерапии. Наилучшие результаты получены при фототерапии сезонных депрессий [26]. Однако при глубоких депрессиях терапевтический потенциал светолечения бывает недостаточен. Кроме того, фототерапия, как и антидепрессанты, не свободна от побочных эффектов [26]. Вечерний прием мелатонина и фототерапия приводят к изменениям полисомнографических показателей [21, 37].

Большинство антидепрессантов подавляет быстрый сон, и было высказано предположение, что ослабление симптомов депрессии связано именно с медикаментозным подавлением этой фазы сна [32]. Однако не всем антидепрессантам свойствен подобный эффект [21, 32]. К тому же антидепрессивное действие не ограничивается подавлением фазы быстрого сна, определенную роль играют изменения в консолидации и архитектуре сна. В настоящее время многие исследователи, учитывая хронобиологическую структуру депрессивных расстройств, не исключают участие мелатонинергической трансмиссии в антидепрессивном эффекте как физиотерапевтических методик, так и лекарственной терапии [6, 36, 37]. В связи с этим внимание специалистов привлекают препараты, оказывающие влияние на мелатониновые рецепторы [38, 39].

Определенные перспективы с учетом хронобиологической структуры депрессии специалисты связывают с агонистами рецепторов мелатонина первого и второго типа [39–41]. Наиболее широко используется типичный представитель этой группы – агомелатин, антидепрессивное действие которого объясняют синергизмом влияния на мелатониновые и серотониновые рецепторы [42]. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость в открытом исследовании с участием 37 пациентов с сезонной депрессией: на протяжении всего исследования только однажды отмечались побочные эффекты в виде легкой

Вальдоксан®

Агомелатин

Первый MT_1/MT_2 агонист и $5-HT_{2C}$ антагонист

Улучшение сегодня,^{1,2}
выздоровление завтра³

12-я неделя

24-я неделя

6-я неделя

1-я неделя

Лечение большого депрессивного расстройства

Состав: Вальдоксан 25 мг: одна таблетка содержит агомелатина 25 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показание к применению:** Лечение большого депрессивного расстройства у взрослых. **Способ применения и дозы*:** Внутрь. Рекомендуемая суточная доза – 25 мг однократно вечером. При отсутствии клинической динамики после двухнедельного лечения доза может быть увеличена до 50 мг однократно вечером. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов. Терапия не может быть начата у пациентов с уровнем трансаминаз более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). На протяжении лечения функция печени должна контролироваться периодически, приблизительно через 3 недели, приблизительно через 6 недель (окончание купирующего периода терапии), приблизительно через 12 недель и 24 недели (окончание поддерживающего периода терапии) после начала терапии, и в дальнейшем в соответствии с клинической ситуацией (см. «Особые указания»). Если активность трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, прием препарата следует прекратить (см. «Противопоказания» и «Особые указания»). При увеличении дозы следует контролировать функцию печени с той же частотой, что и в начале применения препарата. Терапия должна проводиться, по крайней мере, в течение 6 месяцев. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к агомелатину и/или любому из вспомогательных веществ препарата. Печеночная недостаточность (например, цирроз или заболевание печени в активной фазе) или повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (см. «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). Одновременное применение мощных ингибиторов изофермента CYP1A2 (таких как флуоксамин, ципрофлоксацин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия»). Детский возраст до 18 лет. **Особые указания:** Сообщалось о случаях поражения печени (исключая печеночную недостаточность, повышение уровня печеночных ферментов более чем в 10 раз относительно верхней границы нормы, гепатит и желтуху) у пациентов, принимавших Вальдоксан®. Сообщалось только о нескольких случаях с летальным исходом или трансплантацией печени у пациентов с ранее имевшимися факторами риска поражения печени. Контроль функции печени. **До начала терапии:** Лечение препаратом Вальдоксан® должно быть назначено только после тщательной оценки печени. **В период лечения:** Пациенты с почечной недостаточностью: следует соблюдать осторожность. **Биполярные расстройства/мания/гипомания:** Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата. **Суицид/суицидальное поведение:** В период лечения пациенты, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. **Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2:** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Не рекомендовано:** алкоголь. **Беременность:** назначение не рекомендовано. **Период кормления грудью*:** если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. **Побочное действие:** Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, полнота, боль в спине, утомляемость, тревога. **Нечасто:** парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, агитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. **Редко:** гепатит, повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, ариематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Неуточненная часть:** суицидальные мысли или суицидальное поведение. **Предостережение*:** Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 , и антагонист серотониновых $5-HT_{2C}$ -рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию веноклеточного серотонина. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

Регистрационный номер: ЛСР-000540/08

соотношения ожидаемой пользы к возможному риску у пациентов с факторами риска развития нарушений функции печени, такими как ожирение/избыточная масса тела/неалкогольный жировой гепатоз, диабет, употребление алкоголя в значительных количествах и прием препаратов, способных вызвать нарушение функции печени. Перед началом терапии функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов, и терапия не может быть начата, если уровень печеночных ферментов (верхней границы нормы). **Периодичность проведения функциональных печеночных проб:** Функциональные печеночные пробы должны быть проведены у всех пациентов (см. «Способ применения и дозы»). При повышении активности трансаминаз в сыворотке крови, следует провести повторное исследование в течение 48 часов. **В процессе лечения:** Лечение препаратом Вальдоксан® следует немедленно прекратить в случае появления симптомов и признаков возможного нарушения функции печени (таких как темная моча, обесцвеченный стул, желтизна кожи/глаз, боль в правой верхней части живота, недавно появившаяся постоянная и необъяснимая утомляемость), повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, по сравнению с верхней границей нормы. После отмены терапии препаратом Вальдоксан® следует регулярно проводить функциональные печеночные пробы до нормализации уровня трансаминаз. **Пациенты пожилого возраста:** при назначении препарата пациентам пожилого возраста следует соблюдать осторожность. **Пациенты с почечной недостаточностью:** следует соблюдать осторожность. **Биполярные расстройства/мания/гипомания:** Следует соблюдать осторожность. При появлении симптомов мании следует прекратить прием препарата. **Суицид/суицидальное поведение:** В период лечения пациенты, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением. **Совместное применение с ингибиторами изофермента CYP1A2:** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении агомелатина с умеренными ингибиторами изофермента CYP1A2. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия:** Противопоказано: одновременное применение агомелатина и сильных ингибиторов изофермента CYP1A2. **Не рекомендовано:** алкоголь. **Беременность*:** назначение не рекомендовано. **Период кормления грудью*:** если лечение агомелатином необходимо, грудное вскармливание следует прекратить. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** Следует помнить о том, что головокружение и сонливость – частые побочные эффекты агомелатина. **Побочное действие:** Часто: головная боль, головокружение, сонливость, бессонница, мигрень, тошнота, диарея, запор, боль в животе, рвота, повышение активности АЛТ и/или АСТ, полнота, боль в спине, утомляемость, тревога. **Нечасто:** парестезии, синдром «беспокойных ног», шум в ушах, экзема, кожный зуд, крапивница, нечеткое зрение, агитация и связанные с ним симптомы, такие как раздражительность и беспокойство, агрессивность, ночные кошмары, необычные сновидения. **Редко:** гепатит, повышение активности γ -глутамилтрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы, печеночная недостаточность, желтуха, ариематозная сыпь, отек лица и отек Квинке, мания/гипомания, галлюцинации, увеличение массы тела, снижение массы тела. **Неуточненная часть:** суицидальные мысли или суицидальное поведение. **Предостережение*:** Агомелатин – агонист мелатонинергических рецепторов MT_1 и MT_2 , и антагонист серотониновых $5-HT_{2C}$ -рецепторов. Агомелатин представляет собой антидепрессант, активный на моделях с десинхронизацией циркадных ритмов, а также в экспериментальных ситуациях тревоги и стресса. Агомелатин усиливает высвобождение дофамина и норадреналина, в особенности в области префронтальной коры головного мозга и не влияет на концентрацию веноклеточного серотонина. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Al). По 1, 2, 7 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Полный текст инструкции по медицинскому применению см. в упаковке.

Представительство АО «Лаборатории Сервьель» (Франция), 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: An 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(5):616-626. – Сталь СМ, Фава М, Триведи МХ, Капуто А, Шах А, Пост А. Агомелатин в лечении большого депрессивного расстройства: 8-недельное мультицентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. *Ж. Клин. Психиатрия*. 2010;71(5):616-626. 2. Martinotti G, Sepede G, Di Nicola M, et al. Agomelatine Versus Venlafaxine XR in the Treatment of Anhedonia in Major Depressive Disorder: A Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):487-491. – Мартинотти Г, Сепеде Г, Ди Никола М, и др. Агомелатин в сравнении с Венлафаксином в лечении анедонии в рамках большого депрессивного расстройства: Пилотное исследование. *Ж. Клин. Психиатрия*. 2012;32(4):487-491. 3. Demitriades K, Cornible E, Habi A, Guira-Saba MA, Picani-Bianchoi F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatine versus escitalopram, levomefepirone, and sertraline. *CNS Spectr*. 2013 [Epub ahead of print]. – Демитриадес К, Корниль Е, Хаби А, Гуира-Сабая М А, Пикани-Бланчи Ф, Каспер С. Объединенный анализ шестимесячной сравнительной эффективности и переносимости в четырех рандомизированных клинических исследованиях агомелатина в сравнении с эсциталопрамом, левомефепирином и сертралином. *CNS Spectr*. 2013;18: 165-170.

реклама



1 таблетка всегда вечером



усталости. Прием препарата в течение 14 недель (25 мг/сут в вечернее время) привел к прогрессивному и статистически значимому снижению показателей по шкале депрессии Гамильтона (у 75,7% пациентов отмечено снижение на 50% от исходного значения) и шкале общего клинического впечатления (CGI-S) [43].

М. Lopes и соавт. (2007), выявив увеличение числа электроэнцефалографических пробуждений в фазе медленного сна, посчитали это нарушением гомеостатической функции сна у депрессивных пациентов. Авторы отметили также нарушение нормального развития фазы гиперполяризации в центральных отведениях электроэнцефалографии. Нормализацию показателей они связали с приемом агомелатина [44]. Антидепрессивная эффек-

тивность агомелатина наблюдается в течение длительного времени. После десяти месяцев приема препарата ремиссия сохранялась у 59,4% пациентов [42].

В ходе двухмесячного рандомизированного двойного слепого исследования 252 пациента, чье состояние соответствовало критериям большого депрессивного расстройства, принимали агомелатин в дозе 25 мг/сут в амбулаторных условиях. В результате у 71,7% пациентов общий балл снизился более чем на 50% по сравнению с исходным. Авторы также отметили хорошую переносимость агомелатина [45].

В другом исследовании после 42 дней лечения средний балл по шкале депрессии Гамильтона снизился до 9,2. Эффективность сна выросла на 4%, а пробуждения после наступления сна сократи-

лись с 42 до 19 минут. Фаза медленного сна (третья и четвертая стадия) увеличилась на 16 минут и на 4% от общего времени сна. Положительное влияние терапии на качество сна пациенты начали ощущать после недели терапии. Авторы пришли к выводу, что агомелатин в дозе 25 мг на ночь улучшает непрерывность и качество сна у пациентов с депрессией [31].

В заключение следует подчеркнуть, что в настоящее время данные как полисомнографических, так и клинических исследований демонстрируют, что своевременная диагностика и адекватная терапия нарушений сна, как в структуре депрессий, так и в форме депрессивных эквивалентов, позволит не только повысить качество жизни пациентов в болезни, но и зачастую предотвратить само ее развитие. *

Литература

1. McCarley R.W. Sleep and depression: common neurobiological control mechanisms // *Am. J. Psychiatry*. 1982. Vol. 139. № 5. P. 565–570.
2. Emsley R. Влияние расстройств сна на течение депрессии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. Т. 9. № 4. С. 71–74.
3. Асанов А.О. Нарушения сна при различных типах депрессий: типология, клиника, терапия: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Арушанян Э.Б., Чудновский В.С. Депрессия и нарушения суточного ритма // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1988. Т. 88. № 4. С. 126–131.
5. Wirz-Justice A. Chronobiological strategies for unmet needs in the treatment of depression // *Medicographia*. 2005. Vol. 27. № 3. P. 223–227.
6. Zeitzer J.M., Dijk D.J., Kronauer R. et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression // *J. Physiol*. 2000. Vol. 526. Pt. 3. P. 695–702.
7. Wehr T.A. In short photoperiods, human sleep is biphasic // *J. Sleep Res*. 1992. Vol. 1. № 2. P. 103–107.
8. Хананашивили М.М. Особенности течения эндогенных заболеваний, протекающих с сезонными депрессиями // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000. Т. 100. № 7. С. 18–22.
9. Madden P.A., Heath A.C., Rosenthal N.E., Martin N.G. Seasonal changes in mood and behavior. The role of genetic factors // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1996. Vol. 53. № 1. P. 47–55.
10. Anderson J.L., Rosen L.N., Mendelson W.B. et al. Sleep in fall/winter seasonal affective disorder: effects of light and changing seasons // *J. Psychosom. Res*. 1994. Vol. 38. № 4. P. 323–337.
11. Feinberg M., Gillin J.C., Carroll B.J. et al. EEG studies of sleep in the diagnosis of depression // *Biol. Psychiatry*. 1982. Vol. 17. № 3. P. 305–316.
12. Mendlewicz J., Kerkhofs M. Sleep electroencephalography in depressive illness. A collaborative study by the World Health Organization // *Br. J. Psychiatry*. 1991. Vol. 159. P. 505–509.
13. Мосолов С.Н. Хронобиологический подход к терапии аффективных расстройств // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2007. Экстравыпуск. С. 6–8.
14. Putilov A.A., Booker J.M., Danilenko K.V., Zolotarev D.Yu. The relation of sleep-wake patterns to seasonal depressive behavior // *Arct. Med. Res*. 1994. Vol. 53. № 3. P. 130–136.
15. Ford D.E., Kamerow D.B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // *JAMA*. 1989. Vol. 262. № 11. P. 1479–1485.
16. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiology study of young adults // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 39. № 6. P. 411–418.
17. Livingston G., Blizzard B., Mann A. Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London // *Br. J. Gen. Pract*. 1993. Vol. 43. № 376. P. 445–448.
18. Szklo-Coxe M., Young T., Peppard P.E. et al. Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression // *Am. J. Epidemiol*. 2010. Vol. 171. № 6. P. 709–720.
19. Jacobsen F.M., Wehr T.A., Sack D.A. et al. Seasonal affective disorder: a review of the syndrome and its public health implications // *Am. J. Public Health*. 1987. Vol. 77. № 1. P. 57–60.
20. Rosenthal N.E. Diagnosis and treatment of seasonal affective disorder // *JAMA*. 1993. Vol. 270. № 22. P. 2717–2120.
21. Armitage R. Effects of antidepressant treatment on sleep EEG in depression // *J. Psychopharmacol*. 1996. Vol. 10. P. 22–25.



22. Perlis M.L., Giles D.E., Buysse D.J. et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression // *J. Affect. Disord.* 1997. Vol. 42. № 2–3. P. 209–212.
23. Пудиков И.В. Сезонные депрессии. Клинико-эпидемиологические аспекты и лечение. Самара: БМВиК, 2013.
24. Palinkas L.A., Cravalho M., Browner D. Seasonal variation of depressive symptoms in Antarctica // *Acta Psychiatr. Scand.* 1995. Vol. 91. № 6. P. 423–429.
25. Wehr T.A., Rosenthal N.E. Seasonality and affective illness // *Am. J. Psychiatry.* 1989. Vol. 146. № 7. P. 829–839.
26. Rosenthal N.E., Skwerer R.G., Levendovsky A.A. et al. Sleep architecture in seasonal affective disorder: The effects of light therapy and changing seasons // *Sleep Res.* 1989. Vol. 18. P. 440.
27. Millar A., Espie C.A., Scott J. The sleep of remitted bipolar outpatients: a controlled naturalistic study using actigraphy // *J. Affect. Disord.* 2004. Vol. 80. № 2–3. P. 145–153.
28. Kupfer D.J., Foster F.G. Interval between onset of sleep and rapid eye movement sleep as an indicator of depression // *Lancet.* 1972. Vol. 2. № 7779. P. 684–686.
29. Kupfer D.J., Foster F.G., Coble P. et al. The application of EEG sleep for the differential diagnosis of affective disorders // *Am. J. Psychiatry.* 1978. Vol. 135. № 1. P. 69–74.
30. Modell S., Lauer C.J. Rapid eye movement (REM) sleep: an endophenotype for depression // *Curr. Psychiatry Rep.* 2007. Vol. 9. № 6. P. 480–485.
31. Quera-Salva M.A., Vanier B., Chapotot F. et al. Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 15. Suppl. 3. P. S435–S436.
32. Vogel G.W., Buffenstein A., Minter K., Hennessey A. Drug effects on REM sleep and on endogenous depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1990. Vol. 14. № 1. P. 49–63.
33. Buysse D.J., Frank E., Lowe K.K. et al. Electroencephalographic sleep correlates of episode and vulnerability to recurrence in depression // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. № 4. P. 406–418.
34. Brunner D.P., Krauchi K., Leonhardt G. et al. Sleep parameters in SAD: effects of midday light, season, and sleep deprivation // *Sleep Res.* 1993. Vol. 22. P. 396.
35. Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. Vol. 41. № 1. P. 72–80.
36. Bunnell D.E., Treiber S.P., Phillips N.H., Berger R.J. Effects of evening bright light exposure on melatonin, body temperature and sleep // *J. Sleep Res.* 1992. Vol. 1. № 1. P. 17–23.
37. Cajochen C., Kräuchi K., Danilenko K.V., Wirz-Justice A. Evening administration of melatonin and bright light: interactions on the EEG during sleep and wakefulness // *J. Sleep Res.* 1998. Vol. 7. № 3. P. 145–157.
38. Cardinali D.P., Srinivasan V., Brzezinski A., Brown G.M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression // *J. Pineal Res.* 2012. Vol. 52. № 4. P. 365–375.
39. Hardeland R., Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system // *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 12. № 3. P. 189–216.
40. Srinivasan V., Zakaria R., Othaman Z. et al. Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012. Vol. 11. № 2. P. 180–189.
41. Roth T., Stubbs C., Walsh J.K. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment // *Sleep.* 2005. Vol. 28. № 3. P. 303–307.
42. Kennedy S.H. Agomelatine: efficacy at each phase of antidepressant treatment // *CNS Drugs.* 2009. Vol. 23. Suppl. 2. P. 41–47.
43. Pjrek E., Winkler D., Konstantinidis A. et al. Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder // *Psychopharmacology (Berl.).* 2007. Vol. 190. № 4. P. 575–579.
44. Lopes M.C., Quera-Salva M.A., Guilleminault C. Non-REM sleep instability in patients with major depressive disorder: Subjective improvement and improvement of non-REM sleep instability with treatment (Agomelatine) // *Sleep Med.* 2007. Vol. 9. № 1. P. 33–41.
45. Hale A., Corral R.M., Mencacci C. et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 25. № 6. P. 305–314.

Sleep Disorders in Structure of Depression: Clinical, Polysomnographic and Chronobiological Aspects

I.V. Pudikov

N.A. Alekseev *Clinical Psychiatric Hospital № 1, Moscow*

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

Sleep disorders and depression often go altogether, presenting comorbid forms of mental pathology. Epidemiologic aspects of recurrent depressive disorders, which are marked in the structure of sleep disorders and its clinical manifestations are considered. The polysomnographic markers of depression according polysomnography are discussed. The practice of use of melatonergic drugs for the treatment of patients with depressive disorders is presented.

Key words: sleep, depression, chronobiology, polysomnography, photoperiod, sleep disorders, insomnia, antidepressants, agomelatine



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

²Научно-
исследовательский
клинический
институт
оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского,
Москва

Расстройства сна во время беременности

Д.И. Бурчаков¹, М.В. Тардов²

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

Физиологическое течение беременности предрасполагает к появлению расстройств сна у здоровых женщин и усугубляет расстройства сна, возникшие до периода гестации. У беременных широко распространены и в значительной мере не диагностируются синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, инсомния и другие нарушения. Они осложняют течение беременности и негативно влияют на ее исходы. Степень этого влияния и его патофизиологические механизмы изучены недостаточно. Специальных официальных рекомендаций по скринингу, диагностике и лечению расстройств сна у беременных не разработано. Несмотря на это, целесообразно внедрять накопленный клинический опыт в практику, чтобы улучшить качество сна беременных и снизить риск неблагоприятных исходов для матери и плода.

Ключевые слова: беременность, нарушения сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, крампи, нарколепсия

По мере увеличения среднего возраста населения, особенно в странах с развитой экономикой, повышается и средний возраст первородящих женщин. Так, в Великобритании доля первородящих женщин старше 35 лет за период с 1970 по 2006 г. выросла в восемь раз. Во многом этому способствует распространение вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе экстракорпорального оплодотворения [1]. К сожалению, женщины в позднем репродуктивном возрасте чаще страдают ожирением, гипертонией и другими заболева-

ниями. Беременность способна спровоцировать более тяжелое течение многих из них, с развитием гестационного сахарного диабета, преэклампсии и других угроз для матери и плода. Беременные также очень часто сталкиваются с нарушениями сна. Механические и гормональные изменения во время беременности влияют на качество, длительность и структуру сна, что приводит к важным последствиям. Так, вероятность хирургического родоразрешения у женщин с длительностью ежесуточного сна менее шести часов возрастает в 4,5 раза, а при тяже-

лых расстройствах сна – в 5,2 раза [2]. Привычный храп увеличивает риск гипертензии беременных в 2,9–4 раза, а кесарева сечения – в 5,1–5,3 раза [3]. Наиболее существенные расстройства сна характерны для поздних сроков беременности, что может быть связано с повышением секреции окситоцина, вызывающего фрагментацию сна.

Во время беременности могут дебютировать или усугубляться такие расстройства, как синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), синдром периодических движений конечностей, синдром беспокойных ног (СБН), крампи, снохождение, ночные кошмары, нарколепсия [4]. Перечисленные нарушения во многих случаях остаются нераспознанными и длительно существенно влияют на состояние беременной, повышая риск для матери и плода.

Синдром обструктивного апноэ сна

По данным исследований, факторы риска расстройства дыхания во сне для беременных те же, что и для популяции в целом:

- 1) ожирение;
- 2) возраст;
- 3) любые состояния, при которых увеличивается риск обструкции верхних дыхательных путей, в частности воспалительные процессы в этой зоне и макроглоссия;
- 4) хроническая гипертензия;
- 5) курение [5].



Однако беременность можно рассматривать и как самостоятельный фактор риска расстройств дыхания во сне. Во время беременности под влиянием гормонов слизистая верхних дыхательных путей становится отечной и гиперемированной. Часто развивается ринит беременных [6]. У беременных в третьем триместре просвет дыхательных путей в положении сидя и лежа на спине или на боку сужается по сравнению с таковым у небеременных женщин [7]. Все это усиливает сопротивление верхних дыхательных путей. По мере увеличения матки растет давление на диафрагму. Функциональный остаточный объем легких сокращается на 20% и более, особенно в положении на спине и во время сна. На этом фоне оксигенация снижается даже у здоровых беременных [8], а при избыточном весе нагрузка на дыхательную систему усиливается. При этом считается, что физиологическая прибавка в весе не повышает риск расстройств дыхания во сне. Видимо, ключевое значение имеет не общая масса тела, а локализация избыточной жировой клетчатки, например в области шеи или ожирение по висцеральному типу [5]. Как эти факторы сказываются на объективных характеристиках дыхания во сне? G. Rien и соавт. (2014) дважды провели полисомнографию 105 беременным, при этом в первом триместре СОАС был выявлен у 10,5% женщин, в третьем – уже у 26,7% (с поправкой на избыточный вес – 8,4 и 19,7% соответственно) [9]. N. Edwards и соавт. (2005) сравнили результаты полисомнографии у женщин в третьем триместре беременности и через три месяца после родов. Индекс апноэ – ги-

пноэ во время фазы медленно-го сна снизился с 63 ± 15 до 18 ± 4 в час, во время фазы быстрого сна – с 64 ± 11 до 22 ± 4 в час. Надир сатурации после родов увеличился с 86 до 91% [10]. Описанные апноэ в подавляющем большинстве случаев имели обструктивный характер.

Вопрос о реальной распространенности СОАС у беременных остается открытым. В самом крупном исследовании по этой теме было обследовано всего 128 женщин с избыточным весом и другими факторами риска. Нарушения дыхания оценивали с помощью датчиков плетизмографии, периферической тонометрии и оксиметрии. Расстройства дыхания во сне обнаружили у 30% женщин в первом триместре, еще у 20% они возникли в дальнейшем [11]. В большинстве случаев СОАС протекал в легкой или среднетяжелой форме. Вероятно, состояние ночного дыхания у беременных определяется соотношением факторов риска и защитных факторов (таблица) [12]. Требуется дальнейшее изучение этой проблемы.

Возникает закономерный вопрос: если СОАС протекает во время беременности, как правило, достаточно легко, следует ли уделять его диагностике и лечению в этой популяции такое внимание? К сожалению, ряд данных указывает на повышенные риски негативных исходов для матери на фоне СОАС. В когортном исследовании была установлена корреляция между расстройствами дыхания во сне и негативными исходами: гестационным сахарным диабетом, преждевременными родами и гипертонией беременных. Частота гестационного сахарного диабета составила 25% у жен-

щин без СОАС, 43% при легкой степени и 63% при более тяжелом течении СОАС [13]. В другом исследовании риск гестационного сахарного диабета возрастал на фоне СОАС (отношение шансов 1,6, 95% ДИ 1,07–2,8). В систематическом обзоре ретроспективных и когортных исследований была выявлена связь между СОАС и преэклампсией (отношение шансов 2,34, 95% ДИ 1,6–3,09). Эти результаты следует считать предварительными, поскольку в описанных исследованиях часто не учитывались все возможные факторы.

Результаты исследований по исходам для плода противоречивы из-за малого размера выборок, недостаточно точных процедур диагностики и также из-за учета не всех искажающих факторов при статистическом анализе [5]. Патогенетически указанные отклонения, скорее всего, вызваны гипоксией и фрагментацией сна. Эти состояния способствуют формированию системного воспалительного фона и развитию дисфункции эндотелия (рисунок) [5]. Достаточно сложно отделить негативные исходы, вызванные ожирением и гипертензией, от собственно последствий СОАС. Тем не менее имеющиеся данные, на наш взгляд, дают достаточно оснований для того, чтобы активнее внедрять методы диагностики и лечения СОАС в рутинную клиническую практику.

При сборе анамнеза следует обратить внимание на характерные признаки СОАС: ночной храп, удушье, остановки дыхания и беспокойный сон. Могут наблюдаться такие дневные симптомы, как избыточная дневная сонливость, утренние головные боли, дневная усталость и ког-

Таблица. Факторы, способствующие возникновению расстройств дыхания во сне и предотвращающие их появление во время беременности [12]

Факторы риска	Защитные факторы
Повышение частоты пробуждений	Предпочтение спать на боку
Задержка жидкости	Уменьшение времени фазы быстрого сна
Отек носоглотки и ринит беременных	Стимуляция дыхания прогестероном
Снижение функционального остаточного объема	Стимуляция активности <i>m. genioglossus</i> прогестероном



нитивные нарушения. Женщины очень часто не придают значения дневным симптомам, считая их естественными спутниками беременности. Они действительно неспецифичны – их могут вызывать движения плода, позывы к мочеиспусканию, боли в спине и т.п. Что касается ночных симптомов, то многие беременные сталкиваются с ними впервые в жизни, поэтому самый надежный источник информации о храпе и ночных остановках дыхания – это партнер женщины.

Традиционные скрининговые инструменты, в частности опросники, у беременных оказываются гораздо менее точными. Так, у Берлинского опросника чувствительность составила 39%, специфичность – 68%, у Эпвортской шкалы сонливости (> 10) – 36 и 77% соответственно. По результатам анализа отдельных вопросов, четыре показателя оказались независимо связаны с СОАС. Это храп (более трех раз в неделю), хроническая гипертензия, индекс массы тела до беременности и возраст. По результатам исследований авторы предложили следующую методику скрининга. За храп и хроническую гипертен-

зию начисляется 15 баллов. Затем к этим баллам прибавляются величина индекса массы тела перед беременностью и возраст. Если получившаяся сумма равняется 75 баллам или превышает их, это свидетельствует о высоком риске наличия СОАС (чувствительность 86%, специфичность 74%) [14]. Отметим также, что авторы этой методики использовали для объективной оценки СОАС не полисомнографию, а кардиореспираторный мониторинг без регистрации дыхательных усилий, поэтому ее эффективность нельзя считать вполне доказанной. К сожалению, более точных методов скрининга пока не существует.

Инструментальная диагностика СОАС у беременных на сегодняшний день проводится так же, как и у остальных пациентов. Методом выбора является полисомнография, если женщина не может ночевать в лаборатории сна, то рекомендуется применять портативные системы. Записи кардиореспираторного мониторинга следует расшифровывать особенно тщательно, так как данные по валидности этого метода у беременных практически отсутствуют.

Специальных рекомендаций по лечению СОАС у беременных пока не разработано. Беременные демонстрируют хорошую приверженность к СИПАП-терапии. Терапия в таком случае преследует цель снизить индекс апноэ – гипопноэ до < 5 в час и предотвратить десатурацию < 90%. В нескольких небольших исследованиях было показано, что СИПАП-терапия уменьшает риск неблагоприятных исходов, если женщина страдает СОАС, преэклампсией и хронической гипертензией. Поскольку с развитием беременности тяжесть СОАС может усугубляться, предпочтительнее пользоваться СИПАП с функцией автотитрации (автоСИПАП). Если женщине не был поставлен диагноз СОАС и начата СИПАП-терапия до беременности, то лечение необходимо продолжать. Приблизительно на 24-й неделе гестации рекомендуется оценить клинический статус и при необходимости перестроить СИПАП, особенно если это не автоматический прибор. Внутриротовые устройства могут быть эффективны при СОАС легкой и средней степени тяжести, хотя в большинстве случаев предпочтению все равно следует отдавать СИПАП-терапии. Причиной тому служит возможность быстрого старта лечения [5].

Изменение образа жизни, в частности регулярные физические нагрузки и особенно снижение веса, беременным рекомендовать не следует, во всяком случае для лечения СОАС. Этим следует озаботиться еще до беременности. Позиционная терапия может быть полезной, однако большинство беременных и так предпочитают спать в положении на боку. Что же касается правил гигиены сна, то следует соблюдать их независимо от наличия или отсутствия СОАС. Безопасных способов медикаментозного и хирургического лечения СОАС во время беременности не существует.

Инсомния

Нарушения засыпания и поддержания сна часто встречаются во



Рисунок. Патогенез сосудистых и метаболических отклонений на фоне нарушений сна при беременности



время беременности, особенно в третьем триместре. Более половины женщин в последние два месяца перед родами отмечают у себя прерывистый сон и повышенную потребность в дневном сне. Среди факторов, ассоциированных с ухудшением качества сна во время беременности, можно назвать молодой возраст, первую и/или позднюю беременность, курение. В качестве непосредственных причин нарушений сна рассматривают изжогу, никтанию, движения плода, мышечный дискомфорт.

Существует также точка зрения, согласно которой повышенная потребность в сне обусловлена более высоким уровнем прогестерона и хорионического гонадотропина человека. Этот факт, впрочем, пока не получил однозначного подтверждения.

Некоторые авторы указывают на взаимосвязь дефицита сна и расстройств настроения, депрессии, длительности родов и способа родоразрешения. Следовательно, повышенная потребность в сне может быть не только следствием изменения гормонального фона.

Показано, что женщины, спящие в последнем триместре менее шести часов, рожают дольше и чаще нуждаются в кесаревом сечении. Не исключено, что короткий сон утомляет женщину и тем самым продлевает роды [2]. Еще одно вероятное негативное последствие некачественного и короткого сна – преждевременные роды. Недоношенность – одна из главных причин младенческой смертности. Было обнаружено, что некачественный сон (оценивался с помощью Питтсбургского индекса качества сна) действительно вносит свой вклад в развитие преждевременных родов [15]. Причины этого не ясны. Возможно, что нарушения сна способствуют воспалению и дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси. В частности у беременных, испытывающих проблемы со сном, повышен уровень интерлейкина 6 и С-реактивного белка [16].

Медикаментозное лечение инсомнии у беременных затруднено, поскольку для большинства препаратов (за исключением доксиламина) данные о безопасности отсутствуют или противоречивы. В одном исследовании с участием 603 женщин, принимавших во время беременности золпидем, не было обнаружено увеличения риска врожденных аномалий. В другом крупном популяционном исследовании (n = 2497) авторы выявили связанный с золпидемом риск преждевременных родов и низкой массы тела новорожденного. Зопиклон не влиял на риск врожденных отклонений при наблюдении 692 беременностей. Сходные результаты были получены и в других, меньших по объему исследованиях. Однако зопиклон проникает через плацентарный барьер и после рождения может вызывать симптомы отмены. В статье, опубликованной в журнале *Clinics in Chest Medicine* в 2014 г., приведен наиболее подробный обзор имеющихся данных [16].

Отметим, что многие беременные отказываются принимать снотворные, опасаясь побочных эффектов, даже если препарат одобрен к применению во время гестации. Таким образом, методом выбора лечения инсомнии во время беременности является когнитивно-поведенческая терапия. В пилотном исследовании 30 женщин во втором триместре беременности с жалобами на нарушения сна посетили пять групповых занятий длительностью 90 минут каждое. Функции сна оценивались с помощью серии опросников и актиграфии. Исследователи выявили достоверное снижение латентности сна и времени в постели, а также повышение субъективного общего времени сна и эффективности сна [17]. Эффективность когнитивно-поведенческой терапии у беременных требует изучения в исследованиях с более сложным дизайном. Тем не менее внедрять

элементы этого подхода в работу с женщинами целесообразно уже сейчас.

Синдром беспокойных ног

СБН – сенсомоторное расстройство, которое вызывает неконтролируемую потребность совершать движения конечностями и сопровождается неприятными ощущениями. Первичный (идиопатический) СБН – около половины всех случаев – характеризуется полигенным наследованием без главного причинного гена. Вторичный (симптоматический) СБН может быть связан с заболеваниями (железодефицитной анемией, тяжелой почечной недостаточностью, сахарным диабетом как причиной полиневропатии и многими другими), приемом препаратов-антагонистов дофамина, а также провоцироваться беременностью.

Частота СБН у беременных составляет 26%, что в два-три раза выше, чем в среднем в популяции, при этом в 2/3 случаев синдром дебютирует во время беременности, а у трети больных усугубляются имевшиеся ранее симптомы. Нередко СБН развивается лишь в третьем триместре и регрессирует в течение нескольких дней после родов.

По-видимому, основным патогенетическим фактором развития СБН при беременности служит недостаток дофамина, в синтезе которого принимают участие железосодержащие ферменты. Синтез дофамина – процесс циркадианный, максимально интенсивный в ночные часы. Процесс нарушается при дефиците железа, характерного для беременных, что приводит к субъективным неприятным ощущениям именно в вечернее и ночное время. В генезе СБН также играет роль недостаток фолиевой кислоты – витамина, потребность в котором возрастает по мере роста плода в восемь – десять раз [18]. Кроме того, у беременных, страдающих СБН, зафиксирован достоверно более высокий уровень эстрадиола по сравнению с беременными без СБН [19].



Критерии диагностики СБН, согласно третьей версии Международной классификации расстройств сна, следующие:

1) у пациента наблюдается императивное желание двигать конечностями из-за неприятных ощущений, которые возникают или ухудшаются в покое (лежа или сидя), устраняются движением (ходьба, потягивание), случаются в вечернее или ночное время;

2) симптомы не могут быть признаком другого патологического состояния;

3) симптомы нарушают привычный образ жизни пациента.

Причина вторичного СБН устанавливается на основе анализа крови и в первую очередь таких показателей, как уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, креатинина, сывороточного железа и ферритина. Могут потребоваться консультации невролога, эндокринолога, ревматолога. Наиболее существенным предиктором степени тяжести СБН является уровень ферритина плазмы крови: при уровне показателя ниже 50 мкг/л можно ожидать тяжелого течения заболевания.

Для исключения ятрогенного происхождения следует уточнить спектр принимаемых лекарств. Антидофаминергическую активность проявляют нейролептики, антиэметики, антидепрессанты, антигистаминные и противокашлевые препараты, блокаторы кальциевых каналов.

Лечение начинается с общих мер: соблюдение гигиены сна, полноценное питание, отказ от кофеина, алкоголя, никотина, мороженого и высокоуглеводной пищи, способной усиливать проявления СБН. Описан положительный эффект дозированных физических нагрузок, особенно задействующих мышцы конечностей, горячих или холодных ванн, а также отвлекающая интеллектуальная нагрузка, специфическая для пациентки (видеоигры, рисование, вышивание, беседы) [20].

Медикаментозный подход у беременных включает назначение препаратов железа, отмену антидофаминергических средств: не ре-

комендуется продолжать терапию препаратами типа ропинирола и прамипексола при текущем идиопатическом СБН. Эффективны препараты сульфата железа (325 мг) в сочетании с витамином С (500 мг), принимаемые три раза в день до достижения уровня ферритина плазмы 50 мкг/л, при отсутствии клинических симптомов СБН и гематологических симптомов железодефицитной анемии. В случае необходимости можно использовать другие средства: в качестве противорвотного агента – ондансетрон, антидепрессанта – бупропион. Снижение частоты встречаемости и интенсивности СБН отмечено при приеме фолатов, также допускается внутривенное введение сульфата магния в течение пяти – семи дней [16].

При тяжелых расстройствах сна возможно применение низких доз опиатов (трамадол) или бензодиазепинов с обязательным предоставлением информации о риске для матери (привыкание и зависимость), плода (тератогенность), новорожденного (неонатальный абстинентный синдром, синдром «вялого ребенка»).

При тяжелых формах синдрома важно иметь в виду следующее:

- беременным следует сообщить о благоприятном прогнозе заболевания (при симптоматическом СБН после родов страдания прекратятся);
- беременным, особенно в группе высокого риска, вынужденным большую часть времени находиться в горизонтальном положении, необходимо обеспечить регулярный стул при приеме препаратов железа, вызывающих констипацию;
- женщины с идиопатическим СБН при вовлечении верхних конечностей нуждаются в посторонней помощи, чтобы принять удобное положение во время кормления.

Часто СБН сопровождается синдромом периодических движений конечностей, для которого характерны стереотипные движения конечностей во сне и связанное с закономерным ухудшением качества

сна ощущение усталости в часы бодрствования. Предполагается сходный патогенез двух состояний, а максимальный эффект при лечении синдрома периодических движений конечностей достигается при использовании тех же средств, что и при лечении СБН.

Крампи

Крампи – это интенсивные, болезненные спазмы в мышцах стоп и/или голени. Встречаются у 30% беременных в третьем триместре. Это в 1,5–3 раза чаще, чем в популяции небеременных фертильного возраста [21]. Согласно третьей версии Международной классификации расстройств сна, о диагнозе «крампи» свидетельствуют неприятные ощущения в голенях и стопах, если они:

- 1) сопровождаются напряжением мышц;
- 2) обычно возникают во время пребывания в постели;
- 3) облегчаются усиленным растяжением соответствующей мышцы.

В большинстве случаев причину явления установить не удается и состояние признается идиопатическим. Однако могут иметь место структурные аномалии (плоскостопие), низкая или избыточная физическая нагрузка, электролитный дисбаланс (гипомагниемия, гипокальциемия, гипонатриемия), дегидратация, а также метаболические, сосудистые и неврологические заболевания. Целесообразно выполнить развернутый биохимический анализ крови, при необходимости проконсультироваться у невролога.

К эффективным и допустимым во время беременности методам лечения относится прием препаратов магния в дозе 350 мг перед сном [22]. Препараты для лечения крампи вне беременности (хинин, дифенгидрамин) при беременности не рекомендуются. Засыпание облегчают упражнения на растягивание мышц голени.

Нарколепсия

Нарколепсия характеризуется возникновением ежедневных приступов непреодолимой дневной



сонливости и ускоренным проявлением характерных для фазы быстрого сна феноменов, наиболее ярким из которых является катаплексия. Приступы катаплексии (внезапная утрата мышечного тонуса на период до двух минут при сохранном сознании) провоцируются сильными эмоциями. При нарколепсии также наблюдаются нарушения ночного сна, галлюцинации и сонный паралич.

Заболевание встречается достаточно редко – не более 0,2% в популяции. При этом чаще всего (85%) наблюдается нарколепсия первого типа (снижение активности гипокретиновой системы, наличие катаплексии) и гораздо реже – второго типа (уровень гипокретина в норме, эпизоды катаплексии отсутствуют).

Данные об учащении случаев нарколепсии у беременных в литературе не представлены. Однако это заболевание, так же как и СБН, дебютирует в 15–25 лет, то есть в репродуктивном возрасте, и поэтому становится предметом изучения акушеров. Нельзя исключить связь патологии гипокретиновой системы с благополучием матери и плода. В эксперименте показана 15–20%-ная внутриутробная смертность в линии мышей с нарушенной гипокретиновой регуляцией в отличие от 0%-ной внутриутробной смертности у обычных мышей [23]. Опасность катаплексических эпизодов при беременности обусловлена травматизацией матери и внутриутробной травмой плода, риск также растет из-за эпизодов внезапного засыпания.

В наиболее представительном ретроспективном европейском исследовании, проводившемся в 16 странах и опубликованном в 2013 г., были обобщены данные по ведению 249 женщин с нарколепсией

[24]. У женщин с катаплексическими эпизодами отмечен достоверно более высокий индекс массы тела, чаще встречались нарушение метаболизма глюкозы и анемия, но не было зафиксировано повышения частоты осложнений беременности и родов. Большинство женщин не принимали лекарственных препаратов во время беременности. Частота родоразрешения путем кесарева сечения была достоверно выше у женщин с нарколепсией по сравнению с таковой в общей популяции, что связано с риском катаплексических эпизодов, провоцируемых схватками и потугами. В литературе подробно описан случай самостоятельных родов у пациентки с нарколепсией, эпизоды которой – слабость в конечностях с невозможностью говорить – возникали после каждой схватки и длились по несколько минут [25]. Общие меры по лечению нарколепсии включают ограниченные управления транспортными средствами, ходьбы по лестницам, плавания в бассейне. Важна организация коротких (15-минутных) эпизодов сна в дневное время, которые позволяют купировать сонливость на длительный период. С учетом того что стрессы являются одним из провоцирующих факторов катаплексии, следует разъяснять беременным пациенткам, что наличие нарколепсии не предполагает неполноценности новорожденного, а риск наследования нарколепсии невысок – 5–12% [26].

В рамках лекарственной терапии нарколепсии используются амфетамин, метилфенидат, модафинил (не зарегистрированы в РФ) и оксibuтират натрия, также могут назначаться венлафаксин, кломипрамин и селегилин. Исследования результатов применения первых четырех препаратов

(основные средства) у беременных с нарколепсией не проводились. Однако данные, полученные в экспериментах с лабораторными животными, подтверждают эмбриотоксичность указанных средств. Опрос 75 врачей из 12 стран показал, что врачи, как правило, отменяли медикаментозную поддержку во время беременности (60–85%), причем чаще (50%) в первом триместре [27]. Пациенткам с частыми эпизодами катаплексии назначали перед сном оксibuтират натрия в качестве средства, улучшающего качество сна и профилаксирующего приступы падения. Реже беременные принимали венлафаксин или кломипрамин.

Таким образом, рекомендации по ведению беременных с нарколепсией отсутствуют, а врачебная тактика в каждом конкретном случае определяется степенью тяжести состояния женщины, спектром лекарств, зарегистрированных в стране, и опытом специалиста.

Заключение

Расстройства сна широко распространены во время беременности. Они представляют для беременной и ребенка реальную угрозу. Несмотря на ограниченные возможности медикаментозной терапии, расстройства сна можно успешно лечить, тем самым существенно снижая риск неблагоприятных исходов беременности. Специалистам, ведущим беременность, необходимо получать информацию о качестве сна будущей матери и при наличии расстройств сна направлять пациентку на консультацию к сомнологу или неврологу. Своевременно распознанные нарушения сна и назначенное лечение улучшат состояние и качество жизни беременной и плода. *

сомнология

Литература

1. *Kenny L.C., Lavender T., McNamee R. et al.* Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 2. ID e56583.
2. *Lee K.A., Gay C.L.* Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. № 6. P. 2041–2046.
3. *Sharma S.K., Nehra A., Sinha S. et al.* Sleep disorders in pregnancy and their association with pregnancy outcomes: a prospective observational study // *Sleep Breath.* 2016. Vol. 20. № 1. P. 87–93.



4. Neurological Disorders and Pregnancy / ed. by A. Minagar. London: Elsevier Inc., 2011.
5. *Izci Balseyak B.* Sleep disordered breathing in pregnancy // *Breathe* (Sheff.). 2015. Vol. 11. № 4. P. 268–277.
6. *Guilleminault C., Querra-Salva M., Chowdhuri S., Poyares D.* Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure // *Sleep Med.* 2000. Vol. 1. № 4. P. 289–297.
7. *Izci B., Martin S.E., Dundas K.C. et al.* Sleep complaints: snoring and daytime sleepiness in pregnant and pre-eclamptic women // *Sleep Med.* 2005. Vol. 6. № 2. P. 163–169.
8. *Trakada G., Tsapanos V., Spiropoulos K.* Normal pregnancy and oxygenation during sleep // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003. Vol. 109. № 2. P. 128–132.
9. *Pien G.W., Pack A.I., Jackson N. et al.* Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy // *Thorax.* 2014. Vol. 69. № 4. P. 371–377.
10. *Edwards N., Blyton D.M., Hennessy A., Sullivan C.E.* Severity of sleep-disordered breathing improves following parturition // *Sleep.* 2005. Vol. 28. № 6. P. 737–741.
11. *Facco F.L., Ouyang D.W., Zee P.C., Grobman W.* Sleep disordered breathing in a high-risk cohort prevalence and severity across pregnancy // *Am. J. Perinatol.* 2014. Vol. 31. № 10. P. 899–904.
12. *Pengo M.F., Rossi G.P., Steier J.* Obstructive sleep apnea, gestational hypertension and preeclampsia: a review of the literature // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20. № 6. P. 588–594.
13. *Facco F.L., Ouyang D.W., Zee P.C. et al.* Implications of sleep disordered breathing in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 210. № 6. P. 559.e1–e6.
14. *Facco F.L., Ouyang D.W., Zee P.C., Grobman W.A.* Development of a pregnancy-specific screening tool for sleep apnea // *J. Clin. Sleep Med.* 2012. Vol. 8. № 4. P. 389–394.
15. *Okun M.L., Schetter C.D., Glynn L.M.* Poor sleep quality is associated with preterm birth // *Sleep.* 2011. Vol. 34. № 11. P. 1493–1498.
16. *Oyiengo D., Louis M., Hott B., Bourjeily G.* Sleep disorders in pregnancy // *Clin. Chest Med.* 2014. Vol. 35. № 3. P. 571–587.
17. *Tomfohr-Madsen L.M., Clayborne Z.M., Rouleau C.R., Campbell T.S.* Sleeping for two: an open-pilot study of cognitive behavioral therapy for insomnia in pregnancy // *Behav. Sleep Med.* 2016. Vol. 28. P. 1–17.
18. *Lee K., Zaffke M.E., Baratte-Beebe K.* Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron // *J. Womens Health Gend. Based Med.* 2001. Vol. 10. № 4. P. 335–341.
19. *Dzaja A., Wehrle R., Lancel M., Pollmächer T.* Elevated estradiol plasma levels in women with restless legs during pregnancy // *Sleep.* 2009. Vol. 32. № 2. P. 169–174.
20. *Garcia-Borreguero D., Stillman P., Benes H. et al.* Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care // *BMC Neurol.* 2011. Vol. 11. № 1. ID 28.
21. *Супонова Н., Бородулина И.* Мышечные крампи: вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения // *Русский медицинский журнал.* 2015. № 24. С. 1463–1466.
22. *Young G.L., Jewell D.* Interventions for leg cramps in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Vol. 1. CD000121.
23. *Bastianini S., Berteotti C., Lo Martire V. et al.* A critical role of hypocretin deficiency in pregnancy // *J. Sleep Res.* 2014. Vol. 23. № 2. P. 186–188.
24. *Maurovich-Horvat E., Kemlink D., Högl B. et al.* Narcolepsy and pregnancy: a retrospective European evaluation of 249 pregnancies // *J. Sleep Res.* 2013. Vol. 22. № 5. P. 496–512.
25. *Ping L.S., Yat F.S., Kwok W.Y.* Status cataplecticus leading to the obstetric complication of prolonged labor // *J. Clin. Sleep Med.* 2007. Vol. 3. № 1. P. 56–57.
26. *Jones C.R.* Diagnostic and management approach to common sleep disorders during pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 56. № 2. P. 360–371.
27. *Thorpy M., Zhao C.G., Dauvilliers Y.* Management of narcolepsy during pregnancy // *Sleep Med.* 2013. Vol. 14. № 4. P. 367–376.

Sleep Disorders in Pregnancy

D.I. Burchakov¹, M.V. Tardov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

²Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute, Moscow

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

Pregnancy physiology predisposes women to sleep disorders and may worsen ones developed before gestation. Sleep apnea, restless legs syndrome, insomnia and other sleep troubles are common and under diagnosed during pregnancy. They complicate pregnancy course and exert negative influence on the outcomes. Degree and pathways of this influence are studied insufficiently. There are no special official guidelines on screening, diagnosis and treatment of sleep disorders in pregnancy. Nevertheless it is reasonable to introduce existing experience to clinical practice in order to improve sleep quality of pregnant women and decrease the risk of maternal and fetal adverse outcomes.

Key words: pregnancy, sleep disorders, insomnia, obstructive sleep apnea, restless leg syndrome, cramps, narcolepsy



КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2016



14-17 сентября 2016 года, Санкт-Петербург

Отель "Парк Инн by Radisson Пулковская" (Санкт-Петербург, пл. Победы, 1)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российская академия наук
- Правительство Санкт-Петербурга
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой
- Ассоциация ревматологов России
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
- Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
- ОО «Человек и его здоровье»

ПРИ УЧАСТИИ:

- Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова
- Клинической ревматологической больницы №25
- Многопрофильной клиники им. Н.И. Пирогова
- Ленинградской областной клинической больницы

Гарантированное бронирование и оплата проживания в отеле – до 1 августа 2016 г.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Эпидемиология ревматических заболеваний в Российской Федерации
- Новые методы диагностики ревматических заболеваний
- Современные подходы к терапии ревматических заболеваний
- Кардиоваскулярная патология в ревматологии
- Актуальные проблемы ревматологии в педиатрии
- Медицинское оборудование и средства реабилитации
- Профилактика ревматических заболеваний
- Современная ортопедия в ревматологии
- Актуальные проблемы кардиохирургии в ревматологии

14 сентября 2016 года в рамках конгресса с международным участием
ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2016
состоится академический саммит с участием академиков РАН



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155;
+7 (812) 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «АйСиЭс»
+7 (812) 380 3153;
+7 (812) 380 3154

welcome@congress-ph.ru
www.ics.spb.ru



Инсомния у больных с тревожными расстройствами

Е.А. Корабельникова

Адрес для переписки: Елена Александровна Корабельникова, e_korabel@mail.ru

Нарушения сна в форме инсомнии входят в диагностические критерии многих расстройств тревожного ряда, нередко являясь одной из основных жалоб у таких больных. Феноменология этих расстройств включает пре- и интрасомнические нарушения и имеет специфические черты, в зависимости от доминирующего психопатологического синдрома. Лечение инсомний в рамках тревожных расстройств включает в себя комплекс мероприятий, направленных на гармонизацию эмоционального состояния и купирование инсомнии как симптома.

Ключевые слова: сон, инсомния, тревожные расстройства, тревога, депрессия

Введение

Тревожные расстройства широко распространены в современном обществе, особенно в условиях большого города. Их представленность в общей популяции, по разным данным, составляет от 6 до 13,6% [1]. Каждый четвертый житель планеты хотя бы раз в жизни перенес то или иное тревожное расстройство.

Существующие классификации тревожных расстройств предполагают формирование самостоятельных рубрик, основанных на понимании тревоги не как синдрома, а как отдельной диагностической единицы. В отечественной систематике тревожные расстройства относятся к группе невротических расстройств (неврозов), то есть к психогенно обусловленным болезненным состояниям. Среди основных кли-

нических признаков этих состояний – физические и психические симптомы тревоги, которые не являются вторичными по отношению к органическому заболеванию мозга или какому-либо психическому расстройству.

В Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра не используется традиционная дифференциация между неврозами и психозами, которая применялась в МКБ-9. Тем не менее термин «невротические» сохраняется в названии большой группы расстройств F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» [2]. Внутри данной группы выделяют тревожно-фобические расстройства, так называемые другие тревожные расстройства (паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, сме-

шанное тревожно-депрессивное расстройство), обсессивно-компульсивные расстройства, реакции на тяжелый стресс и расстройства адаптации (включая посттравматическое стрессовое расстройство).

Клинические симптомы патологической тревоги разнообразны, полисистемны и могут носить приступообразный или постоянный характер (психический или соматический) (табл. 1).

В ряде исследований подтверждена взаимосвязь тревожных расстройств с нарушениями сна, умеренно выраженными или тяжелыми, прежде всего инсомнией [3–5]. При этом между болезнью и синдромом инсомнии не односторонняя (болезнь приводит к нарушениям сна), а, несомненно, двухсторонняя связь. С одной стороны, показана четкая зависимость тяжести заболевания от сопутствующих расстройств сна [5], с другой – продемонстрирована роль патологической тревоги в нарушениях сна. Это во многом обусловлено патогенетическим фактором: тревога проявляется корковой гиперактивацией, которая рассматривается как основное звено патогенеза инсомний.

Те или иные жалобы на нарушения сна возникают у пациентов с различными вариантами тревожных расстройств. В случае генерализованного расстройства и посттравматического стрессо-



вого расстройства нарушения сна являются одним из критериев, необходимых для постановки диагноза.

Для инсомнии при тревожных состояниях наиболее характерны пресомнические нарушения. Нередко у больных отсутствует желание спать, не наступает мышечное расслабление. Иногда влечение ко сну имеется, но снижена его интенсивность, сонливость приобретает прерывистый, волнообразный характер. Состояние бодрствования сменяется легкой сонливостью и поверхностной дремотой. Подобные смены состояний могут повторяться несколько раз, приводят к эмоциональному дискомфорту, препятствующему наступлению сна. Для нарушенного засыпания характерно удлинение дремотного периода, который часто сопровождается двигательными, сенсорными и висцеральными автоматизмами, резкими вздрагиваниями, ярким восприятием звуков и зрительных образов, сердцебиением, ощущениями мышечных спазмов.

У ряда больных переживания по поводу нарушенного сна могут приобретать сверхценную ипохондрическую окраску и по механизмам актуализации выдвигаться на первый план. Нередко возникает навязчивый страх бессонницы – агипнофобия, которая обычно сочетается с тревожно-тягостным ожиданием сна, опре-

деленными требованиями к окружающим и созданием особых условий для сна.

При полисомнографическом исследовании обнаруживаются изменения, характерные для инсомнии: увеличенное время засыпания, частые пробуждения, снижение эффективности сна, уменьшение его общей продолжительности. Описаны эпизоды «паралича сна». У 50% больных тревожные расстройства сопровождаются частыми пробуждениями, обычно во второй и третьей стадиях сна, а также неприятными сновидениями [6].

Особенности нарушений сна при основных вариантах тревожных расстройств

Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)*

Наиболее яркое проявление тревожных расстройств. Диагностируется при наличии не менее трех симптомов из следующих: двигательное беспокойство, повышенная утомляемость, трудность концентрации внимания, раздражительность, мышечное напряжение, нарушения сна – это один из шести диагностических критериев. Кроме того, длительность генерализованного тревожного расстройства должна составлять не менее шести месяцев, симптомы должны вызывать психосоматический дискомфорт и/или социальную дезадаптацию.

Главный симптом генерализованных тревожных расстройств – чрезмерная устойчивая тревога считается основным фактором развития инсомнии. Для инсомнии при генерализованном тревожном расстройстве специфичен характер переживаний в процессе засыпания: они в большей степени связаны с актуальными жизненными проблемами (работой, учебой, взаимоотношениями), чем непосредственно с расстройствами сна [7].

Паническое расстройство (F41.0)

Проявляется периодически повторяющимися приступами паники, возникающими спонтанно, внезапно, без видимой связи с внешними раздражителями («как гром среди ясного неба»). Приступы длятся 5–30 минут и сопровождаются такими симптомами, как одышка, сердцебиение, головокружение, удушье, боль в груди, дрожь, усиленное потоотделение и страх умереть или сойти с ума. Приступы часто возникают в ситуации, когда больные стеснены в свободе передвижения или находятся в помещении, откуда они не могут выбраться и где не могут получить помощь.

Паническому расстройству часто сопутствует агорафобия. В настоящее время этот термин трактуется шире, чем раньше, и включает страх не только открытых пространств, но и сходных ситуаций, когда пациенты чувствуют себя в «ловушке» и не в безопасности.

Таблица 1. Клинические симптомы тревожных расстройств

Психические проявления	Вегетативные (соматические) проявления
Опасения (беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении и др.)	Потливость, холодные и влажные ладони
Беспокойство по мелочам	Сухость во рту
Раздражительность и нетерпеливость	Ощущение «кома» в горле
Ощущение напряженности, скованность	Чувство нехватки воздуха
Суевливость	Напряжение и боль в мышцах
Неспособность расслабиться	Тошнота, понос, боли в животе
Ощущение взвинченности или пребывания «на грани срыва»	Головокружение
Невозможность сконцентрироваться	Предобморочное состояние
Ухудшение памяти	Снижение либидо, импотенция
Быстрая утомляемость	Напряжение и боль в мышцах
Страхи	Учащенное сердцебиение
Навязчивые мысли, образы	Приливы жара или холода

* Здесь и далее приведены коды по МКБ-10.



Несмотря на то что агорафобия считается отдельным расстройством, она часто служит механизмом защиты при паническом расстройстве. Оставаясь дома или покидая его только с сопровождающими, больные тем самым избегают стресса, снижая вероятность приступа.

Около 2/3 пациентов, страдающих этим расстройством, имеют те или иные нарушения сна, среди которых преобладают трудности засыпания, ночные пробуждения с паническими атаками, сон без отдыха. Нарушения сна и депривация сна могут утяжелять состояние, приводить к учащению панических атак [6].

Ночные панические атаки проявляются внезапным пробуждением и всеми характерными для панических атак симптомами [8]. Пробуждение происходит чаще из фазы медленного сна, то есть, вероятнее всего, не связано со сновидениями. Показано, что ночные атаки сопряжены с более тяжелым течением заболевания. Опасаясь повторения подобных эпизодов, пациенты лишают себя сна, что утяжеляет их состояние и снижает качество жизни.

При паническом расстройстве встречается также синдром сонного паралича, когда пациент не может совершить произвольное движение при ясном сознании во время засыпания (гипнагогическая форма) либо ночного/утреннего пробуждения (гипнопомпическая форма). Обычно это пугающее состояние, которое часто сочетается с гипнагогическими галлюцинациями, сопровождается тревогой и нередко паническими атаками.

При полисомнографическом исследовании больных паническим расстройством можно обнаружить частые пробуждения, снижение эффективности сна и сокращение его общей продолжительности [9].

Фобическое тревожное расстройство (F40)

Клинически проявляется страхами сверхценного содержания,

которые не оправдываются конкретной угрозой или не соответствуют ей по степени значимости. Фобиям присущи следующие характеристики:

- выраженный и устойчивый или неразумный страх, связанный с наличием или ожиданием специфического объекта или ситуации;
- немедленная фобическая реакция на тревожный стимул;
- осознание пациентом чрезмерности и неразумности страха;
- избегание фобических ситуаций;
- выраженный дистресс, связанный с осознанием фобии.

Тематика фобий разнообразна. Одна из самых частых вариантов фобий – нозофобия (страх болезни, например канцерофобия), которая часто провоцируется болезнью кого-то из знакомых. Даже тщательное медицинское обследование редко приносит облегчение. Для агорафобии (F40.0) специфичен страх оказаться в людской толпе, в общественном месте, в поездке, особенно самостоятельной. Как было сказано ранее, агорафобия сопровождается паническими атаками, но может возникать и без них.

Социальная фобия (F40.1) – выраженный страх оказаться в центре внимания или повести себя так, что это вызовет смущение или унижение. Например, общение или прием пищи в общественных местах, публичные выступления, случайная встреча знакомых лиц на публике, посещение общественных туалетов, пребывание в небольших группах (например, на вечеринках, собраниях, в классной комнате) и т.д.

Определяющий критерий специфических (изолированных) фобий (F40.2) – это страх в рамках строго ограниченной ситуации или строго определенных объектов (страх высоты, змей, пауков, полетов на самолете и т.д.). Как и при социальных фобиях, избегание значимых ситуаций в ряде случаев помогает больным достаточно успешно приспособиться к повседневной жизни.

Нарушения сна у этих пациентов носят неспецифический характер, и больные не считают их основным проявлением заболевания. Однако в случае формирования так называемой инсофобии (боязни не заснуть) страх становится главной симптомообразующей характеристикой инсомнии и в ряде ситуаций – ведущим клиническим симптомом.

Обсессивно-компульсивное расстройство (F42)

Расстройство проявляется навязчивыми действиями и ритуалами (компульсиями).

Навязчивости (обсессии) – это упорно и неотступно преследующие человека идеи, мысли или импульсы, болезненные и неприятные, например богохульные мысли, мысли об убийстве или сексе. Для них характерны следующие признаки:

- воспринимаются как навязчивые и неуместные;
- не являются результатом чрезмерного беспокойства о реальных проблемах;
- сопровождаются безуспешным стремлением подавлять, избегать, игнорировать их или нейтрализовать другими мыслями или действиями;
- осознаются пациентом как продукт его собственной психики.

Компульсивность – повторяющееся, целенаправленное и намеренное поведение, возникающее как реакция на навязчивости с целью нейтрализовать или предотвратить психологический дискомфорт.

В качестве примера обсессивно-компульсивного расстройства можно привести неотступные мысли на тему грязи и загрязнения, приводящие к навязчивому мытью и избеганию «загрязняющих» объектов, патологический счет и навязчивую проверку, например многократные проверки, выключен ли газ, или возвращения на одну и ту же улицу, чтобы убедиться, что никого не задавил, и др.

Обсессии, как правило, интенсифицируются перед сном, существенно нарушая засыпание.



Нарушения сна у таких пациентов могут определять содержание навязчивых мыслей.

Посттравматическое стрессовое расстройство (F43.1)

Постстрессовая тревога в рамках такого расстройства развивается после угрожающих жизни ситуаций или катастрофы (военных действий, автомобильной катастрофы, пожара, наводнения, изнасилования). Характерны стойкие болезненные воспоминания, повышенная возбудимость, раздражительность и вспышки гнева, нарушения сна и кошмары, включающие картины пережитой ситуации, чувство одиночества и недоверия, ощущение собственной неполноценности, избегание общения и любых видов деятельности, которые могут напомнить происшедшие события.

Нарушения сна при данном заболевании являются одним из диагностических критериев и включают два основных симптома: инсомнию и ночные кошмары. Встречаются и другие варианты расстройств сна: сомнамбулизм, сногворение, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации. Обнаруживаемые при полисомнографии изменения неспецифичны и в некоторых случаях могут отсутствовать. К возможным изменениям относятся: увеличение представленности первой стадии сна, дефицит глубокого (третья и четвертая стадии) медленного сна; увеличение двигательных и электроэнцефалографических активаций, в том числе заканчивающихся поведенческим пробуждением, увеличение общего времени и эпизодов парадоксального (быстрого) сна [10].

Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)

Диагностируется в тех случаях, когда у больного присутствуют симптомы и тревоги, и депрессии, но при этом по отдельности они отчетливо не выражены или не доминируют.

Тревожная депрессия характеризуется постоянной тревогой,

чувством надвигающейся угрозы и неуверенности. В структуру тревожной депрессии входят тревожные опасения, переживание своей виновности, моторное беспокойство, суетливость, колебания аффекта с ухудшением в вечерние часы и соматовегетативные симптомы. Тревожный и тоскливый аффекты часто сосуществуют, во многих случаях невозможно определить, какой из них ведущий. Тревожная депрессия, как правило, наблюдается у лиц инволюционного возраста и протекает по типу затяжных фаз. Кроме того, она фактически ведущий тип депрессий невротического уровня. Расстройства сна при тревожной депрессии встречаются нередко и проявляются главным образом интрасомническими нарушениями, при которых выражено влечение ко сну, быстро нарастает сонливость, и больной сравнительно легко засыпает. Однако через пять – десять минут он внезапно просыпается, сонливость полностью исчезает, и в дальнейшем в течение одного-двух часов он не может заснуть. Этот период без сна характеризуется неприятными представлениями, мыслями, опасениями, отражающими в большей или меньшей степени переживаемую конфликтную ситуацию и реакцию на невозможность уснуть. Наблюдается гиперестезия к сенсорным стимулам. Страдающие подобной формой расстройства сна чрезвычайно болезненно реагируют на малейшие сенсорные раздражители, вплоть до вспышек аффекта. Характерны частые ночные и раннее окончательное пробуждение. Жалобы на трудности засыпания чаще наблюдаются у молодых пациентов, а частые пробуждения – у пожилых [11].

Тяжесть и длительность инсомнии свидетельствуют о более тяжелой тревожно-депрессивном расстройстве, а инсомния в период ремиссии – о скором возникновении повторного депрессивного эпизода [5].

При полисомнографическом исследовании наиболее распро-

странены и специфичны для депрессивного расстройства такие симптомы, как укорочение латентного периода фазы быстрого и уменьшение представленности дельта-сна (глубокие стадии медленного сна). Показано, что пациенты с более высокой долей дельта-сна дольше остаются в состоянии ремиссии по сравнению с пациентами, у которых наблюдается уменьшение доли этой части сна [11, 12].

Лечение инсомний в рамках тревожных расстройств

Лечение проводится по двум направлениям: основного заболевания и инсомнии как ведущего синдрома.

Терапия тревожных расстройств базируется на комплексном подходе и включает психотерапию, психофармакотерапию и социально-средовое воздействие (табл. 2). Основным методом лечения при тревожных расстройствах является психотерапия. В настоящее время психотерапевт располагает значительным арсеналом средств: от простых, направленных на симптоматическое улучшение, до сложных, сфокусированных на разрешении внутренних конфликтов пациента. Большинство схем психотерапии основано на предположении, что тревога обусловлена преувеличенной оценкой угрозы или неверной трактовкой собственного состояния повышенной активации. При этом либо переоценивается внешняя опасность, либо недооцениваются собственные возможности справиться с ней. Возникают тревожные опасения и чувство беспомощности, при которых внимание сосредоточено на внутреннем состоянии. Повышенная настороженность приводит к сужению внимания и ослаблению концентрации, а также к нарушениям самоконтроля и правильного реагирования. Важнейшая цель психотерапии – поэтапное привнесение пациентов к осознанию сути своего психологического конфликта и далее постепенная модификация прежних неадекватных схем



и установок. Итогом должна стать выработка новой, более гармоничной и гибкой системы взглядов и отношений, более зрелых механизмов адаптации, восстановления самоконтроля и адекватного реагирования.

Особую роль в терапии тревожных расстройств играет психотерапия (табл. 3). Современные противотревожные препараты позволяют влиять не только на психические, но и на соматические проявления тревоги. Выбор психотропного препарата зависит:

- от степени выраженности уровня тревоги;
- длительности заболевания (острое, хроническое);
- типа течения (пароксизмальные или перманентные нарушения).

При кратковременных субсиндромальном или мягком тревожном расстройствах используются растительные успокаивающие сборы или препараты на их основе, гомеопатические (Тенотен), антигистаминные (гидроксизин) препараты.

По мере усложнения клинической картины и хронизации тревоги предпочтение следует отдавать антидепрессантам или комбинированной терапии. К препаратам первой линии лечения хронических тревожных расстройств относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Бензодиазепиновые анксиолитики используются для купирования острых симптомов тревоги и не должны применяться более четырех недель из-за угрозы формирования синдрома зависимости.

Все вышеназванные препараты, корректируя состояние эмоциональной сферы, в той или иной степени оказывают влияние на сон человека. Они упрощают засыпание, уменьшают количество и длительность ночных пробуждений, тем самым воздействуя на процессы восстановления, протекающие во время ночного сна.

Среди средств, применяющихся в терапии инсомнии как ведущего синдрома при тревожных расстройствах, по настоящее время лидируют транквилизаторы – производные бензодиазепина.

К сожалению, их прием может сопровождаться формированием привыкания, зависимости, необходимостью постоянно увеличивать дозу препарата при длительном употреблении. Эти препараты, как правило, повышают вероятность появления нарушений дыхания во сне, могут вызывать соматические осложнения (аллергия, нарушения работы желудочно-кишечного тракта и др.). Кроме того, злоупотребление снотворными препаратами способствует развитию инсомнии.

К современным гипнотикам относятся производные циклопирролона (зопиклон) и имидазопиридина (золпидем). Эти препараты, наряду со снотворным действием, обладают в минимальной степени седативным, анксиолитическим (у зопиклона выражен), противосудорожным и миорелаксирующим эффектом, характерным для неселективных бензодиазепиновых снотворных. Среди достоинств гипнотиков – отсутствие привыкания, физиологичность, короткий период полувыведения и, как следствие, отсутствие нарушений дневного бодрствования.

Альтернативой сильнодействующим снотворным выступают неснотворные препараты других фармакологических групп, которые оказывают дополнительный снотворный эффект. Среди таких препаратов наиболее часто применяется Донормил (доксиламина сукцинат), который блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе и M-холинергические рецепторы. Особенность действия препарата заключается в отсутствии прямого влияния на сомногенные структуры, воздействие осуществляется на уровне систем бодрствования путем угнетения их активности [13]. Лечение инсомнии доксиламином эффективно и безопасно, что показано в зарубежных и отечественных исследованиях [14–16].

Уникальный механизм снотворного действия позволяет использовать Донормил в таких

Таблица 2. Общая схема терапии больных с тревожными расстройствами

Метод воздействия	Содержание (структура) метода
Психотерапия	Направленная на причину: <ul style="list-style-type: none"> ■ психоанализ; ■ рациональная психотерапия Направленная на актуальную проблему: <ul style="list-style-type: none"> ■ гештальт-терапия; ■ телесно-ориентированная психотерапия; ■ символдрама Направленная на ожидаемый результат: <ul style="list-style-type: none"> ■ суггестивная психотерапия; ■ поведенческая; ■ нейролингвистическое программирование
Фармакотерапия	Бензодиазепиновые анксиолитики Небензодиазепиновые анксиолитики Трициклические антидепрессанты Ингибиторы моноаминооксидазы Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина Нейролептики Бета-адреноблокаторы Блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов Ноотропные препараты Общеукрепляющие препараты
Социально-средовые методы (обучение)	Педагогические, дидактические методы Семейная терапия Группы самопомощи Литература для пациентов Средства массовой информации



ситуациях: смена одного противотревожного препарата на другой, уменьшение доз «привычных» гипнотиков, необходимость отмены снотворных препаратов. Преимущество Донормила заключается в том, что его длительное применение не сопровождается формированием зависимости и синдромом отмены [17].

Другая группа лекарственных средств, которые нередко используются как снотворные у пациентов с тревожными расстройствами и инсомнией без клинически выраженной депрессии, – это антидепрессанты в низких дозах [18, 19]. Достоинство этих препаратов заключается в том, что они не вызывают привыкания и физической зависимости.

Иногда, особенно в педиатрической практике, для лечения инсомнии используют побочное седативное действие некоторых ноотропных препаратов, в частности оксимасляной кислоты.

В последние годы наблюдается большой интерес к снотворным возможностям мелатонина, образно названного «гормоном ночи», «Дракула-гормоном». Будучи гормоном шишковидной железы, он участвует в поддержании нормального циркадианного ритма у человека. Синтетические аналоги мелатонина обладают всеми свойствами этого гормона. Будучи достаточно эффективными и безопасными средствами, они могут быть рекомендованы во всех случаях нарушений сна у больных любого возраста, с любой сопутствующей патологией. Они хорошо переносятся и не вызывают каких-либо выраженных негативных последствий [19].

Среди других средств со снотворным эффектом применяют гомеопатические препараты и травяные сборы.

Среди немедикаментозных методов терапии расстройств сна можно рекомендовать следующие: пребывание на ярком свете в дневное время, водные процедуры, особенно ванны с веществами, обладающими успокаивающим эффектом (хвоей, морской

солью, специальной пеной для ванн и т.д.), ароматерапию (массажи с эфирными маслами, ингаляции, испарения и ароматические ванны, снотворные травяные подушки), массаж и иглоукалывание, лечебную музыку и «природные шумы».

Схема лечения больного тревожным расстройством с нарушениями сна определяется индивидуально в зависимости от природы и тяжести симптомов. Приоритетным в лечении инсомнии следует считать использование нелекарственных методов, среди которых ведущий – это психотерапия. В случае их неэффективности можно обратиться к медикаментозной терапии. Начинать медикаментозное лечение предпочтительно с растительных снотворных, гомеопатических препаратов и аналогов мелатонина. Эти препараты со-

здают меньше проблем для принимающих их пациентов и легко могут быть отменены в дальнейшем. При неэффективности в течение трех – пяти ночей эти средства заменяются на более сильнодействующие – современные снотворные препараты с минимальным риском развития лекарственной зависимости и привыкания (доксиламин, зопиклон, золпидем, залеплон). Назначать медикаментозное лечение сразу следует пациентам, для которых важна скорость наступления эффекта. Для длительного применения в качестве снотворных средств без риска развития привыкания и зависимости рекомендованы антидепрессанты с седативным эффектом и мелатонинергические препараты. При хронической инсомнии приоритет имеют нелекарственные методы лечения [20].

Таблица 3. Основные группы препаратов, применяющихся для лечения тревожных расстройств

Группа	МНН/препарат
Бензодиазепиновые анксиолитики	Алпразолам Мепробамат Хлордiazепоксид Диазепам Медазепам Клоназепам
Небензодиазепиновые анксиолитики	Мебикар Буспирон Афобазол
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин Имипрамин Кломипрамин
Ингибиторы моноаминоксидазы	Моклобемид Ниаламид
Ингибиторы обратного захвата серотонина	Сертралин Циталопрам Флуоксетин Флувоксамин Пароксетин
Нейролептики	Тиоридазин Сульприд Тримепразин Флупентиксол
Бета-адреноблокаторы	Пропранолол Атенолол
Блокаторы H ₁ -гистаминовых рецепторов	Гидроксизин
Ноотропные препараты	Пирацетам Фенилмасляная кислота Гопантенная кислота

СОМНОЛОГИЯ



Заключение

Залог успешной терапии нарушений сна при тревожных расстройствах – это комплексный подход,

направленный на гармонизацию эмоционального состояния и купирование инсомнии как синдрома. Наряду с полноценной фармако-

рапией он включает психотерапевтические, физиотерапевтические и социально-реабилитационные мероприятия. *

Литература

- Alonso J., Angermeyer M.C., Bernert S. et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD) project // Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2004. Vol. 420. P. 21–27.
- Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации / под ред. Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. М.: Минздрав России, 1998.
- Голенков А.В. Нарушения сна при психических расстройствах // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 22. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 2». С. 22–28.
- Расказова Е.И. Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дис. ... канд. психол. наук. М., 2008.
- Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // Sleep. 2005. Vol. 28. № 11. P. 1457–1464.
- Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 5th ed. St. Louis: Saunders, 2010.
- Старостина Е.Г. Генерализованное тревожное расстройство и симптомы тревоги в общемедицинской практике // Русский медицинский журнал. 2004. Т. 12. № 22. С. 1277–1283.
- Башмаков М.Ю. Панические атаки в цикле сон – бодрствование (клинико-психофизиологическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.
- Hoge E.A., Marques L., Wechsler R.S. et al. The role of anxiety sensitivity in sleep disturbance in panic disorder // J. Anxiety Disord. 2011. Vol. 25. № 4. P. 536–538.
- Пудиков И.В. Нарушения сна у ветеранов боевых действий при посттравматическом стрессовом расстройстве: диагностика и лечение. Информационно-методическое пособие. Самара: БМВ и К, 2013.
- Szelenberger W., Soldatos C. Sleep disorders in psychiatric practice // World Psychiatry. 2005. Vol. 4. № 3. P. 186–190.
- De LosReyes V., Guilleminault C. Расстройства сна как ведущие клинические проявления нарушений циркадианных ритмов при депрессии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10. № 1. С. 65–72.
- Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013. № 12. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». С. 8–15.
- Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Применение донормила в терапии инсомнии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2009. Т. 11. № 5. С. 14–17.
- Смулевич А.Б., Павлова Л.К., Железнова М.В. Применение препарата Донормил при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности // Российский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 23. С. 1714–1719.
- Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep // Clin. Pharmacol. Ther. 1985. Vol. 37. № 5. P. 549–557.
- Roussin A., Bouysy A., Pouché L. et al. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 10. ID e76499.
- Mendelson W.B. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia // J. Clin. Psychiatry. 2005. Vol. 66. № 4. P. 469–476.
- Roth T., Zorick F., Wittig R. et al. The effects of doxepin HCl on sleep and depression // J. Clin. Psychiatry. 1982. Vol. 43. № 9. P. 366–368.
- Olde Rikkert M.G., Rigaud A.S. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review // Z. Gerontol. Geriatr. 2001. Vol. 34. № 6. P. 491–497.
- Корабельникова Е.А. Возможности терапии расстройств сна без применения снотворных препаратов // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 12. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства». С. 30–37.

Insomnia in Patients with Anxiety Disorders

Ye.A. Korabelnikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena Aleksandrovna Korabelnikova, e_korabel@mail.ru

Sleep disorders like insomnia are included in the diagnosis criteria of many anxiety disorders, frequently being one of the main patient's complaints. Phenomenology of insomnia in anxiety disorders consists from disorders of initiation of sleep and sleep maintenance. Some of these symptoms have specific features depending on the type of psychopathological syndrome. Treatment of insomnia in the context of anxiety disorders includes exposure the intervention addressing to the emotional well-being and the elimination of insomnia as a symptom.

Key words: sleep, insomnia, anxiety disorders, anxiety, depression

7-й Международный междисциплинарный конгресс
7th International Interdisciplinary Congress



MANAGE PAIN УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ

M O S C O W

17-19 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2016 г.

M O S K O V A

Конгресс-парк гостиницы «РэдиссонРойал, Москва»
Кутузовский проспект, д. 2/1, стр. 1 (ст. м. «Киевская»)

managepain.ru

Оргкомитет: +7 (499) 264-22-88; info@intermeda.ru



Как лечить инсомнию раннего детского возраста

П.В. Пчелина, М.Г. Полуэктов

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

Детская поведенческая инсомния – самое распространенное нарушение сна детей, значительно ухудшающее качество жизни родителей. Методами выбора в лечении этого расстройства являются поведенческая терапия и гигиена сна. При нарушении ассоциаций засыпания доказана эффективность методов постепенного погашения, проверки и выдержки, погашения в присутствии родителя, ритуала сна. При нарушении установок сна применяют тактику постепенного погашения и создание позитивной ассоциации с постелью. Выбор безопасного лекарственного средства для лечения детской инсомнии ограничен, а эффект фармакотерапии непродолжителен, так как она не устраняет причину нарушений сна. Однако лекарственная терапия может помочь ребенку и его семье адаптироваться к условиям сна в период поведенческой терапии.

Ключевые слова: сон, инсомния, детская поведенческая инсомния, поведенческая терапия, ритуал укладывания

Детская поведенческая инсомния

Детская поведенческая инсомния – это чрезвычайно распространенное расстройство сна, которое встречается у 20–30% детей грудного и раннего возраста. J. Mindell и соавт. (2006) предлагают следующее определение: «детская поведенческая инсомния – это повторяющиеся нарушения инициации, консолидации, продолжительности и качества сна,

которые возникают при наличии адекватных возрасту времени и условий для сна и приводят к различным нарушениям дневного бодрствования ребенка или семьи» [1]. Такие нарушения сна развиваются вследствие формирования у ребенка неправильных ассоциаций и/или установок засыпания. В зависимости от причины можно выделить несколько вариантов детской поведенческой инсомнии.

Детская поведенческая инсомния по типу нарушения ассоциаций засыпания. У ребенка формируется зависимость засыпания от наличия дополнительной стимуляции (кормления, укачивания, присутствия взрослого) или объекта (соска, бутылочка со смесью). Отсутствие такой стимуляции или объекта при укладывании или ночном пробуждении значительно откладывает засыпание и может уменьшить общее время сна ребенка. В связи с тем, что этот вариант нарушений сна встречается преимущественно у детей до полутора лет, он признается заболеванием только при следующих условиях: 1) предоставление ассоциации доставляет слишком большие неудобства (например, засыпание только при сильном укачивании или в движущейся машине); 2) отсутствие необходимой ассоциации значительно откладывает засыпание или иным образом нарушает сон; 3) засыпание при укладывании и в течение ночи требует частых вмешательств родителя [2].
Детская поведенческая инсомния по типу нарушения установок засыпания. Ребенок уклоняется или отказывается ложиться спать в определенное время, в опреде-



ленном месте. Этот тип инсомнии формируется при неадекватном или непостоянном установлении времени и места для сна родителями. Такие нарушения характерны для детей старше полутора лет, которые могут самостоятельно вылезать из кроватки.

Смешанная детская поведенческая инсомния объединяет черты двух описанных вариантов [2].

Любые нарушения сна детей нарушают сон родителей и, будучи поводом для беспокойства, усиливают их тревожность, «защелкнутость» на проблеме сна. Это может вызывать адаптивную инсомнию с вероятной последующей ее хронизацией, снижение работоспособности после бессонной ночи, материнскую депрессию. Эмоционально-аффективные нарушения у родителей в свою очередь усугубляют проблему, так как ребенок хорошо чувствует негативный настрой и напряженность родителя перед укладыванием и это препятствует его успокоению.

Влияние поведенческой инсомнии на здоровье и развитие ребенка проявляется в первую очередь в сфере психики и опосредовано двумя механизмами. Первый заключается в том, что сон необходим для нормального созревания мозга, обработки информации, долговременной памяти, обучения [3]. Особенно важную роль играет фаза быстрого сна. Об этом свидетельствует тот факт, что в первый год жизни, когда происходит скачок в интеллектуальном и психическом развитии ребенка, фаза быстрого сна занимает до 50% всего времени сна [4]. Второй механизм связан с дневной сонливостью, развивающейся вследствие недостаточного сна. Дневная сонливость отражается на функционировании префронтальной коры, которая связана с регуляцией таких когнитивных функций, как рабочая память, длительное поддержание деятельности и внимания, а также с планированием, выполнением целенаправленной деятельности [5].

Дневная сонливость особенно характерна для детей на втором десятилетии жизни, когда при необходимости раннего подъема на учебу они самостоятельно сдвигают укладывание на более позднее время. Дневную сонливость у детей школьного возраста можно оценить с помощью нейрофизиологических методик (множественного теста латентности сна и теста поддержания бодрствования). Оценить поведенческие проявления дневной сонливости у детей раннего возраста сложнее, так как они могут проявляться гиперактивностью и возбуждением [6].

Негативное влияние снижения продолжительности сна на выполнение тестов на внимание и оперативную память у детей было подтверждено как в экспериментальных исследованиях с депривацией сна, так и в исследованиях детей с нарушениями сна [7].

Исследования зависимости успеваемости от характеристик сна показали, что отличники спят в среднем дольше сверстников и, наоборот, у детей, имеющих проблемы с учебой, сон короткий и более прерывистый [8, 9].

Роль сна для физического развития связывают с выделением соматотропного гормона, влияющего на рост костей, анаболические процессы и синтез инсулиноподобного фактора роста 1, которые происходят в глубоком сне. Показано, что 80% суточной продукции гормона роста выделяется единым пульсом в первом цикле глубокого медленного сна. Нехватка глубоких стадий сна из-за сниженной продолжительности сна или частых пробуждений приводит к замедлению роста и прибавки массы тела у детей [10].

Гигиена сна

Сон ребенка грудного и раннего возраста является частью сложной и развивающейся регуляторной системы, включающей также кормление и отношения с родителем. Задача родителей –

создать безопасную и благоприятствующую самостоятельному сну обстановку.

При организации сна ребенка до одного года особое внимание должно быть уделено профилактике синдрома внезапной смерти младенцев от остановки дыхания, которая после проведения тщательного поиска причин остается необъяснимой. Правила безопасного сна Американской академии педиатрии для снижения риска синдрома внезапной смерти младенцев, впервые предложенные в 1992 г. и скорректированные в более поздних версиях, включают следующие рекомендации:

- ребенок должен спать на спине (для продвижения этих рекомендаций использовался слоган *back to sleep*);
- ребенок должен спать на жестком матрасе в кроватке, не загроможденной вещами (подушками, пледами, валиками, игрушками);
- кровать взрослых не соответствует требованиям безопасности детей, поэтому совместный сон детей до одного года с родителями не рекомендован. Допустим совместный сон в одной комнате;
- ребенку не должно быть жарко. Если в комнате прохладно, лучше одеть его теплее или использовать спальный мешок, но не укрывать одеялом во избежание случайного удушья, ни в коем случае нельзя накрывать ребенка с головой;
- в комнате, где спит ребенок, нельзя курить;
- грудное вскармливание и своевременная иммунизация снижают риск синдрома внезапной смерти младенцев [11].

Тугое пеленание, допустимое для успокоения совсем маленьких детей, небезопасно с точки зрения профилактики синдрома внезапной смерти младенцев. Из-за сдавливания грудной клетки ребенок не сможет сделать глубокий вдох, что в свою очередь создает предпосылки для разви-



тия легочной инфекции. Кроме того, пеленание ассоциировано с повышением риска дисплазии тазобедренных суставов. Из-за риска удушья нельзя пеленать ребенка, который научился переворачиваться со спины на живот.

Вопрос использования пустышек во время ночного сна остается спорным. Высказывались идеи о неблагоприятном влиянии этого предмета на процесс грудного вскармливания, формирование правильного прикуса. В то же время доказано, что ночное применение пустышек уменьшает среднюю частоту сердечных сокращений и выраженность боли у детей с различными формами патологии [12]. С 2005 г. Американская академия педиатрии рекомендует использование пустышек в ночное

время у детей до 12 месяцев для снижения риска синдрома внезапной смерти младенцев.

Создание обстановки, благоприятствующей сну, относится к вопросам гигиены сна.

Поведенческая терапия детской инсомнии по типу нарушения ассоциаций засыпания

Негативные ассоциации или установки засыпания, лежащие в основе детской поведенческой инсомнии, формируются, когда родители допускают засыпание младенца на руках или во время кормления, разрешают подростку засыпать вне своей кровати или позже, чем обычно. Одного-двух таких послаблений достаточно, чтобы нарушить нормальный режим укладывания на несколько дней, поэтому важно, чтобы каждый

день (в том числе в выходные дни и праздники) процесс укладывания проходил одинаково. В поездке или в гостях соблюдать режим и правила гигиены сна ребенка не всегда возможно, поэтому после возвращения домой могут возникнуть проблемы с укладыванием.

Стойкое формирование негативных ассоциаций и установок засыпания у ребенка, нарушающих дневную активность ребенка и родителей, проявляется детской поведенческой инсомнией, которая относится к категории хронических. Как и при инсомнии взрослых, существуют два варианта лечения этой формы инсомнии: лекарственная и поведенческая терапия.

Поведенческая терапия, подразумевающая развитие ассоциаций самостоятельного засыпания и навыков релаксации у ребенка, формирование ритуала засыпания, является методом выбора при детских поведенческих инсомниях [13]. Количество исследований, в которых оцениваются результаты этого метода, растет, а клинически значимая эффективность достигает 94% [1].

Самый известный и противоречивый метод поведенческой терапии – это метод оставления, который включает разные по степени участия родителей варианты.

Самый строгий вариант, предложенный M. Weissbluth, подразумевает, что после обычного ритуала укладывания (водные процедуры, уборка, переодевание, пожелание спокойной ночи) родитель оставляет ребенка в кроватке и уходит из комнаты, не реагируя на крики и зов. Авторы методики справедливо считают, что даже самый настойчивый ребенок не будет кричать всю ночь, а вскоре уснет самостоятельно. При ежедневном соблюдении этих правил ребенок научится засыпать самостоятельно уже к четвертой ночи. Несомненным минусом этой методики является чувство вины у родителей

NB

Правила гигиены сна детей

- ✓ Поддерживать постоянное время укладывания и утреннего подъема в течение недели, вне зависимости от праздников и выходных: позднее укладывание или подъем в выходные могут нарушить режим на несколько дней
- ✓ Строго ограничить любую активность в кровати (чтение, просмотр фильмов, прием пищи), кроме сна: это нарушает ассоциацию между постелью и сном
- ✓ Поддерживать комфортные условия в детской спальне/месте для сна: минимальный уровень освещенности, шума/«белый шум», умеренная температура воздуха, удобные матрас, подушка, постель, одежда для сна
- ✓ Процесс укладывания должен состоять из последовательных, ежедневно повторяющихся мероприятий: вечерний туалет, чтение на ночь
- ✓ Избегать возбуждающей активности (просмотр телевизора, видеоигры, общение со сверстниками, физическая активность) перед сном, а также при ночном пробуждении. Убрать видеоигры, телевизор, телефон, компьютер из комнаты ребенка
- ✓ Если ребенок спит днем, необходимо ограничить дневной сон во второй половине дня (после 16:00), а продолжительность дневного сна полутора-двумя часами
- ✓ Соблюдать режим питания: ребенок не должен ложиться спать ни голодным, ни переевшим. Перед укладыванием можно устроить легкий перекус
- ✓ Обеспечить достаточный уровень физической активности в течение дня
- ✓ Утром обеспечить достаточное освещение комнаты ребенка, чтобы стимулировать пробуждение
- ✓ Избегать употребления кофеина (кофе, чай, шоколад, кола) во второй половине дня
- ✓ Ведение дневника ночного и дневного сна, дневной активности позволяет выявить проблемы, которые мешают установить режим и достичь здорового сна



и труднопреодолимое желание нарушить правила и успокоить ребенка [14].

Более мягкий вариант методики погашения, метод «проверки и выдержки», предложен R. Ferber [15].

1. После вечернего ритуала родитель укладывает ребенка в кроватку и уходит из комнаты.

2. В течение 15 минут родитель находится вне комнаты, игнорируя возмущение ребенка.

3. Если через 15 минут ребенок не заснул, родитель подходит, проверяет, все ли в порядке, поправляет постель, снова укладывает ребенка и уходит.

4. Пункты 2 и 3 повторяются, пока ребенок не уснет. Каждый следующий период ожидания увеличивается на две-три минуты.

5. При ночном пробуждении ребенка родитель не подходит к нему 15 минут, чтобы дать ребенку возможность уснуть самостоятельно.

6. Если через 15 минут ребенок не заснул, родитель подходит, проверяет, все ли в порядке, поправляет постель, снова укладывает ребенка и уходит.

7. Пункты 5 и 6 повторяются, пока ребенок не уснет. Каждый следующий период ожидания увеличивается на две-три минуты.

8. На следующую ночь период ожидания равен максимальному достигнутому времени ожидания за предыдущую ночь.

9. За счет постепенного увеличения времени ожидания за несколько ночей период ожидания должен увеличиться до 30 минут. За счет проверок этот метод кажется родителям более приемлемым, однако сами проверки замедляют выработку привычки самостоятельного засыпания.

Зачастую родители, которым такой подход кажется слишком жестоким, после нескольких периодов ожидания все-таки представляют ребенку требуемую ассоциацию засыпания (возвращаются к выниманию его из кроватки, кормлению, укачиванию). Это значительно удлиняет

процесс выработки привычки самостоятельного засыпания, так как ребенок чувствует, что его требования могут увенчаться успехом. Исследования показывают, что эти методики, как и сильный длительный плач в раннем возрасте, не сказываются отрицательно на взаимоотношениях ребенка и родителей, сне, поведении и психических показателях ребенка в более старшем возрасте. При строгом и последовательном подходе методики погашения при детской поведенческой инсомнии с нарушением ассоциаций засыпания позволяют достигнуть эффекта уже на третью-четвертую ночь. Максимальная продолжительность лечения, которая наблюдается очень редко, составляет полторы недели.

Методы погашения достоверно увеличивают как период сна без пробуждений, так и период сна с пробуждениями, за которыми следует самостоятельное засыпание [16, 17]. Однако эти методы не должны применяться у детей в возрасте до шести месяцев. Накапливаются данные о том, что, улучшая количественные показатели, метод погашения при детской инсомнии не уменьшает выраженность детских криков и материнской депрессии – основных проблем, с которыми родители обращаются к врачу [18, 19]. Отсутствие облегчения состояния матери, страдающей депрессией, и улучшения сна у родителей можно объяснить тем, что эти состояния связаны не с продолжительностью сна ребенка, а с предрасположенностью к психофизиологической гиперактивации, толчком для развития которой послужил уход за новорожденным ребенком [20]. Существуют опасения, что обучение детей самостоятельному засыпанию в возрасте до шести месяцев может даже нанести вред, поскольку его влияние на процесс грудного вскармливания непредсказуемо, а ребенок в этом возрасте все еще нуждается в ночных кормлениях [21].

Недостаточно изучен эффект вызываемого методиками погашения разрушения физиологической гормональной и поведенческой синхронизации между матерью и ребенком, заключающейся в своевременном и адекватном ответе матери на потребность ребенка в еде или сне [22]. Вышеописанные недостатки методик погашения для детей до шести месяцев побуждают искать другие способы борьбы с детской инсомнией. В качестве вариантов можно рассматривать еще более «мягкий» вариант методики погашения – погашение в присутствии родителя и формирование ритуала сна. В первом случае родитель находится в комнате, где должен заснуть ребенок, но с каждой ночью он уделяет ребенку все меньше и меньше внимания.

1. Родитель укладывает ребенка в кроватку, а сам находится рядом, пока ребенок не заснет. Если размеры кровати позволяют, родитель может лежать рядом с ребенком.

2. В следующие ночи родитель продолжает находиться рядом с ребенком, но постепенно сокращает количество прикосновений и общения с ребенком, сидит рядом вместо того, чтобы лежать. При этом родитель намеренно занимается спокойными посторонними делами (например, чтением), а не ребенком.

3. Родитель укладывает ребенка в кроватку, а сам сидит на стуле в 5 метрах от нее, пока ребенок не заснет.

4. В следующие ночи стул следует постепенно отодвигать на все большее расстояние от кроватки.

5. На следующем этапе можно попробовать выходить из комнаты на несколько секунд, возвращаясь до того, как ребенок начнет плакать.

6. При ночных пробуждениях родитель повторяет действия при укладывании на этом этапе. Каждый этап можно удлинять на несколько дней, чтобы избежать резкой негативной реакции со стороны ребенка [23].



Формирование ритуала укладывания эффективно при нарушениях сна у детей любого возраста. Чем раньше формируется ритуал укладывания, тем меньше вероятность возникновения проблем со сном у детей раннего возраста: они быстрее засыпают и спят дольше [24].

Ритуал должен быть предсказуемым, регулярным, позитивным, расслабляющим и совпадать со временем, когда ребенок сонлив. Он может включать в себя три-четыре этапа общей продолжительностью 20–45 минут: уборка игрушек и пожелание им спокойной ночи, вечерний туалет, переодевание в пижаму, чтение сказки на ночь, колыбельная. Последняя часть ритуала укладывания проводится уже в постели.

Если ребенок отказывается ложиться спать в установленное время, необходимо придерживаться следующей последовательности действий.

1. Перенести ритуал и укладывание на то время, которое устраивает ребенка. Для маленьких детей, которые не могут определить время укладывания, нужно ориентироваться по признакам сонливости: потеря интереса к окружающим людям и предметам, жесты «рука к лицу», зевание, покраснение век.

2. В течение нескольких ночей, когда ребенок будет ложиться в установленное время, у него появится иллюзия контроля над ситуацией, а также сформируется более прочная ассоциативная связь между ритуалом укладывания и сонливостью.

3. После этого ритуал и укладывание можно будет постепенно смещать на 15–20 минут раньше и за несколько дней без сопротивления со стороны ребенка достигнуть требуемого времени укладывания [25].

Сформированная ассоциация между ритуалом и засыпанием позволяет предупредить нарушение установок времени засыпания в дальнейшем.

После достижения возраста 12 месяцев, когда снижается риск

синдрома внезапной младенческой смерти, при укладывании можно использовать предметные посредники – мягкую игрушку, собственную подушку ребенка, вещь, принадлежащую маме и имеющую ее запах. Это создает ощущение стабильности и помогает сохранить режим укладывания, даже если ребенок вынужден засыпать в незнакомом месте.

Поведенческая терапия детской инсомнии по типу нарушения установок засыпания

После возраста 18 месяцев ребенок уже может выбирать из кровати и активно отказываться от определяемых родителями установок сна (укладывание в определенное время, сон только в своей кровати). Подростший ребенок стремится проявить собственную инициативу и независимость, вместе с тем он становится чувствительнее к запретам и наказаниям. Интеллектуальное и речевое развитие создают благоприятную почву для воображения, что может привести к страху перед укладыванием, который отмечается более чем у 70% детей до шести лет. Страхи усложняют процесс укладывания, затрудняют засыпание и могут привести к ночным кошмарам [26].

Неправильная установка места засыпания заключается в отказе ребенка спать в своей кровати/комнате. Ребенок будет настаивать на том, чтобы засыпать в постели с родителями или в общей комнате, при просмотре телевизора.

Детям может казаться, что самое интересное происходит после того, как они засыпают. Для того чтобы разуверить их, родителям не стоит вести активную деятельность после укладывания, необходимо включить в комнатах приглушенный свет, избегать громких звуков, разговоров и создать видимость подготовки ко сну.

При этих проблемах также используется методика постепенного погашения, которая заключается в следующем.

1. После вечернего ритуала родитель укладывает ребенка в кровать, прощается с ним.

2. Если ребенок пытается оттянуть момент засыпания и просит родителя рассказать еще сказку (поговорить, посидеть), родитель под предлогом «неотложных дел» уходит, но обещает вернуться через пять минут.

3. Через семь – десять минут родитель ненадолго возвращается, чтобы проверить ребенка, но опять уходит под тем же предлогом и обещает, что вернется через десять минут.

Эта тактика также создает для ребенка иллюзию контроля над ситуацией, кроме того, лежа в постели в темноте, он не может адекватно оценивать прошедшее время. Если ребенок привык спать в постели родителей, но они в определенный момент делают выбор в пользу раздельного сна, переход малыша к самостоятельному сну должен быть постепенным и последовательным.

Для ребенка, который может выбраться из кровати и дойти до спальни родителей, в первые ночи следует положить отдельный матрас рядом с родительской кроватью. Затем матрас переносят в отдельную комнату в кровать ребенка, но разрешают ему приходить в спальню родителей через одну-две ночи, постепенно увеличивая количество ночей самостоятельного сна. В дальнейшем можно разрешить ребенку приходить в спальню родителей при определенных условиях: после звонка будильника или утром в выходной день. При этом следует установить положительную ассоциацию со своим спальным местом. Для этого можно привлечь ребенка к выбору постельного белья, пижамы, занавесок в спальню и других элементов обстановки, использовать сюжетно-ролевые игры и сказки.

При страхе перед укладыванием можно применять релаксационные методики: мышечную релаксацию, глубокое дыхание, управляемую работу воображения по разрушению своих страхов под контролем психолога [27].



Необходимо положительно закреплять результаты, например, наклеивать стикеры в календаре или дневнике за каждое самостоятельное и своевременное засыпание, ночь без пробуждений, практиковать систему вознаграждений, избегать наказаний за неудачные попытки [28]. Основой любого метода поведенческой терапии являются четкое следование установленным правилам и последовательный переход от одного этапа к другому. Нарушение этих правил приведет к тому, что время лечения увеличится или методика окажется неэффективной [29].

Лекарственная терапия поведенческих инсомний

Второй вариант лечения детской поведенческой инсомнии – терапия лекарственными препаратами. При этом сразу же необходимо отметить ограниченное количество средств такого рода, разрешенных для использования у детей.

В США опрос семей, в которых у детей имелись нарушения сна, показал, что в 80% случаев им все же назначали лекарства [30]. При этом одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) средств для лечения инсомнии у детей не существует. Исследования показывают, что, несмотря на быстрый положительный эффект фармакотерапии, после окончания

лечения он быстро исчезает, так как основная причина поведенческой бессонницы не корректируется [31].

Методами доказательной медицины для лекарственного лечения инсомний раннего возраста показана эффективность лишь тримепразина (алимемазин) и нипразина (фенотиазиновые антигистаминные), первый из которых в России разрешен для назначения детям с возраста семи лет. Однако во врачебной практике чаще всего используют средства, обладающие седативным эффектом как одним из побочных. Например, ноотропные средства седативного спектра: препараты аминокислоты (Фенибут), сборы седативных трав (валериана, пустырник, пион), успокаивающие чаи (с фенхелем, ромашкой). Снотворным действием также обладают такие препараты, разрешенные к применению у детей, как дифенилгидрамин, гидроксизин, диазепам.

Гомеопатические препараты с седативными свойствами привлекают родителей и врачей в связи с их безопасностью. В качестве примера такого средства для детей с нарушениями сна можно привести немецкий препарат Дормикинд. В состав препарата входит набор активных растительных ингредиентов, доказавших свою эффективность при нарушениях сна: башмачок настоящий (уменьшает возбудимость при ночных пробуждениях

из сна), магния карбонат (уменьшает раздражительность, возникающую у детей к вечеру), цинка валерианат (при бессоннице от сильного возбуждения) – показания цитируются по Словарю практической медицины *Materia Medica* (2001) [32].

Дормикинд был разработан специально для детей. Препарат обладает высоким уровнем безопасности, что позволяет использовать его с первых дней жизни, в том числе у грудных детей. Детям до шести лет препарат назначается в дозе одна таблетка четыре раза в день. Таблетки рассасываются во рту или разводятся в небольшом (5 мл – одна чайная ложка) количестве жидкости [33].

Заключение

Как врачам, так и родителям стоит обратить внимание на возможность использования седативных средств не только при нарушениях сна, ассоциированных с какими-либо острыми состояниями (соматическим неблагополучием, изменением окружающих условий), но и в период применения поведенческих методик лечения детской инсомнии, особенно таких радикальных, как метод погашения, метод проверки и выдержки. Легкий снотворный эффект позволит ребенку и его семье быстрее и проще перейти к новым установкам и ассоциациям или закрепить эффект при формировании ритуала укладывания. *

Литература

1. Mindell J.A., Kuhn B., Lewin D.S. et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children // *Sleep*. 2006. Vol. 29. № 10. P. 1263–1276.
2. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. 3rd ed. USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Frank M.G., Benington J.H. The role of sleep in memory consolidation and brain plasticity: dream or reality? // *Neuroscientist*. 2006. Vol. 12. № 6. P. 477–488.
4. Principles and practice of pediatric sleep medicine / ed. by S.H. Sheldon, R. Ferber, M.H. Kryger. USA: Elsevier Saunders, 2014.
5. Horne J.A. Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder // *Br. J. Psychiatry*. 1993. Vol. 162. P. 413–419.
6. Fallone G., Owens J.A., Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6. № 4. P. 287–306.
7. Sadeh A., Gruber R., Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children // *Child Dev.* 2002. Vol. 73. № 2. P. 405–417.
8. Wolfson A.R., Carskadon M.A. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents // *Child Dev.* 1998. Vol. 69. № 4. P. 875–887.
9. Kahn A., Van de Merckt C., Rebuffat E. et al. Sleep problems in healthy preadolescents // *Pediatrics*. 1989. Vol. 84. № 3. P. 542–546.



10. Van Cauter E., Copinschi G. Interrelations between growth hormone and sleep // Growth Horm IGF Res. 2000. Vol. 10. Suppl. B. P. S57–S62.
11. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment // Pediatrics. 2011. Vol. 128. № 5. P. 1030–1039.
12. Campos R.G. Rocking and pacifiers: two comforting interventions for heelstick pain // Res. Nurs. Health. 1994. Vol. 17. № 5. P. 321–331.
13. Vriend J., Corkum P. Clinical management of behavioral insomnia of childhood // Psychol. Res. Behav. Manag. 2011. Vol. 4. P. 69–79.
14. Weissbluth M. Healthy sleep habits, happy child. USA: Ballantine Books, 2005.
15. Ferber R. Solve your child's sleep problems. USA: Prentice Hall & IBD, 2006.
16. Galland B.C., Taylor B.J., Elder D.E., Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies // Sleep Med. Rev. 2012. Vol. 16. № 3. P. 213–222.
17. Henderson J.M., France K.G., Owens J.L., Blampied N.M. Sleeping through the night: the consolidation of self-regulated sleep across the first year of life // Pediatrics. 2010. Vol. 126. № 5. P. e1081–e1087.
18. St James-Roberts I., Sleep J., Morris S. et al. Use of a behavioral programme in the first 3 months to prevent infant crying and sleep problems // J. Paediatr. Child Health. 2001. Vol. 37. № 3. P. 289–297.
19. Symon B.G., Marley J.E., Martin J.A. et al. Effect of a consultation teaching behaviour modification on sleep performance in infants // Med. J. Aust. 2005. Vol. 182. № 5. P. 215–218.
20. Douglas P.S., Hill P.S. Behavioral sleep interventions in the first six months of life do not improve outcomes for mothers or infants: a systematic review // J. Dev. Behav. Pediatr. 2013. Vol. 34. № 7. P. 497–507.
21. Douglas P.S., Hill P.S., Brodribb W. The unsettled baby: how complexity science helps // Arch. Dis. Child. 2011. Vol. 96. № 9. P. 793–797.
22. Middlemiss W., Granger D.A., Goldberg W.A., Nathans L. Asynchrony of mother-infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity following extinction of infant crying responses induced during the transition to sleep // Early Hum. Dev. 2012. Vol. 88. № 4. P. 227–223.
23. Skuladottir A., Thome M. Changes in infant sleep problems after a family-centered intervention // Pediatr. Nurs. 2003. Vol. 29. № 5. P. 375–378.
24. Mindell J.A., Li A.M., Sadeh A. et al. Bedtime routines for young children: a dose-dependent association with sleep outcomes // Sleep. 2015. Vol. 38. № 5. P. 717–722.
25. Adams L.A., Rickert V.I. Reducing bedtime tantrums: Comparison between positive bedtime routines and graduated extinction // Pediatrics. 1989. Vol. 84. № 5. P. 756–761.
26. Muris P., Merckelbach H., Ollendick T.H. et al. Children's nighttime fears: parent-child ratings of frequency, content, origins, coping behaviors and severity // Behav. Res. Ther. 2001. Vol. 39. № 1. P. 13–28.
27. Muris P., Verweij C., Meesters C. The 'Anti-monster Letter' as a simple therapeutic tool for reducing night-time fears in young children // Behav. Change. 2003. Vol. 20. № 4. P. 200–207.
28. Корабельникова Е.А. Детский сон. Зеркало развития ребенка. М.: Владос-Пресс, 2009.
29. Сомнология и медицина сна / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013.
30. Stojanovski S.D., Rasu R.S., Balkrishnan R., Nahata M.C. Trends in medication prescribing for pediatric sleep difficulties in US outpatient settings // Sleep. 2007. Vol. 30. № 8. P. 1013–1017.
31. Ramchandani P., Wiggs L., Webb V., Stores G. A systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children // BMJ. 2000. Vol. 320. № 7229. P. 209–213.
32. Кларк Д.Г. Словарь Практической Materia Medica в 6 томах. М.: Гомеопатическая медицина, 2001.
33. Дормикинд (Dormikind): описание лекарственного препарата, основано на официально утвержденной инструкции по применению препарата // www.vidal.ru/drugs/dormikind__35262 (дата обращения 16.05.2016).

How to Treat Insomnia of Early Childhood

P.V. Pchelina, M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Behavioral insomnia of childhood is the most common sleep disorder in children significantly affecting parents' quality of life. Behavioral therapy and sleep hygiene are the treatment of choice for the behavioral insomnia of childhood. Extinction method, graduated extinction method and bedtime routine were shown to be effective for sleep-onset association insomnia. Faded bedtime and positive association were helpful for limit-setting insomnia. Medication choice for childhood behavioral insomnia is limited and pharmacotherapy effect is short-term since it does not remove the cause of sleep disturbance. Pharmacotherapy however could be useful within the course of behavioral training to help baby and their family adapt themselves to new settings and associations of sleep.

Key words: *sleep, insomnia, behavioral insomnia of childhood, behavioral therapy, bedtime routine*

ДОРМИКИНД
Dormikind®

**Сказочный сон
и ночью, и днем!**



Коррекция нарушений сна у детей с рождения

www.dormikind.ru

Реклама



**DEUTSCHE
HOMÖOPATHIE-
UNION**

Официальный представитель в России: ООО «Альпен Фарма»
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.6
Тел./факс: +7 (495) 609-65-72, www.alpenpharma.com, info.russia@alpenpharma.com





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

О возможности применения снотворных препаратов в течение длительного времени

М.Г. Полуэктов

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

В консенсусе по лечению хронической инсомнии Национального института здравоохранения США (2005) обозначена возможность назначения некоторых агонистов бензодиазепиновых рецепторов на срок, более длительный, чем было рекомендовано ранее. Это обусловлено накоплением данных об эффективности и безопасности длительного использования современных небензодиазепиновых снотворных, таких как эзопиклон и рамелтеон (не зарегистрированы в России). Кроме того, в настоящее время хроническая инсомния предполагает долгосрочное или пожизненное лечение, в том числе нелекарственные и фармакологические подходы к профилактике рецидива. Это может привести к расширению временных рамок для назначения снотворных при хронической инсомнии.

Ключевые слова: инсомния, снотворные препараты, длительная терапия

В инструкциях ко многим психотропным средствам часто встречается загадочная рекомендация об употреблении препарата не дольше трех-четырех недель. Сталкиваясь с такой формулировкой, врач не удивляется, поскольку знает из курса фармакологии о проблемах привыкания и лекарственной зависимости. В качестве примера препаратов, для которых характерны эти феномены, обычно приводятся барбитураты и бензодиазепины. Остается непонятным, на чем основана рекомендуемая длительность приема. Врач может предположить, что

были исследования, специально посвященные этой теме. Так ли это?

Прежде всего следует определиться с используемым понятием аппаратом. Основные определения для феноменов, связанных с длительным употреблением психотропных препаратов, приводятся в табл. 1 и обсуждаются далее.

Существует ли проблема злоупотребления психотропными препаратами? Да, существует. В 2014 г. в США было зарегистрировано 21,5 млн людей, злоупотребляющих психоактивными веществами, из них 17 млн – ал-

коголем, 1,9 млн – транквилизаторами и 0,7 млн – седативными средствами [1]. Для снотворных средств такое злоупотребление подразумевает хотя бы однократное их использование без предписания врача. Среди больных хронической инсомнией 22% принимают алкоголь в качестве снотворного [2]. По данным российского сплошного популяционного исследования, вовлекшего более 1500 человек, эпизодические или частые нарушения сна отмечались у 20% населения, при этом распространенность употребления снотворных препаратов была сопоставимой – 18,7% [3].

Большинство нежелательных побочных эффектов психотропных препаратов обусловлено их длительным приемом. В отношении того, что следует подразумевать под словом «длительный», в медицинской литературе нет единой точки зрения. Всемирная организация здравоохранения в 1996 г. рекомендовала считать длительным применение препарата по меньшей мере на протяжении шести месяцев в году [4]. Подобного же мнения придерживаются и авторы более поздних обзоров на эту тему [5].

Согласно пятой версии классификации психических рас-



стройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V), зависимость от приема лекарственных препаратов или алкоголя считается их употребление, несмотря на развивающиеся негативные последствия [6]. Компульсивное и повторное использование препарата может вызывать развитие привыкания и синдром отмены после прекращения его приема или уменьшения дозы. Полные критерии этого состояния приводятся в табл. 2.

В понятие зависимости как частный случай входит и понятие привыкания (толерантности) – снижение эффективности принимаемого препарата и необходимость повышения его дозы для достижения того же эффекта.

При обсуждении феноменов зависимости также используются понятия зависимости физической и психологической. Физическая зависимость развивается при возникновении структурных изменений в организме человека на фоне применения препарата. Чаще всего это реализуется на рецепторном уровне, когда отмечается феномен десенситизации рецепторов, сопровождающийся снижением их числа на фоне избыточной стимуляции. Для физической зависимости помимо острого синдрома отмены характерно также развитие подострого синдрома отмены, сопровождающегося волнообразным течением с усилением и уменьшением симптомов, иногда в течение нескольких лет. Психологическая зависимость подразумевает развитие эмоционально-мотиваци-

онных нарушений в структуре синдрома отмены. Например, ощущение неудовлетворенности, неуверенности, снижение способности получать удовольствие (ангедонии) или повышение общего уровня тревоги. При психологической зависимости препарат принимается не для получения удовольствия, а для того чтобы избежать неприятных ощущений при его отмене. Нарушения сна, наряду с хронической болью и психическими заболеваниями, являются одним из ведущих состояний, сопровождающихся развитием лекарственной зависимости. Обычно это обсуждается на примере снотворных производных бензодиазепа, за полвека применения которых был накоплен большой клинический опыт.

Принятые внутрь бензодиазепины быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, и пик их концентрации в крови наблюдается примерно через час. Эти препараты хорошо связываются с белками и в течение семи – десяти часов распределяются по всему организму, метаболизируются в печени и полностью выводятся из организма в течение двух – шести дней. Бензодиазепины оказывают тормозящее влияние на центральную нервную систему (особенно на лимбическую систему мозга), усиливая тормозящий эффект гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении специфических рецепторов (ГАМК_A-рецепторный комплекс) [7].

Толерантность к бензодиазепинам развивается при участии нескольких механизмов, что де-

лает этот феномен клинически неоднородным:

1) изменение конфигурации ГАМК_A-рецептора, в частности разъединение бензодиазепин-связывающей и ГАМК-связывающей субъединиц, что приводит к блокированию связи рецептора с ГАМК;

2) снижение транскрипции генов, ответственных за синтез бензодиазепин-чувствительных субъединиц ГАМК_A-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи;

3) повышение чувствительности глутаматергических рецепторов как реакция на активацию рецепторов ГАМК;

4) изменение баланса других нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, ацетилхолина) и нейростероидов, которые оказывают модулирующее воздействие на рецепторы ГАМК, в связи с неспецифическим воздействием бензодиазепинов на другие клетки [7].

Изучались генетические предпосылки к развитию толерантности к снотворным препаратам. Наличие врожденной предрасположенности подтверждается как клиническими наблюдениями, так и генетическими исследованиями. В эксперименте на мышах был идентифицирован ген, отвечающий за синтез ассоциированного с мозгоспецифическим ингибитором ангиогенеза 1 белка 3 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 3 – BA1AP3). Этот ген экспрессируется клетками отделов мозга мышей, вовлеченными в реакцию страха (миндалины, гипоталамуса, периакведуктального серого

Таблица 1. Феномены, связанные с длительным приемом некоторых психотропных средств

1.	Длительный прием – прием препарата более шести месяцев в течение одного года
2.	Зависимость (толерантность) – наличие сильного желания или потребности в употреблении вещества, трудность контролировать его прием, формирование привыкания и синдрома отмены
3.	Привыкание – снижение эффекта препарата или необходимость увеличения его дозы для достижения того же эффекта
4.	Синдром отмены – состояние, возникающее при отмене препарата или снижении его дозы при предшествовавшем регулярном приеме
5.	Рикошетная инсомния – возвращение симптомов инсомнии к прежнему уровню при прекращении приема снотворного препарата



вещества) и поведенческие реакции, соответствующие реакциям тревоги у человека [8]. Белок ВА1АР3 участвует в синтезе мембран синаптических везикул, содержащих глутамат и ГАМК. Мутации генов, участвующих в синтезе субъединиц ГАМК-рецепторов, – Н101R (альфа-1-и альфа-2-субъединицы), Н126R (альфа-3), Н105R (альфа-5) снижают чувствительность рецепторов к бензодиазепинам при сохранной чувствительности к ГАМК. Лекарственная толерантность развивается в разные сроки по отношению к различным эффектам бензодиазепинов: в первую очередь к седативному, миорелаксирующему, а затем и анксиолитическому. Привыкание к бензодиазепинам характеризуется нарушениями циркадианного ритма цикла «сон – бодрствование» с ночными пробуждениями и невозможностью заснуть без приема очередной дозы препарата.

Резкое прекращение употребления снотворных, принимавшихся длительное время, вызывает синдром отмены (абстиненцию) продолжительностью от нескольких дней до двух-трех недель, а в отдельных случаях до трех – шести месяцев. Синдром отмены представляет собой группу психических и соматоневрологических симптомов, не наблюдавшихся ранее. Первые включают раздражительность, дисфорию, напряженность, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, агитацию или, наоборот, вялость, повышенную утомляемость, деперсонализацию и выраженные расстройства сна, нередко с кошмарными сновидениями, обусловленными рикошетным увеличением представленности быстрого сна. Соматоневрологические расстройства включают вегетативные нарушения: гипергидроз, тахикардию, гипотензию,

гипопноэ, иногда гипертермию. Возможны анорексия, тошнота, рвота. Неврологические симптомы представлены головокружением, головной болью, мелко-размашистым тремором пальцев рук, фибрилляцией языка, нарушением координации движений, зрения, затруднением речи. Изменения ритма сердца и артериального давления в свою очередь могут спровоцировать ишемию миокарда или аритмию, поэтому при первых признаках синдрома отмены врач должен быть готов к проведению мероприятий по поддержке кровообращения и дыхания. При отмене бензодиазепиновых снотворных также описано развитие феномена рикошетной инсомнии – ухудшение как субъективных, так и объективных (увеличение доли быстрого сна) характеристик сна в последующие после отмены одну-две ночи. Далее показатели сна либо возвращаются к тому уровню,

Таблица 2. Критерии зависимости от приема лекарственных средств, согласно классификации DSM-V

1.	Вещество часто принимается в больших количествах или в течение более длительного времени, чем предполагалось
2.	Отмечается постоянное желание или безуспешные попытки сократить или контролировать употребление вещества
3.	Значительно увеличивается количество времени, которое тратится на поиск, употребление вещества и преодоление последствий интоксикации
4.	Присутствует неодолимое влечение к употреблению вещества
5.	Повторное употребление вещества приводит к утрате способности выполнять основные обязанности на работе, по месту учебы и в семье (прогулы, ухудшение качества работы и снижение успеваемости)
6.	Использование вещества продолжается, несмотря на постоянные или периодически возникающие социальные или межличностные проблемы, вызванные или усугубляемые эффектами употребляемой субстанции (семейные конфликты, ссоры с окружающими и пр.)
7.	Вследствие употребления вещества прекращаются или заметно сокращаются важные проявления социальной, профессиональной и досуговой активности
8.	Имеют место эпизоды повторного использования вещества в ситуациях, связанных с физической опасностью (например, при управлении автомобилем, отдыхе на воде и т.п.)
9.	Употребление вещества продолжается, несмотря на знание о постоянных или периодических проблемах с физическим или психическим здоровьем, вызываемых или усугубляемых его приемом
10.	Имеются признаки толерантности, определяемые любым из следующих феноменов: <ul style="list-style-type: none"> ■ необходимость заметного увеличения количества вещества для достижения интоксикации или желаемого эффекта; ■ заметное снижение эффекта при продолжении использования того же количества вещества (не относится к случаям приема лекарств под врачебным наблюдением)
11.	Возникает синдром отмены, проявляющийся одним из следующих феноменов: <ul style="list-style-type: none"> ■ появление физических симптомов при снижении дозы или отмене вещества; ■ употребление вещества для облегчения или избегания симптомов отмены (не относится к случаям приема лекарств под врачебным наблюдением)



который был достигнут на фоне приема препарата, либо несколько ухудшатся, как правило не опускаясь ниже уровня, который был до лечения. В отличие от синдрома отмены, при рикошетной инсомнии новые симптомы не появляются.

В метаанализе исследований эффективности бензодиазепиновых снотворных показано, что применение этих препаратов по данным полисомнографии сопровождается уменьшением времени засыпания в среднем на 4,4 минуты (95% ДИ 0,7–9,2) и увеличением общего времени сна на 61,8 минуты (37,4–86,2) [9]. Субъективные отчеты пациентов оказались более оптимистичными: время засыпания снизилось на 14,3 минуты (10,6–18,0).

Метаанализы длительного применения бензодиазепиновых снотворных в отношении симптомов зависимости и привыкания отсутствуют. В некоторых статьях упоминается лишь исследование с двухмесячным применением темазепама при инсомнии, которое не сопровождалось развитием привыкания и зависимости [10]. Отдельные эксперты оценили частоту развития зависимости при приеме бензодиазепинов в качестве снотворных в 20% [11]. К небензодиазепиновым лигандам ГАМК_A-рецепторного комплекса относятся препараты, не имеющие в своей структуре бензодиазепинового элемента (комбинации бензолного и диазепинового колец), но проявляющие средство к местам прикрепления бензодиазепинов. Это так называемые Z-препараты: зопиклон (циклопирролоновое производное), золпидем (имидазопиридин), залеплон (пиразолопиридин). Действие этих субстанций имеет такую особенность, как максимальная аффинность к альфа-1-субъединице этого рецепторного комплекса, отвечающей за снотворное действие, с минимальным средством к зонам связывания, отвечающим за другие нежелательные эффекты бензодиазепинов.

По сравнению с большинством доступных бензодиазепиновых снотворных Z-препараты имеют достаточно короткий период полужизни (от минимального одного часа у залеплона до максимальных пяти часов у зопиклона). Z-препараты вызывают меньше дневных побочных эффектов, чем бензодиазепины, поэтому они более предпочтительны при жалобах на ночной сон. Тем не менее имеются сообщения о развитии таких побочных эффектов, как галлюцинации и психозы, сложные поведенческие реакции на фоне приема этих препаратов, особенно золпидема. Z-препараты не задействуют те механизмы развития привыкания, которые характерны для менее селективных бензодиазепинов [7]. S. Ancoli-Israel и соавт. (2005) отмечали достоверное улучшение времени засыпания, увеличение продолжительности сна и числа ночных пробуждений на фоне применения залеплона в течение одного года у пожилых пациентов с инсомнией. При этом развитие эффектов привыкания и зависимости не наблюдалось, отчетливый эффект рикошетной инсомнии определялся в течение двух – пяти дней после отмены препарата [12]. Имеют место единичные сообщения о развитии привыкания и к высокоселективным снотворным [13].

Самый современный из Z-препаратов эсзопиклон (стереоизомер зопиклона) и форма золпидема с замедленным высвобождением (не зарегистрированы в России) рекомендованы для длительного применения при лечении инсомнии. В длившемся шесть месяцев исследовании J. Walsh и соавт. (2007) эсзопиклон продемонстрировал положительный эффект по шкале индекса тяжести инсомнии (средний балл менее 7 регистрировался у 50% пациентов против 19% в группе плацебо) [14]. При этом эффекты привыкания и зависимости на фоне приема препарата не регистрировались. Подобные результаты получены в группе пожилых больных ин-

Нарушения сна, наряду с хронической болью и психическими заболеваниями, являются одним из ведущих состояний, сопровождающихся развитием лекарственной зависимости. Обычно это обсуждается на примере снотворных производных бензодиазепина, за полвека применения которых был накоплен большой клинический опыт

сомнией, получавших лечение эсзопиклоном в течение трех месяцев. На фоне приема препарата улучшались субъективные показатели времени засыпания, общего времени сна и бодрствования в период сна. При этом не отмечалось развития эффектов привыкания, зависимости и рикошетной инсомнии [15].

В восьмимесячном плацебо-контролируемом исследовании T. Roth и соавт. (2013) изучали эффективность золпидема с замедленным высвобождением при хронической инсомнии. На фоне приема препарата наблюдалось преимущество по числу пациентов со «значительным или заметным улучшением» (85% против 48% в группе плацебо) и отсутствие развития эффектов привыкания и зависимости [16]. Подобные результаты были получены при шестимесячном применении этой формы золпидема по схеме «по потребности» в исследовании A. Krystal и соавт. (2008) [17].

Следующее поколение снотворных препаратов представлено агонистами мелатониновых рецепторов. Гормон шишковидной железы мелатонин обладает легким снотворным и значительно более выраженным хронобиотическим (регулирующим циркадианные ритмы) действием. Показано, что гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней



продукции. Метаанализы, размещенные в Кохрейновской базе данных, подтверждают положительный эффект препаратов мелатонина в отношении засыпания, продолжительности и качества ночного сна [18].

Агонист мелатониновых рецепторов первого и второго типа рамелтеон (не зарегистрирован в России) имеет период полувыведения от одного до 2,5 часов. В исследованиях длительностью до пяти недель не было обнаружено развития эффектов толерантности и зависимости на фоне приема этого препарата [19]. Подчеркивается, что прием агонистов мелатониновых рецепторов не сопровождается «положительным подкреплением» (reinforcing effect), а потому не вызывает психологической зависимости. Препарат отличается доказанный эффект лишь в отношении сокращения времени засыпания, на другие характеристики сна он не влияет. В открытом исследовании G. Richardson и соавт. (2009) применяли рамелтеон для лечения хронической инсомнии в течение одного года, при этом проявлений синдрома отмены и привыкания к препарату не регистрировалось [20].

Новой мишенью действия снотворных препаратов является орексиновая активирующая система мозга, отвечающая еще и за чередование фаз медленного и быстрого сна [21]. В 2014 г. в США для применения при инсомнии был одобрен препарат, блокирующий оба типа орексиновых рецепторов, – суворексант (в России не зарегистрирован). Он продемонстрировал положительный эффект в отношении пре- и интрасомнических нарушений и ранних пробуждений. Суворексант не подавляет дыхательный центр, что обуславливает его безопасность для пациентов с тяжелым обструктивным апноэ сна и легочной патологией [22]. В плацебоконтролируемом исследовании, которое проводилось в тече-

ние одного года, применение препарата не сопровождалось развитием привыкания. После отмены суворексанта не наблюдалось развития негативных побочных эффектов (синдрома отмены) и рикошетной инсомнии [23]. В настоящее время суворексант – это единственный препарат, в отношении которого имеются систематизированные рандомизированные данные о состоянии пациентов после годового применения в качестве снотворного.

Отдельно следует упомянуть другой препарат, повсеместно используемый в качестве снотворного, – блокатор гистаминергической мозговой активирующей системы. Доксиламин является селективным антагонистом возбуждающих H_1 -рецепторов, в значительной степени присутствующих в головном мозге. По результатам открытых клинических исследований без плацебоконтроля, доксиламин положительно влиял на субъективные и объективные показатели сна при инсомнии. Среди них – уменьшение времени засыпания и числа пробуждений ночью, общей продолжительности сна, улучшение качества ночного сна и утреннего пробуждения, увеличение продолжительности быстрого сна [24]. В единственном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании 1985 г. был продемонстрирован положительный эффект препарата в отношении субъективных показателей качества сна [25]. Клиническое применение доксиламина ограничивают его М-холинолитические свойства, что не позволяет рекомендовать его лицам с глаукомой и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

A. Roussin и соавт. (2013) в метаанализе отмечают, что формирование зависимости и синдрома отмены при длительном применении препарата отсутствовало. Критериям зависимости отвечали только 1,3% принимавших

доксиламин пациентов. Авторы, однако, фиксировали развитие феномена рикошетной инсомнии при попытках отмены препарата [26].

Итак, еще в 2005 г. эксперты из Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health) в консенсусе по лечению хронической инсомнии обозначили возможность назначения некоторых агонистов бензодиазепиновых рецепторов на срок, более длительный, чем было рекомендовано ранее [27]. Сначала это касалось только нового препарата эзопиклон. В числе прочего были отмечены низкий потенциал развития привыкания при краткосрочном применении агонистов бензодиазепиновых рецепторов и отсутствие информации о последствиях их длительного применения.

Этот консенсус послужил базой для разработки клинических рекомендаций по лечению хронической инсомнии, которые были опубликованы в 2008 г. в Journal of Clinical Sleep Medicine [28]. В этих рекомендациях обозначена возможность назначения лечения снотворными препаратами на длительный срок при наличии тяжелой или рефрактерной к лечению инсомнии или хронического коморбидного заболевания. Описывалось применение снотворных в следующих режимах: на постоянной основе (ежедневно), по прерывистой схеме (например, три раза в неделю) или «по потребности» (уровень рекомендаций «консенсус», то есть уровень С по стандартной шкале рекомендаций). Препаратами выбора были названы агонисты бензодиазепиновых рецепторов и рамелтеон. При этом продолжительность применения снотворных препаратов была ограничена двумя – четырьмя неделями. Отдельным категориям сложных пациентов (более конкретно обозначить эту категорию пациентов авторы не смогли) было разрешено



назначать снотворные препараты на более длительный срок в зависимости от клинического опыта врача и совокупного мнения экспертов, поскольку данных о возможности длительного применения снотворных препаратов недостаточно. При этом отмечалась необходимость повторных визитов пациентов не реже чем раз в шесть месяцев для оценки эффективности, регистрации нежелательных явлений, привыкания или злоупотребления. Было также рекомендовано периодически пробовать уменьшать дозу препарата. Отмена снотворных для снижения риска возникновения рикошетной инсомнии, согласно рекомендациям, должна проводиться путем постепенного уменьшения дозы препарата и частоты его приема.

Более поздние рекомендации Британской ассоциации психофармакологов 2010 г. по лечению инсомнии содержат интересный комментарий, касающийся длительности назначения снотворных препаратов при инсомнии [29]. Анализируя рекомендации Национального института здоровья США 1983 г., эксперты пишут: «Такая точка зрения основана не на данных исследований, продемонстрировавших изменение соотношения „риск – польза“ в нежелательную сторону после двух-трех недель лечения, а, похоже, только на том,

что не было проведено соответствующих плацебоконтролируемых исследований применения снотворных препаратов на срок более чем несколько недель. Несмотря на то что в рекомендациях по применению снотворных препаратов указан срок две – четыре недели, миллионы пациентов по всему миру продолжают принимать препараты на постоянной основе». Далее приводятся данные исследований, согласно которым через два года после успешной отмены снотворных препаратов 40% больных начинают их принимать вновь. Это свидетельствует о хронической ремиттирующей природе инсомнии и возможности использования такого же подхода, как при лечении депрессии [30]. Таким образом, в рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов обосновывается возможность проведения длительной терапии снотворными препаратами с уровнем доказательности А. Эти клинические рекомендации также отличает очень низкий уровень (D) основания применения антигистаминных препаратов для лечения инсомнии у лиц старше 55 лет, нуждающихся в фармакотерапии, с мелатонина пролонгированного высвобождения [29].

Итак, не существует никаких научно обоснованных доказательств того, что длительность

Хроническая инсомния рассматривается как длительно текущее заболевание с высоким риском рецидивов, что позволяет международным экспертам рекомендовать прием снотворных препаратов длительными курсами. Это касается модифицированных Z-препаратов, агонистов мелатониновых и антагонистов орексиновых рецепторов

приема снотворных препаратов должна быть ограничена сроком две – четыре недели, как это обычно обозначается в инструкциях по применению. Данные об отсутствии развития феноменов привыкания и зависимости при длительном приеме снотворных также достаточно скудные. Тем не менее хроническая инсомния в настоящее время рассматривается как длительно текущее заболевание с высоким риском рецидивов, что позволяет международным экспертам рекомендовать прием снотворных препаратов длительными курсами. В первую очередь это касается лекарственных средств последних поколений: модифицированных Z-препаратов, агонистов мелатониновых и антагонистов орексиновых рецепторов. *

Литература

1. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health / Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2015 // www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf.
2. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorder: a longitudinal epidemiological study of young adults // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 39. № 6. P. 411–418.
3. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 6. С. 64–67.
4. Rational use of benzodiazepines. WHO Programme on substance abuse World Health Organization, 1996 // apps.who.int/iris/bitstream/10665/65947/1/WHO_PSA_96.11.pdf.
5. Kurko T.A., Saastamoinen L.K., Tahkapa S. et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns: a systematic review of register-based studies // *Eur. Psychiatry*. 2015. Vol. 30. № 8. P. 1037–1047.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Vinkers C.H., Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? // *Adv. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 2012. ID 416864.
8. Wojcik S.M., Tantra M., Stepniak B. et al. Genetic markers of a Munc13 protein family member, BA1P3, are gender specifically associated with anxiety and benzodiazepine abuse in mice and humans // *Mol. Med.* 2013. Vol. 19. P. 135–148.



9. *Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A. et al.* Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // *CMAJ*. 2000. Vol. 162. № 2. P. 225–233.
10. *Morin C.M., Colecchi C., Stone J. et al.* Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. Vol. 281. № 11. P. 991–999.
11. *Lader M.* Long-term anxiolytic therapy: the issue of drug withdrawal // *J. Clin. Psychiatry*. 1987. Vol. 48. Suppl. P. 12–16.
12. *Ancoli-Israel S., Richardson G.S., Mangano R.M. et al.* Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia // *Sleep Med*. 2005. Vol. 6. № 2. P. 107–113.
13. *Ravishankar A., Carnwath T.* Zolpidem tolerance and dependence – two case reports // *J. Psychopharmacol*. 1998. Vol. 12. № 1. P. 103–104.
14. *Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A. et al.* Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 8. P. 959–968.
15. *Ancoli-Israel S., Krystal A.D., McCall W.V. et al.* A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia // *Sleep*. 2010. Vol. 33. № 2. P. 225–234.
16. *Roth T., Krystal A., Steinberg F.J. et al.* Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study // *Sleep*. 2013. Vol. 36. № 2. P. 189–196.
17. *Krystal A.D., Erman M., Zammit G.K. et al.* Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study // *Sleep*. 2008. Vol. 31. № 1. P. 79–90.
18. *Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H.* Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
19. *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. 3. [Epub. ahead of print].
20. *Richardson G.S., Zammit G., Wang-Weigand S., Zhang J.* Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. № 4. P. 467–476.
21. *Riemann D., Spiegelhalder K.* Orexin receptor antagonists: a new treatment for insomnia? // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13. № 5. P. 441–443.
22. *Michelson D., Snyder E., Paradis E. et al.* Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13. № 5. P. 461–471.
23. *Sun H., Palcza J., Rosenberg R. et al.* Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med*. 2015. Vol. 109. № 3. P. 416–426.
24. *Левин Я.И., Стрыгин К.Н.* Применение дономрила в терапии инсомнии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009. № 5. С. 14–17.
25. *Smith G.M., Smith P.H.* Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1985. Vol. 37. № 5. P. 549–557.
26. *Roussin A., Bouyssi A., Pouché L. et al.* Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 10. ID e76499.
27. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults // *NIH Consens. Sci. Statements*. 2005. Vol. 22. № 2. P. 1–30.
28. *Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al.* Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J. Clin. Sleep Med*. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
29. *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.
30. *Morin C.M., Belanger L., Bastien C., Vallieres A.* Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse // *Behav. Res. Ther*. 2005. Vol. 43. № 1. P. 1–14.

Concerning the Possibility of Long-Term Hypnotic Use

M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Current recommendation based on the 2005 NIH Consensus does not solely recommend short-term hypnotic treatment of chronic insomnia. This occurs due to the accumulation of data of the efficacy and safety of long-term use of modern non-benzodiazepine hypnotics like eszopiclone and ramelteon. Moreover, the current concept of chronic insomnia implies the need of long-term or lifelong treatment including non-pharmacologic and pharmacologic approaches to prevent insomnia relapse. This could lead to extension of time frames for prescription of hypnotics in chronic insomnia.

Key words: *insomnia, hypnotics, long-term therapy*



Приглашаем принять участие в
У ежегодном международном научно-практическом семинаре
«Интервенционные методы лечения хронической боли»
30 сентября – 1 октября 2016 года.
Тема семинара: "Головная и лицевая боль"

Проведение теоретической части семинара в 2016 году запланировано в рамках XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Давиденковские чтения» (неврология).

Семинар будет состоять из двух частей.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ (курс лекций, первый день)

Место проведения теоретической части:

Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, 1, м. «Московская»)
Первый день, 30 сентября – **БЕСПЛАТНО**

В качестве докладчиков на конференции выступят:

Vladimir Gorelov (England) – врач-анестезиолог, д.м.н., член Королевского колледжа анестезиологов; сотрудник факультета медицины боли Королевского колледжа анестезиологов; член Ассоциации анестезиологов; член Европейского общества анестезиологов; член Международного общества головной боли.

Тема доклада будет посвящена интервенционному лечению цервикогенной головной боли

Волков Иван Викторович – врач-нейрохирург 1-й квалификационной категории, к.м.н., член ассоциации нейрохирургов России; член международной ассоциации «World institute of pain» (WIP); член международной ассоциации «AOspine».

Тема доклада будет посвящена интервенционному лечению нейропатической лицевой боли

Торопова Анна Альбертовна – врач-невролог, цефалголог Клиники лечения боли «МЕДИКА», член Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ).

Тема доклада будет посвящена тактике ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью

Орлова Ольга Ратмировна – профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., президент Межрегиональной общественной организации специалистов ботулинотерапии (МООСБТ); руководитель неврологического отделения Центра междисциплинарной стоматологии и неврологии (ЦМСиН).

Тема доклада будет посвящена орофациальной дистонии

И ДРУГИЕ.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ (второй день)

Место проведения:

Санкт-Петербург, Клиника лечения боли «МЕДИКА»,
Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова, пр. Луначарского, д. 49.

Количество участников практического курса – не более 20 человек (второй день, 1 октября)

Стоимость участия при регистрации до 1 июля – 45 000 руб.

при регистрации после 1 июля 2016 года – 50 000 руб.

Всем участникам, прошедшим обучение в рамках практической части (при посещении теоретической), будет выдано свидетельство о прохождении тематического усовершенствования государственного образца.

Обязательна регистрация на все дни семинара у координатора по организационным вопросам и на сайте www.spbpainclinic.ru





Синдром ожирения – гиповентиляции: современный взгляд

А.Д. Пальман

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

В статье рассматриваются современные представления о причинах и механизмах развития относительно редкого расстройства дыхания, связанного со сном, – синдрома ожирения – гиповентиляции. Обсуждаются связь этого нарушения с синдромом обструктивного апноэ сна, вопросы дифференциальной диагностики, лекарственные и аппаратные методы лечения.

Ключевые слова: сон, обструктивное апноэ сна, ожирение, синдром ожирения – гиповентиляции, СИПАП, БиПАП

На сегодняшний день ожирение является глобальной проблемой. Избыточная масса тела может стать причиной хронической дыхательной недостаточности, патологического состояния – синдрома ожирения – гиповентиляции, или пиквикского синдрома [1]. У больного ожирением (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) развивается хроническая альвеолярная гиповентиляция, проявляющаяся гиперкапнической дыхательной недостаточностью (PaCO₂ > 45 мм рт. ст.), которую нельзя объяснить другими причинами, кроме избыточной массы тела [2, 3]. Прямая связь между гипоксемией и гиперкапнией не установлена, но

содержание кислорода в крови у таких пациентов обычно снижено. Кроме того, при синдроме ожирения – гиповентиляции отмечаются нарушения дыхания во сне: чаще синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), реже нарушения вентиляции центрального характера [4].

Первое клиническое наблюдение случая дыхательной недостаточности, хронического легочного сердца, дневной сонливости и избыточной массы тела было опубликовано С. Burwell и соавт. (1956). Авторы предположили, что причиной описанных симптомов являются нарушения легочной вентиляции вследствие морбидного ожирения. Позднее у таких

пациентов были описаны специфические нарушения дыхания во время сна из-за обструкции верхних дыхательных путей. Это во многом изменило представление о пиквикском синдроме и позволило сформулировать концепцию синдрома обструктивного апноэ сна, что сделали С. Guilleminault и соавт. (1973) [5].

Если проанализировать описание полного и сонливого слуги Джо из романа Ч. Диккенса «Посмертные записки Пиквикского клуба» [6], ставшего образцом пациента с пиквикским синдромом, станет понятно, что Джо страдал тяжелым СОАС, а не хронической дыхательной недостаточностью. В результате одни специалисты стали использовать термины «синдром обструктивного апноэ сна» и «пиквикский синдром» в качестве синонимов, другие – рассматривать СОАС как обязательную составляющую синдрома ожирения – гиповентиляции [7]. Оба подхода неточны. С одной стороны, встречаются пациенты с ожирением и хронической гиповентиляцией при отсутствии СОАС, с другой – даже очень тяжелые формы обструктивно-



го апноэ сна не всегда приводят к нарушению газообмена в состоянии бодрствования [8].

Патогенез

Патофизиологические механизмы синдрома ожирения – гиповентиляции еще обсуждаются. Причиной его развития считают сочетание рестриктивных ограничений легочной вентиляции, нарушений респираторной механики, хронического утомления дыхательной мускулатуры и нарушений центральных механизмов регуляции дыхания [9]. Анализ данных свидетельствует, что перечисленные факторы не столько определяют, сколько способствуют развитию хронической гиперкапнии у предрасположенных к этому больных. Однако однозначных доказательств наследственной предрасположенности к возникновению синдрома ожирения – гиповентиляции пока не получено [10]. В последние годы активно обсуждается роль лептина в патогенезе синдрома ожирения – гиповентиляции. Лептин – регуляторный полипептид, продуцируемый адипоцитами. Он участвует не только в регуляции жирового обмена, но и в центральных механизмах контроля дыхания – стимулирует вентиляционную чувствительность к гиперкапнии [11]. Повышение продукции лептина у пациентов с ожирением увеличивает легочную вентиляцию, что, возможно, позволяет поддерживать уровень PaCO_2 в пределах нормы [12]. Однако в исследовании R. Shimura и соавт. (2005), как и в исследованиях других авторов, показано, что более высокая концентрация лептина в сыворотке у пациентов с хронической гиперкапнией не приводит к необходимому возрастанию вентиляции легких [13]. Это дало основание рассматривать низкую индивидуальную чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей к лептину в качестве одного из возможных механизмов развития синдрома ожирения – гиповентиляции.

Влияние на дыхательные процессы

Синдром ожирения – гиповентиляции значительно усугубляет имеющиеся дыхательные нарушения при переходе из состояния бодрствования в состояние сна. Во-первых, это связано с присоединением обструкции верхних дыхательных путей у пациентов с СОАС и возрастанием нагрузки на аппарат дыхания из-за давления абдоминального жира на диафрагму в положении лежа. Во-вторых, имеют значение особенности физиологии дыхания во время сна – утрата волевого контроля, еще большее уменьшение чувствительности рецепторного аппарата к гипоксемии и гиперкапнии, а также снижение тонуса дыхательной мускулатуры, особенно во время фазы быстрого сна.

Синдром ожирения – гиповентиляции и синдром обструктивного апноэ сна

Связь между СОАС и синдромом ожирения – гиповентиляции сложна и неоднозначна. С одной стороны, ожирение является одним из основных факторов развития обструктивного апноэ сна. С другой – СОАС способствует развитию метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа. Возникает порочный круг: СОАС обуславливает нарушение углеводного обмена, что становится причиной прогрессирования ожирения, гиповентиляции и утяжеления СОАС. Кроме того, нарушение вентиляции и неэффективные дыхательные попытки при обструкции верхних дыхательных путей приводят к более тяжелым нарушениям газообмена, усилению работы органов дыхания, утомлению дыхательной мускулатуры и дальнейшему снижению чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксемии. В этой связи одни исследователи считают СОАС самостоятельным фактором патогенеза хронической дыхательной недостаточ-

ности у больных ожирением [14], другие отрицают связь между тяжестью дыхательных нарушений во время сна и выраженностью гиперкапнии в состоянии бодрствования [15].

Результаты метаанализа, проведенного R. Kaw и соавт. (2009) и включавшего 15 исследований, показали, что тяжесть СОАС – один из независимых предикторов хронической дыхательной недостаточности [16]. Однако осталось непонятным, почему у одних пациентов с ожирением и СОАС гиповентиляция в бодрствовании сохраняется, у других – нет.

Нами установлено, что хроническая гиповентиляция у пациентов с СОАС развивается на фоне избыточной массы тела, но величина индекса массы тела не предопределяет появления хронической дыхательной недостаточности. Эти данные совпадают с результатами, полученными A. Manuel и соавт. (2016) [17]. Кроме того, у пациентов с дневной гиперкапнией наблюдаются более тяжелые расстройства дыхания во время сна, а величина PaCO_2 в состоянии бодрствования зависит от тяжести СОАС [18].

Считается, что механизмы развития дыхательной недостаточности на фоне ожирения и СОАС у пациентов различны. Аргументом в пользу этой точки зрения служит значительная вариабельность эффективности СИПАП-терапии (Constant Positive Airway Pressure (CPAP) – постоянное положительное давление в дыхательных путях) [19].

По нашему мнению, пациенты с синдромом ожирения – гиповентиляции и СОАС подразделяются на две группы – с зависимым и независимым от апноэ механизмами развития хронической дыхательной недостаточности. Если в первом случае для нормализации показателей газообмена в состоянии бодрствования достаточно коррекции СОАС, то во втором требуются дополнительные более сложные терапевтические опции.



Мы склоняемся к тому, что хроническая гиповентиляция и обструктивное апноэ сна – два часто сочетающихся и в определенной мере ассоциированных друг с другом, но все же самостоятельных патологических состояния, развивающихся на фоне ожирения, что совпадает с актуальной позицией экспертов Американской академии медицины сна (2014).

Эпидемиология

Точные эпидемиологические данные о распространенности синдрома ожирения – гиповентиляции отсутствуют. Однако, ориентируясь на косвенные показатели, в том числе встречаемость пиквического синдрома среди больных обструктивным апноэ сна, можно сделать вывод, что общее количество таких пациентов невелико – менее 1% в популяции. При этом хроническая гиповентиляция отмечается у трети пациентов с выраженным ожирением [20] и является одной из ведущих причин хронической гиперкапнии среди госпитализированных больных [21].

Диагностика

Клинические симптомы пиквического синдрома хорошо заметны: ожирение, одышка при физических нагрузках, ощущение разбитости и сонливости в течение дня, тревожный прерывистый сон, часто сопровождающийся громким храпом, утренние головные боли, ухудшение памяти, цианоз, нередко отечность ног. При этом может отсутствовать выраженное тахипноэ, а относительно небольшое возрастание частоты дыхания не соответствовать тяжести дыхательной недостаточности. Образно говоря, такие больные не только не могут, но и не хотят дышать [22]. В общем анализе крови пациентов с пиквическим синдромом отмечается вторичный эритроцитоз. При исследовании кислотно-щелочного и газового состава крови выявляется типичная для этого состояния триада: компенсированный респираторный ацидоз, гиперкапния и гипоксемия.

С помощью дополнительных инструментальных методов можно выявить уменьшение легочных объемов, наличие легочной гипертензии, перегрузки, гипертрофии и последующей дилатации правых камер сердца.

При проведении кардиореспираторной полиграфии во время сна у большинства больных выявляется СОАС, чаще тяжелый и сопровождающийся значительной гипоксемией, иногда со снижением SpO_2 до 50–60%. В отсутствие обструктивных нарушений дыхания во время сна регистрируется гиповентиляция.

Неинвазивные техники, позволяющие мониторировать уровень CO_2 во время сна, к сожалению, не получили достаточного распространения и недоступны большинству врачей в нашей стране. Для диагностирования гиповентиляции можно установить наличие эпизодов снижения $SpO_2 < 90\%$ длительностью > 5 минут, с минимальным значением SpO_2 на этом отрезке $\leq 85\%$ в отсутствие обструктивных нарушений дыхания [12].

Несмотря на то что развитие и последующая декомпенсация хронического легочного сердца считается типичным осложнением синдрома ожирения – гиповентиляции, хроническая сердечная недостаточность у таких больных диагностируется не всегда. В данном случае одышка, усиливающаяся в положении лежа и вынуждающая пациента находиться в положении сидя или стоя, скорее результат возрастающего давления абдоминального жира на диафрагму, а не признак застоя в малом круге кровообращения. Наличие последнего в принципе противоречит патофизиологии развития осложненной хронической дыхательной недостаточности.

Причиной отека ног могут быть сопутствующие избыточной массе тела венозная недостаточность и лимфостаз. Формальная оценка этих симптомов нередко приводит к гипердиагностике сердечной недостаточности и не-

обоснованному назначению мочегонных средств. Следствием терапии петлевыми диуретиками становится метаболический алкалоз, что способствует еще большей задержке CO_2 для компенсации последнего [22].

Лечение

Среди дыхательных analeптиков, потенциально эффективных при синдроме ожирения – гиповентиляции, в литературе наиболее часто упоминаются медроксипрогестерон и ацетазоламид. Показано, что медроксипрогестерон повышает чувствительность респираторной системы к гиперкапнии. В результате возрастает легочная вентиляция, снижается $PaCO_2$ и повышается PaO_2 [23]. Этим обусловлено достаточно частое назначение медроксипрогестерона пациентам с хронической гиповентиляцией. Однако применение препарата ограничивает возрастающий риск тромботических и тромбоэмболических осложнений, и так повышенный у лиц с гиподинамией и ожирением. В этой связи при наличии других высокоэффективных и безопасных способов лечения хронической гиперкапнии использование медроксипрогестерона при синдроме ожирения – гиповентиляции представляется неоправданным.

Ацетазоламид – диуретик, ингибирующий карбоангидразу. Препарат вызывает метаболический ацидоз, за счет чего потенциально способен стимулировать дыхание и снижать $PaCO_2$ [24]. Однако его практическая терапевтическая эффективность невелика. Показанием к его назначению при альвеолярной гиповентиляции может быть наличие отека синдрома у пациентов с декомпенсацией хронического легочного сердца. В случае комбинации с петлевыми диуретиками ацетазоламид может компенсировать развивающийся на фоне их применения алкалоз.

Назначение кислорода в качестве терапии первой линии пациентам с синдромом ожирения –



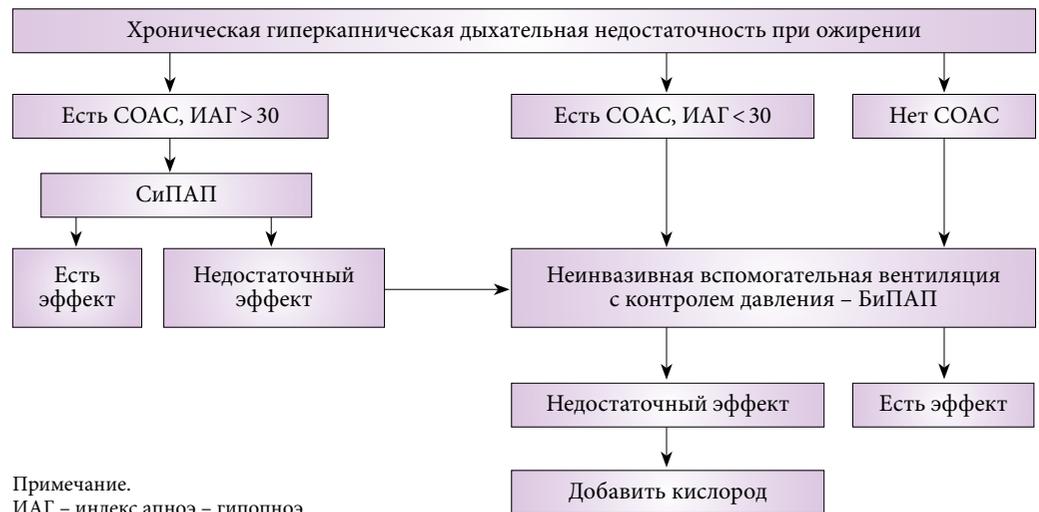
гиповентиляции при тяжелой гипоксемии ошибочно, однако, к сожалению, часто встречается в клинической практике.

Широкое распространение пульсоксиметрии, позволяющей быстро и неинвазивно оценивать SpO_2 , привело к тому, что врачи стали отказываться от технически более сложного исследования газов артериальной крови. Между тем уровень SpO_2 свидетельствует о кислородном статусе, но не о содержании CO_2 .

В норме регуляция дыхания во сне зависит от концентрации CO_2 . При нормальном уровне $PaCO_2$ значимое увеличение вентиляции легких происходит только при содержании кислорода в крови ниже 60 мм рт. ст.

У пациентов с хронической гиперкапнией респираторный ацидоз компенсируется за счет метаболического алкалоза. Уровень pH стабилен, и рецепторный аппарат дыхательной системы не реагирует на высокий уровень $PaCO_2$, то есть гиперкапния перестает служить стимулом к возрастанию легочной вентиляции. В результате контроль дыхания осуществляется в зависимости от содержания кислорода в крови. Поскольку у пациентов с хронической гиперкапнией регуляция вентиляции легких обусловлена уровнем PaO_2 , применение ингаляционного кислорода при условии спонтанного дыхания приводит к снижению легочной вентиляции. Таким образом, назначение оксигенотерапии для коррекции гипоксемии может способствовать еще большему угнетению дыхания, нарастанию гиперкапнии вплоть до развития гиперкапнической комы [25] и потенциально повышать риск смерти [26].

Снижение массы тела – основная задача для пациентов с синдромом ожирения – гиповентиляции. Ее радикальное уменьшение может нормализовать вентиляцию легких и устранить СОАС, что приведет к улучшению или даже нормализации показателей газообмена как в состоянии бодр-



Примечание.

ИАГ – индекс апноэ – гипопноэ.

Рис. 1. Алгоритм подбора респираторной терапии при синдроме ожирения – гиповентиляции

ствования, так и в состоянии сна [27]. Следует отметить, что даже самые радикальные мероприятия, направленные на коррекцию ожирения, не обеспечат немедленного результата. Кроме того, хирургическое лечение ожирения потенциально затруднено из-за высокого риска осложнений, в том числе угрожающих жизни [28]. Указанное выше не исключает возможности назначения бариатрической хирургии, но повышает требования к отбору больных, их предоперационной подготовке и предопределяет необходимость тщательного послеоперационного наблюдения.

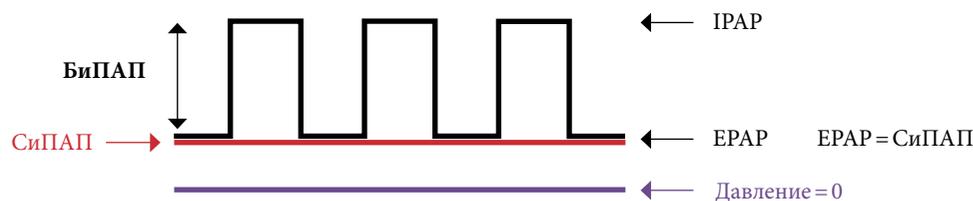
На сегодняшний день первой линией терапии синдрома ожирения – гиповентиляции является неинвазивная (масочная) вентиляция легких (рис. 1) [29]. Она позволяет снизить нагрузку на дыхательную мускулатуру, оптимизировать механику дыхания, восстановить чувствительность дыхательного центра к CO_2 и обеспечивает проходимость верхних дыхательных путей во время сна [30]. Благодаря создаваемому физиологическому резерву вспомогательная вентиляция достигается только во время ночного сна, когда нарушение дыхания наиболее выражено. В результате не только улучшается качество жизни пациентов,

но и достоверно уменьшается смертность [31].

У пациентов с СОАС для устранения обструкции верхних дыхательных путей во время сна лечение можно начать с вентиляции в режиме СиПАП – дыхание с постоянным положительным давлением воздуха. Иногда это позволяет компенсировать хронические нарушения газообмена. Однако наши наблюдения свидетельствуют, что СиПАП-терапия оказывается достаточной лишь для части пациентов с синдромом ожирения – гиповентиляции и тяжелым СОАС. В большинстве случаев пациенты с хронической дыхательной недостаточностью плохо переносят СиПАП-терапию и ее эффективность низкая. Это подтверждают и другие работы [32].

Предлагаемая некоторыми авторами комбинация СиПАП и оксигенотерапии представляется идеологически неверной, поскольку способствует устранению гипоксемии, но не гиповентиляции.

Таким образом, СиПАП-терапия в первую очередь показана пациентам с тяжелым СОАС и умеренными нарушениями газообмена в течение дня. Если таковая не привела к нормализации $PaCO_2$ в состоянии бодрствования и устранению гипоксемии во время сна, когда тяжесть хронической



Примечание. EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) – положительное давление в дыхательных путях на выдохе; IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) – положительное давление в дыхательных путях на вдохе.

Рис. 2. Общий принцип БиПАП-терапии. Создание двух уровней положительного давления

дыхательной недостаточности исходно велика или СОАС изначально отсутствует, следует использовать классическую неинвазивную вспомогательную вентиляцию. Термин «вспомогательная» подразумевает, что подача аппаратных вдохов осуществляется с учетом самостоятельных дыхательных попыток пациента и синхронизирована с ними.

Наибольшее распространение вне палат интенсивной терапии в нашей стране получили портативные аппараты для неинвазивной респираторной поддержки в режиме контроля по давлению – БиПАП (Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP) – двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) (рис. 2). При этом давление выдоха устанавливается на уровне, позволяющем поддерживать верхние дыхательные пути в открытом состоянии, то есть соответствует давлению СиПАП. После этого давление вдоха постепенно повышается до величины, позволяющей устранить гиповентиляцию и добиться $SpO_2 > 90\%$. Разница между дав-

лением вдоха и давлением выдоха – тот параметр, который обеспечивает необходимый эффект респираторной поддержки.

У некоторых больных на фоне БиПАП-терапии при условии полностью спонтанного дыхания (S-режим) могут наблюдаться брадипноэ и центральное апноэ. В этом случае наблюдаемое урежение частоты дыхательных движений сходно с таковым при оксигенотерапии. Рецепторный аппарат регуляции дыхания просто не успевает адаптироваться к новому кислородному статусу, в то время как чувствительность дыхательного центра к CO_2 все еще низкая. В этом случае следует перепрограммировать вентилятор таким образом, чтобы он мог обеспечивать контроль за минимальной частотой дыхания (ST-режим). Самостоятельное дыхание пациента сохраняется, а при урежении дыхания менее заданной врачом пороговой частоты аппарат самостоятельно генерирует искусственные вдохи, навязывая больному необходимый дыхательный ритм. Наш

опыт показывает, что для поддержания адекватной вентиляции легких пороговая частота для большинства пациентов составляет примерно 12 дыхательных циклов в минуту.

Однако в процессе проведения неинвазивной вентиляции механическое устройство навязывает не всегда комфортные для больного параметры дыхания. Так, подача воздуха в маску под большим давлением иногда плохо переносится пациентами и нарушает их сон, что может лимитировать параметры лечения. Если целевой величины SpO_2 на фоне БиПАП-терапии достигнуть не удастся, на следующем этапе лечения следует добавить кислород [9].

При острой гиперкапнической дыхательной недостаточности неинвазивная вентиляция является общепризнанным методом терапии. У пациентов с хронической гиповентиляцией респираторная поддержка, напротив, используется неоправданно редко, так как все еще рассматривается многими клиницистами исключительно в качестве составляющей терапии критических и терминальных состояний [33].

Наш опыт свидетельствует, что у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, развившейся из-за тяжелого ожирения, вовремя и по показаниям начатая неинвазивная вспомогательная вентиляция легких способствует быстрой реабилитации и возвращению к активной жизни. *

Литература

1. Bickelmann A.G., Burwell C.S., Robin E.D., Whaley R.D. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome // *Am. J. Med.* 1956. Vol. 21. № 5. P. 811–818.
2. Sateia M.J. International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications // *Chest.* 2014. Vol. 146. № 5. P. 1387–1394.
3. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
4. Randerath W.J., Stieglitz S., Galetke W. et al. Pathophysiology of the obesity hypoventilation syndrome // *Pneumologie.* 2008. Vol. 62. № 7. P. 398–403.
5. Guilleminault C., Eldridge F.L., Dement W.C. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome // *Science.* 1973. Vol. 181. № 4102. P. 856–858.
6. Диккенс Ч. Посмертные записки Пиквикского клуба. М.: Художественная литература, 1957.
7. Wittels E.H., Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity // *Otolaryngol. Clin. North Amer.* 1990. Vol. 23. № 4. P. 751–760.
8. Kessler R., Chaouat A., Schinkewitch P. et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases // *Chest.* 2001. Vol. 120. № 2. P. 369–376.
9. Shetty S., Parthasarathy S. Obesity hypoventilation syndrome // *Curr. Pulmonol. Rep.* 2015. Vol. 4. № 1. P. 42–55.



10. Jokic R., Zintel T., Sridhar G. et al. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 11. P. 940–945.
11. Инюшкина Е.М. Значение лептина в бульбарных механизмах регуляции дыхания: дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2007.
12. Böing S., Randerath W.J. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation // *J. Thorac. Dis.* 2015. Vol. 7. № 8. P. 1273–1285.
13. Shimura R., Tatsumi K., Nakamura A. et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome // *Chest*. 2005. Vol. 127. № 2. P. 543–549.
14. Pankow W., Jakobeit C., Podszus T. et al. Which factors promote chronic alveolar hypoventilation in patients with obstructive sleep apnea? // *Pneumologie*. 1991. Vol. 45. Suppl. 1. P. 249–252.
15. Bradley T.D., Rutherford R., Lue F. et al. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986. Vol. 134. № 5. P. 920–924.
16. Kaw R., Hernandez A.V., Walker E. et al. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies // *Chest*. 2009. Vol. 136. № 3. P. 787–796.
17. Manuel A.R., Hart N., Stradling J.R. Correlates of obesity-related chronic ventilatory failure // *BMJ Open Respir. Res.* 2016. Vol. 3. № 1. ID e000110.
18. Пальман А.Д. К вопросу о патогенезе хронической альвеолярной гиповентиляции у больных с синдромом обструктивного апноэ во сне и подходах к ее коррекции // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2000. № 3. С. 89–90.
19. López-Jiménez M.J., Masa J.F., Corral J. et al. Mid- and long-term efficacy of non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome: the Pickwick's Study // *Arch. Bronconeumol.* 2016. Vol. 52. № 3. P. 158–165.
20. Sin D.D., Jones R.L., Man G.C. Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea: do age, gender, obesity, and daytime PaCO₂ matter? // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 2. P. 454–459.
21. Bülbül Y., Ayik S., Ozlu T., Orem A. Frequency and predictors of obesity hypoventilation in hospitalized patients at a tertiary health care institution // *Ann. Thorac. Med.* 2014. Vol. 9. № 2. P. 87–91.
22. Manthous C.A., Mokhlesi B. Avoiding management errors in patients with obesity hypoventilation syndrome // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016. Vol. 13. № 1. P. 109–114.
23. Sutton F.D., Zwillich C.W., Creagh C.E. et al. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome // *Ann. Intern. Med.* 1975. Vol. 83. № 4. P. 476–479.
24. Swenson E.R. Carbonic anhydrase inhibitors and ventilation: a complex interplay of stimulation and suppression // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12. № 6. P. 1242–1247.
25. Hollier C.A., Harmer A.R., Maxwell L.J. et al. Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: a randomised crossover study // *Thorax*. 2014. Vol. 69. № 4. P. 346–353.
26. Wijesinghe M., Williams M., Perrin K. et al. The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity-associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study // *Chest*. 2011. Vol. 139. № 5. P. 1018–1024.
27. Marti-Valeri C., Sabate A., Masdevall C., Dalmau A. Improvement of associated respiratory problems in morbidly obese patients after open Roux-en-Y gastric bypass // *Obes. Surg.* 2007. Vol. 17. № 8. P. 1102–1110.
28. Flum D.R., Belle S.H., King W.C. et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 5. P. 445–454.
29. Al Dabal L., Bahammam A.S. Obesity hypoventilation syndrome // *Ann. Thorac. Med.* 2009. Vol. 4. № 2. P. 41–49.
30. Elliott M., Nava S., Schonhofer B. Non-invasive ventilation and weaning: principles and practice. London: Edward Arnold Publishers Ltd., 2010. P. 228–235.
31. Priou P., Hamel J.F., Person C. et al. Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome // *Chest*. 2010. Vol. 138. № 1. P. 84–90.
32. Masa J.F., Corral J., Alonso M.L. et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol. 192. № 1. P. 86–95.
33. Батурова В.Ю., Малявин А.Г., Пальман А.Д. Домашняя неинвазивная вентиляция легких у больных с хронической гиперкапнической дыхательной недостаточностью // *Клиническая геронтология*. 2015. Т. 21. № 11–12. С. 33–38.

Obesity-Hypoventilation Syndrome: Contemporary Approaches

A.D. Palman

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Author presents modern concepts on the causes and mechanisms of pathogenesis of rare type of sleep related breathing disorders – obesity-hypoventilation syndrome. The association of this syndrome with obstructive sleep apnea is discussed. Pharmacological and mechanical methods of treatment of obesity-hypoventilation syndrome are presented.

Key words: sleep, sleep apnea, obesity, obesity-hypoventilation syndrome, CPAP, BiPAP



Возможности лечения храпа и обструктивного апноэ сна ротовыми аппликаторами

С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов

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

Расстройства дыхания во сне способны значительно снизить качество жизни пациентов. Самыми распространенными формами этих расстройств являются синдром обструктивного апноэ сна и храп. На сегодняшний день доказано влияние расстройств дыхания во сне на возникновение таких патологических состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и сердечно-сосудистые катастрофы. Показано, что профилактика расстройств дыхания во сне значительно снижает риск таких осложнений. Для лечения расстройств дыхания во сне в зависимости от степени тяжести применяются поведенческая терапия, хирургические и аппаратные методы. Наибольшее распространение получил метод создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СИПАП-терапия). При невозможности проведения СИПАП-терапии рекомендуется использовать ротовые аппликаторы, виды и возможности применения которых обсуждаются в статье.

Ключевые слова: сон, храп, обструктивное апноэ сна, СИПАП, ротовые аппликаторы

Среди разнообразных расстройств дыхания во сне синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и храп относятся к числу наиболее распространенных состояний.

В настоящее время в экономически развитых странах СОАС наблюдается у 1–3% населения. Среди лиц пожилого и старческого возраста частота СОАС достигает 20% среди женщин и 28% среди мужчин. В то же время первичным, то есть почти еженочным, храпом страдают около 24% женщин и 40% мужчин [1]. Несмотря на то

что храп является основной жалобой пациентов, обращающихся к специалистам-сомнологам, в третьей версии Международной классификации расстройств сна (2014) он рассматривается как отдельный симптом или вариант нормы [2]. Как правило, храп – это первый признак СОАС, а также синдрома повышенного сопротивления верхних дыхательных путей. Основная причина развития храпа и СОАС заключается в уменьшении диаметра верхних дыхательных путей вследствие ожирения и анатомических дефектов на уров-

не носа, глотки и гортани. Среди таких дефектов – искривление перегородки носа, полипы, гипертрофия миндалин, мягкого неба, корня языка, различные новообразования, анатомические особенности надгортанника. К сужению просвета верхних дыхательных путей также могут привести аномалии развития верхней и нижней челюстей (ретро- и микрогнатия). У пациентов с индексом массы тела > 29 кг/м² вероятность возникновения СОАС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения. Это обусловлено скоплением жира как в ретрофарингеальной области, так и в области корня языка [3]. Висконсинское исследование, где использовались достаточно строгие критерии диагностики СОАС, показало, что при снижении массы тела на 1% индекс апноэ/гипопноэ (количество апноэ и/или гипопноэ за час сна) уменьшается на 3% [4]. Следует отметить, что женщины страдают СОАС значительно реже, чем мужчины. Это связано с защитным влиянием прогестерона, конфигурацией верхних дыхательных путей, а также особенностями отложения жира по женскому типу.

Патофизиология

Развитие обструкции верхних дыхательных путей при апноэ сна происходит следующим образом. После засыпания мышцы мягкого неба и стенок глотки постепенно



расслабляются. При прохождении струи воздуха эти структуры начинают вибрировать и создают звуковой феномен храпа. Дальнейшее углубление сна и большее снижение мышечного тонуса в определенный момент приводят к полному спадению стенок глотки и обструкции [5].

Частые эпизоды ночных апноэ и выраженной гипоксемии обуславливают развитие сердечно-сосудистых, метаболических, эндокринных, неврологических и психических нарушений. Многообразие симптомов СОАС объясняется прямым или опосредованным воздействием на организм человека двух основных патофизиологических механизмов. Первый – хроническая депривация глубоких стадий сна. При частых эпизодах апноэ пациент не может достичь глубоких стадий сна, его постоянно «выбрасывает» в более поверхностный сон. Следствием хронической депривации сна становятся утренняя невыспанность, дневная сонливость, ухудшение когнитивных функций и скорости реакции. Второй – гипоксемия. В ответ на эпизоды гипоксемии включаются механизмы стимуляции сердечного выброса и вазоконстрикции. Вследствие этого формируется сначала прерывистая, а затем постоянная ночная артериальная гипертензия. К другим негативным сердечно-сосудистым последствиям СОАС относят легочную гипертензию, полицитемию, повышение риска инфарктов миокарда и мозговых инсультов [1]. Несмотря на то что храп считают безобидным симптомом, он может привести к серьезным медицинским проблемам. Постоянная вибрация мягких тканей верхних дыхательных путей в связи с усугублением храпа и увеличением числа обструктивных апноэ ведет к отмиранию мелких нервных окончаний, становится причиной неадекватного ответа мышц верхних дыхательных путей на отрицательное давление воздуха. Таким образом, возрастает вероятность развития СОАС, особенно на фоне сопутствующего увеличения массы тела [4].

Диагностика и лечение

Диагностика храпа и СОАС базируется на клинических данных, которые обязательно должны быть подтверждены с помощью полисомнографического исследования. В третьей версии Международной классификации расстройств сна предложены следующие диагностические критерии СОАС (должны выполняться критерии А и В или только С) [2].

А. Избыточная дневная сонливость, частые пробуждения с ощущением нехватки воздуха, замеченные эпизоды храпа или остановки дыхания во сне. Наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, сахарного диабета 2 типа. В. По результатам полисомнографического исследования ≥ 5 эпизодов обструктивного характера.

С. По результатам полисомнографического исследования ≥ 15 эпизодов обструктивного характера за час.

Диагноз первичного храпа также ставится на основании данных полисомнографического исследования, когда исключается наличие большого количества эпизодов апноэ во время сна (не более пяти эпизодов в час), а показатели PaCO_2 и сатурации остаются в пределах нормы.

При определении тактики лечения храпа и СОАС следует помнить, что нарушения дыхания во сне представляют собой синдром, который может развиваться на фоне различных заболеваний. Устранение причины нередко приводит к излечению расстройств дыхания во сне. Методы лечения храпа и СОАС разнообразны и зависят не только от причин, но и от степени тяжести заболевания. При неосложненном СОАС и храпе могут быть эффективны мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска, например, ограничение сна на спине, обеспечение приподнятого положения головы, исключение приема алкоголя и снотворных препаратов, отказ от курения.

Снижение массы тела на 5–10% от исходной может значительно улучшить показатели дыхания во сне (на 50% и более). Обычно это

сопровождается переходом заболевания в более легкую степень тяжести. При неосложненном храпе в ряде случаев достаточно снизить массу тела на 5–7% для того, чтобы полностью устранить храп без каких-либо вмешательств [5].

Затруднение носового дыхания может существенно усиливать храп и СОАС. Средние и тяжелые формы СОАС следует рассматривать как абсолютное показание к устранению значимой хронической носовой обструкции.

Устранение явных анатомических дефектов носоглотки – один из важнейших аспектов лечения храпа и СОАС. Хирургические вмешательства на уровне глотки включают увулотомию (частичное или полное удаление небного язычка), тонзиллэктомию и увулопалаатофарингопластику. Последнее вмешательство представляет собой удаление максимально возможного объема мягких тканей на уровне глотки, включающее тонзиллэктомию, увулотомию, иссечение части мягкого неба и небных дужек [6]. Следует отметить, что при тяжелых формах СОАС и ожирении положительный эффект хирургического вмешательства достигается только у 20–30% прооперированных больных. Это обусловлено сохранением обструкции нижележащих отделов глотки на уровне корня языка и надгортанника [7].

На сегодняшний день методом выбора в лечении СОАС признан режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением во время сна (СИПАП-терапия). Механизм действия этого метода достаточно прост. Во время сна в дыхательных путях создается избыточное положительное давление, которое препятствует их спадению и устраняет основной механизм заболевания, заключающийся в циклическом перекрытии дыхательных путей на уровне глотки [8]. В условиях лаборатории сна под контролем полисомнографии подбирается уровень давления воздуха, при котором верхние дыхательные пути пациента во время вдоха остаются открытыми. Правильность подбора



Рис. 1. Устройство, поддерживающее язык. Прибор с помощью присоски держит язык в выдвинутом положении и предотвращает его западание во время вдоха

давления воздуха подтверждается нормализацией показателей насыщения крови кислородом и уменьшением индекса дыхательных расстройств (среднее число эпизодов обструктивного характера в час) до нормативного значения.

Показаниями к назначению СИПАП-терапии являются умеренная и тяжелая формы СОАС (> 15 эпизодов в час), легкая форма (от 5 до 15 эпизодов в час) при наличии документированных симптомов дневной сонливости, ког-



Рис. 2. Устройство для репозиции нижней челюсти. Приспособление фиксирует нижнюю челюсть в выдвинутом положении и увеличивает размер верхних дыхательных путей

нитивной дисфункции, стойкой артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и мозговых инсультов [9].

Побочные эффекты СИПАП-терапии, как правило, незначительны, обратимы и не препятствуют продолжению лечения. Наиболее часто отмечаются локальное раздражение кожных покровов под маской, сухость слизистой оболочки носа и глотки, заложенность носа или ринорея, раздражение глаз.

Виды ротовых аппликаторов и механизм их действия

Популярным методом лечения храпа и СОАС в США и странах Западной Европы является применение ротовых аппликаторов. Исследования показали, что многие аппликаторы высокоэффективны и могут быть альтернативой при выборе базисной терапии СОАС [10]. В настоящее время существует достаточно большое количество различных аппликаторов, которые можно классифицировать на два типа: устройства, поддерживающие язык, и приспособления, выдвигающие нижнюю челюсть (репозиционеры) [11].

Устройства, поддерживающие язык, изготовленные из мягкого пластика и закрепляемые в полости рта путем присасывания передней стенки к кончику языка, предотвращают западание языка во время вдоха, одновременно расширяя дыхательные пути в области зева (рис. 1). Люди привыкают спать с такими устройствами, пользуясь ими в течение трех-четырёх часов каждую ночь. Однако неудобства, возникающие в связи с периодическим нарушением крепления устройства в полости рта, нередко заставляют пациентов отказаться от их более длительного применения [12].

Наибольшее распространение среди ротовых аппликаторов для лечения СОАС и храпа на сегодняшний день получили устройства, осуществляющие репозицию нижней челюсти (рис. 2). Одним из первых таких устройств стало приспособление, разработанное в Университете штата Нью-Мексико докторами Вольфгангом

Шмидт-Новаром и Томасом Мидом в 1991 г. Большинство пациентов пользовались этим устройством на протяжении всей ночи, не испытывая неудобств. Клиническая проверка с участием пациентов, страдавших храпом, показала высокую эффективность метода – 47% больных полностью избавились от первичного храпа. У пациентов с СОАС индекс дыхательных расстройств уменьшился в два раза. Наибольшая эффективность отмечалась у больных с величиной индекса дыхательных расстройств ≤ 20 [13].

Ротовые приспособления, которые выдвигают вперед нижнюю челюсть, увеличивают переднезадний размер дыхательных путей. Соответственно уменьшается выраженность храпа и тяжесть СОАС. Это могут быть заготовки из термолабильного материала, которые в нагретом виде устанавливаются на верхнюю челюсть, после чего пациент закрывает рот с выдвинутой вперед нижней челюстью. Заготовка застывает и при повторном использовании обеспечивает выдвижение нижней челюсти вперед. Степень выдвижения нижней челюсти может варьировать от 6 до 10 мм. Такие устройства эффективны при неосложненном храпе, легких и умеренных формах СОАС, микро- и ретрогнатии и особенно у больных с нарушением прикуса [14].

Одна из разновидностей термолабильных устройств для репозиции нижней челюсти – отечественная разработка C-ONight. Предварительно термически обработанное приспособление надевается на верхнюю челюсть, рот закрывается при выдвинутом положении нижней челюсти. После охлаждения термопластмассы получается индивидуальный аппликатор, обеспечивающий фиксацию нижней челюсти в выдвинутом положении (рис. 3).

Некоторые виды приспособлений позволяют контролировать уровень протрузии (титруемые оральные приспособления) нижней челюсти. Подбор таких устройств осуществляется аналогично с титрацией давления СИПАП-терапии



под контролем полисомнографии. Этот метод дает возможность индивидуально подобрать уровень репозиции нижней челюсти с учетом тяжести нарушения дыхания во сне [15].

Исследования эффективности применения ротовых аппликаторов

В зарубежной литературе активно обсуждаются возможности использования различных видов ротовых аппликаторов для лечения нарушений дыхания во сне. В исследованиях сравнивается эффективность использования ротовых приспособлений и основных методов лечения нарушения дыхания во сне, оценивается частота возникновения последствий (артериальной гипертензии, дневной сонливости и ухудшения качества жизни пациентов).

Ротовые приспособления показали самую высокую эффективность

в лечении первичного храпа. В исследовании D. Johnston и соавт. (2002) после использования ротовых аппликаторов пациенты с первичным храпом без СОАС храпели только несколько ночей в неделю. Ротовые приспособления оказали влияние и на громкость храпа, которая у пациентов, получавших лечение с помощью аппликаторов, была значительно ниже таковой в группе контроля [16].

Первые практические рекомендации по применению ротовых аппликаторов при нарушениях дыхания во сне были опубликованы в 2007 г. [11]. По результатам 34 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1301 взрослого пациента, число эпизодов расстройств дыхания во сне значительно снизилось на фоне применения ротовых приспособлений.

Наиболее эффективными оказались титруемые приспособления.

Их использование позволило сократить значение индекса дыхательных расстройств на 13,8 (на фоне применения приспособлений без возможности титрации показатель был в два раза выше). Авторы отмечают, что при значении индекса дыхательных расстройств более 25 эффективность использования таких приспособлений значительно снижается. Приспособления, поддерживающие язык, оказались самыми малоэффективными. На фоне их применения индекс дыхательных расстройств был в два раза меньше по сравнению с таковым при использовании остальных видов аппликаторов [15].

СИПАП-терапия продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с применением ротовых приспособлений. По данным F. Gagnadoux и соавт. (2009), эффективность СИПАП-терапии при СОАС достигала 73,2%, а ротовых приспособлений – 42,8% [17].



NEW!

Новое средство от храпа



Включи тишину

- не требует длительного привыкания
- не вызывает дискомфорт при использовании
- профилактика наступления инфаркта и инсульта
- клинически утверждено для помощи в устранении храпа
- основано на «Технологии Воздушного потока», открывая дыхательный путь и мягко выдвигая нижнюю челюсть вперед
- изготовлено из безопасных для здоровья материалов

8-800-222-06-16 | www.c-onight.ru



Рис. 3. Устройство для репозиции нижней челюсти C-O-Night

Использование ротовых аппликаторов при СОАС во всех исследованиях приводило к улучшению показателей сатурации, вне зависимости от вида приспособлений результаты были практически одинаковыми. По данным метаанализа А. Нокема и соавт. (2007), при использовании СиПАП-терапии у пациентов с СОАС минимальная кислородная сатурация была выше на 11,9%, чем таковая на фоне использования ротовых приспособлений [18].

Доказано снижение индекса электроэнцефалографических активаций при СОАС на фоне применения ротовых аппликаторов. Однако проведение СиПАП-терапии в этих случаях продемонстрировало самые высокие показатели эффективности [19]. В отличие от СиПАП-терапии, применение ротовых аппликаторов не сопровождалось существенным влиянием на архитектуру сна больных СОАС. Рандомизированные контролируемые исследования с участием 636 пациентов не продемонстрировали существенного улучшения фазы быстрого сна и других стадий до и после использования оральных аппликаторов [15].

Дневная сонливость является самым распространенным симптомом СОАС. По данным многочисленных клинических исследований, использование ротовых аппликаторов у больных с СОАС значительно уменьшает выраженность дневной сонливости. При сравнительном анализе обнаруживается незначительное преимущество в этом отношении титруемых аппликаторов.

Использование СиПАП-терапии при СОАС легкой и средней тяжести не продемонстрировало преимуществ этого метода лечения по этому показателю по сравнению с ротовыми приспособлениями.

Опубликовано достаточно большое количество исследований, в которых изучалось влияние СиПАП-терапии на СОАС и развитие таких сосудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и цереброваскулярная болезнь. В одном рандомизированном контролируемом исследовании в течение двух лет наблюдались 235 больных с впервые перенесенным ишемическим инсультом. СиПАП-терапия назначалась на третий – шестой день от начала заболевания. Было установлено, что раннее начало СиПАП-терапии ускоряет восстановление неврологических функций и уменьшает смертность от повторных сосудистых катастроф [20].

Применение ротовых аппликаторов у больных с СОАС также сопровождалось снижением систолического, диастолического и среднего артериального давления. В исследовании М. Barnes и соавт. (2004) в течение трех месяцев оценивали влияние ротовых приспособлений на показатели артериального давления у больных с СОАС. Было обнаружено снижение диастолического давления в ночное время на 2,2 мм рт. ст., но во время бодрствования отличий от группы плацебо не отмечалось [19].

Использование ротовых приспособлений также влияло на показатели артериального давления у больных с дыхательными нарушениями во сне. По данным метаанализа, у пациентов с СОАС и артериальной гипертензией на фоне применения ротовых аппликаторов наблюдалось существенное уменьшение артериального давления в бодрствовании по сравнению с группой без такого лечения [21].

Несмотря на то что в 40% случаев побочные эффекты приводили к отмене лечения аппликаторами [22], частота побочных эффектов при применении ротовых приспособлений и СиПАП-терапии

была сравнимой [11]. Самыми распространенными побочными эффектами на фоне применения ротовых аппликаторов являются слюнотечение и чувство дискомфорта во рту и на зубах, при этом после длительного применения побочные эффекты становятся менее выраженными. Побочные эффекты длительного применения оральных аппликаторов в виде изменения прикуса и дискомфорта в области височно-нижнечелюстного сустава чаще всего наблюдались в детском возрасте [11].

Американской академией медицины сна предложены следующие положения по рациональному использованию ротовых аппликаторов [15].

1. Лечение первичного храпа с помощью ротовых аппликаторов – это наиболее эффективный метод.
2. Для лечения СОАС наиболее эффективными являются титруемые приспособления.
3. В случае низкой приверженности СиПАП-терапии методом выбора является использование ротовых приспособлений.
4. Во время лечения ротовыми приспособлениями наблюдение стоматологом снижает риск возникновения нежелательных побочных эффектов.
5. На фоне лечения ротовыми аппликаторами необходимо проводить периодические диагностические процедуры для уточнения эффективности лечения или коррекции.

Заключение

Актуальность проблемы СОАС и храпа для современной медицины обусловлена распространенностью этих состояний и их сердечно-сосудистых последствий. В многочисленных исследованиях показана эффективность использования ротовых аппликаторов для лечения неосложненного храпа и легких форм СОАС, подтверждено значительное улучшение качества жизни таких больных. Более того, использование ротовых приспособлений – это единственная неинвазивная альтернатива СиПАП-терапии. *



Литература

1. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016.
2. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Kezirian E.J., Goldberg A.N. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006. Vol. 132. № 2. P. 206–213.
4. 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.
5. Peppard P.E., Yong T., Palta M. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // JAMA. 2000. Vol. 284. № 23. P. 3015–3021.
6. Won C.H., Li K.K., Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillo-mandibular surgery // Proc. Am. Thorac. Soc. 2008. Vol. 5. № 2. P. 193–199.
7. Shepard J.W. Jr., Thawley S.E. Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea // Am. Rev. Respir. Dis. 1989. Vol. 140. № 3. P. 711–716.
8. Hoffstein V., Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea // Chest. 1994. Vol. 106. № 2. P. 466–471.
9. Miller W.P. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance // Am. J. Med. 1982. Vol. 73. № 3. P. 317–321.
10. Scherr D.L., Dort C.L., Almeida F.R. et al. Definition of an effective oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring: a report of the American Academy of Dental Sleep Medicine // J. Dent. Sleep Med. 2014. Vol. 1. № 1. P. 39–50.
11. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing // Sleep Breath. 2007. Vol. 11. № 1. P. 1–22.
12. Hoekema A., Stegenga B., De Bont L.G. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea – hypopnea: a systematic review // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. 2004. Vol. 15. № 3. P. 137–155.
13. Schmidt-Nowara W.W., Meade T.E., Hays M.B. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis // Chest. 1991. Vol. 99. № 6. P. 1378–1385.
14. Ferguson K.A., Cartwright R., Rogers R. et al. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review // Sleep. 2006. Vol. 29. № 2. P. 244–262.
15. Ramar K., Leslie C., Sheri G. et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015 // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11. № 7. P. 773–827.
16. Johnston C.D., Gleadhill I.C., Cinnamond M.J. et al. Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial // Eur. J. Orthod. 2002. Vol. 24. № 3. P. 251–262.
17. Gagnadoux F., Fleury B., Vielle B. et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea // Eur. Respir. J. 2009. Vol. 34. № 4. P. 914–920.
18. Hoekema A., Stegenga B., Bakker M. Simulated driving in obstructive sleep apnoea-hypopnoea; effects of oral appliances and continuous positive airway pressure // Sleep Breath. 2007. Vol. 11. № 3. P. 129–138.
19. Barnes M., McEvoy R.D., Banks S. et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 170. № 6. P. 656–664.
20. Hsu C.Y., Vennelle M., Li H.Y. et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomized controlled trial of continuous positive airway pressure // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2006. Vol. 77. № 10. P. 1143–1149.
21. Gotsopoulos H., Kelly J.J., Cistulli P.A. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial // Sleep. 2004. Vol. 27. № 5. P. 934–941.
22. Almeida F.R., Lowe A.A., Tsuiki S. et al. Long-term compliance and side effects of oral appliances used for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome // J. Clin. Sleep Med. 2005. Vol. 1. № 2. P. 143–152.

Opportunities for Treatment of Snoring and Obstructive Sleep Apnea with Oral Appliances

S.L. Tsenteradze, M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

Obstructive sleep apnea and snoring are the most common forms of sleep breathing disorders. Hypertension, diabetes, obesity and cardiovascular catastrophes are the frequent consequences of such disorders. Treatment choice includes surgery and behavioral therapy depending on disease severity. Continuous positive airway pressure is the most effective nonsurgical method for severe forms of obstructive sleep apnea. It is recommended to use oral appliances, rather no treatment, for adult patients with obstructive sleep apnea who are intolerant of continuous positive airway pressure therapy or prefer alternative therapy.

Key words: sleep, snoring, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, oral appliances



Диагностика дневной сонливости

О.В. Бабкина, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Бабкина, med-ow@mail.ru

Дневная сонливость достаточно распространенное состояние, не приводящее, как правило, к существенному ограничению жизнедеятельности. Однако если дневная сонливость носит постоянный характер, она способна значительно снизить качество жизни пациентов, в частности лишить возможности продолжать обучение, работать, водить автомобиль. В статье рассмотрены основные причины дневной сонливости и методы ее диагностики.

Ключевые слова: дневная сонливость, гиперсомния, нарколепсия, орексин, множественный тест латентности сна

Дневная сонливость (ДС) – состояние, характеризующееся неспособностью поддерживать достаточный уровень бодрствования в течение дня, сопровождающееся эпизодами неуправляемой потребности в сне, приводящими к непреднамеренным засыпаниям. ДС может оказывать негативное влияние на качество жизни не только больного, но и членов его семьи, коллег и общество в целом. Данное состояние ассоциировано со снижением скорости психомоторных реакций, вследствие чего не только уменьшается производительность труда, но и повышается опасность для жизни самого больного и окружающих. Так, ДС становится причиной дорожно-транспортных происшествий примерно в 20% случаев [1].

Виды дневной сонливости

В настоящее время выделяют физиологическую, патологическую и субъективную сонливость [2]. Физиологическая сонливость – потребность человека в сне. Физиологическая сонливость отличается от патологической скоростью засыпания и способностью противостоять ей. Субъективная

сонливость – ощущение сонливости в отсутствие таковой в реальности.

Причины дневной сонливости

Причины развития ДС можно разделить на две группы:

- 1) заболевания, сопровождающиеся первичной недостаточностью систем бодрствования;
- 2) нарушения ночного сна, аффективные нарушения, прием некоторых лекарственных средств, а также различные неврологические и соматические заболевания (рис. 1).

Нарушения ночного сна

Самой частой причиной ДС у работающих считается синдром недостаточного сна, возникающий при регулярном ограничении длительности сна. У таких больных при обследовании не выявляют нарушений, которые могли бы привести к ДС. Они быстро засыпают, и их ночной сон качественный, однако его продолжительность ограничена в связи с различными социальными факторами. Раннее пробуждение приводит к несоответствию между потребностью в сне и его продолжительностью. При достижении

достаточной продолжительности сна, например в отпуске, жалобы на ДС, как правило, отсутствуют.

Нарушения ночного сна – апноэ, синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей во сне также становятся причиной сонливости в дневное время. Синдром обструктивного апноэ сна в средней возрастной группе отмечается у 4% мужчин и 2% женщин [3]. Он чаще других первичных расстройств сна приводит к развитию ДС. Повторяющиеся эпизоды апноэ, гипопноэ и десатураций обуславливают увеличение количества электроэнцефалографических активаций (пробуждений). В результате нарушается структура сна. Он характеризуется фрагментарностью, снижением представленности глубоких стадий. Следствием хронической депривации глубоких стадий сна становятся неосвежающий сон, ДС, снижение когнитивных функций и др.

При синдроме обструктивного апноэ сна могут наблюдаться артериальная гипертензия (более выраженная в ночное время), легочная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, снижение либидо. Синдром обструктивного апноэ сна следует заподозрить у пациентов с избыточной массой тела и резистентной к терапии артериальной гипертензией, предъявляющим жалобы на храп и остановку дыхания во сне, а также при деформации лицевого скелета и заболеваниях ЛОР-органов.

Синдром беспокойных ног характеризуется возникновением неприятных ощущений, чаще в ногах, также могут быть вовлечены другие части тела, при нахождении в состоянии покоя преимущест-



венно в вечернее и ночное время, вынуждающих больного совершать облегчающие движения. Это нарушает засыпание и ведет к снижению общей продолжительности сна. Кроме того, в 75–80% случаев синдром беспокойных ног сочетается с синдромом периодических движений конечностей во сне, что может сопровождаться электроэнцефалографическими активациями и приводить к пробуждению больного.

Еще одна причина ДС – нарушение циркадианных ритмов. При синдроме задержки фазы сна время засыпания сдвигается на два и более часа позже принятого в данной социальной среде, при этом попытки уснуть в более раннее время не приводят к желаемому результату. Соответственно у таких пациентов утреннее пробуждение должно наступать позже, однако социальные факторы вынуждают их вставать раньше комфортного времени. Как следствие, больные жалуются на ДС в первой половине дня, снижение внимания и работоспособности. Смещение времени засыпания на два и более часа раньше желаемого или установленного называется синдромом ранней фазы сна. Последний характеризуется ДС преимущественно в вечернее время и пробуждением во второй половине ночи с невозможностью вновь заснуть. Диагноз «нарушение цикла „сон – бодрствование“» ставится на основании записей дневников больных или данных актиграфии, подтверждающих наличие сдвига привычного времени сна на более поздние или более ранние часы.

Повреждение центров бодрствования

К ДС может привести нарушение систем бодрствования. Состояние бодрствования поддерживается благодаря скоординированной работе нескольких центров: медиального парабрахиального ядра дорсальной покрышки мозга (глутаматергические нейроны), педункулопонтинного ядра (холинергические нейроны), вентральной области покрышки (дофаминерги-



Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

Рис. 1. Основные причины ДС

ческие нейроны), дорсальных и медиальных ядер шва (серотонинергические нейроны), синего пятна (норадренергические нейроны) [3]. Указанные ядра участвуют в активации таламуса, гипоталамуса, базальной области переднего мозга и мотонейронов спинного мозга и тормозят главный центр медленного сна, расположенный в вентролатеральной преоптической области. Основная роль в поддержании состояния бодрствования отводится орексинергической и гистаминергической системам, которые запускают вышеперечисленные центры бодрствования и активируют кору головного мозга.

Нарколепсия – заболевание, характеризующееся приступами непреодолимой ДС, полной или частичной утраты мышечного тонуса (катаплексией) и другими феноменами, связанными с фазой быстрого сна (фазой сна с быстрыми движениями глаз). Оно развивается при избирательном аутоиммунном поражении орексинергических нейронов латерального гипоталамуса.

Классическая клиническая картина заболевания складывается из пяти составляющих: ДС и императивных засыпаний, приступов катаплексии, гипнагогических и гипнопомпических галлюцинаций, катаплексии пробуждения (сонный паралич) и нарушения

ночного сна. Полная нарколептическая пентада встречается редко и не является обязательной для постановки диагноза. Обязательным симптомом нарколепсии считается ДС.

В зависимости от наличия приступов катаплексии выделяют нарколепсию первого типа (с катаплексией) и второго типа (без катаплексии). У 90–95% больных нарколепсией первого типа определяется низкий уровень орексина в ликворе (< 110 пг/мл), что свидетельствует о поражении орексинергической системы [3]. При нарколепсии второго типа содержание орексина в ликворе не снижено, поэтому существует предположение, что это другое, отличное от нарколепсии первого типа заболевание или группа заболеваний. Патогенез нарколепсии второго типа до сих пор не установлен. К наиболее частым провоцирующим факторам относятся черепно-мозговая травма и вирусные инфекции. Если у пациентов с ДС впоследствии развиваются приступы катаплексии или снижается содержание орексина в ликворе, диагноз может быть изменен на нарколепсию первого типа.

С избыточной сонливостью днем и увеличением продолжительности ночного сна ассоциируется идиопатическая гиперсомния. В данном случае ДС должна быть



подтверждена результатами множественного теста латентности сна (МТЛС) (средняя латентность ≤ 8 минут), суточной полисомнографии (общее время сна ≥ 660 минут) или актиграфии. Более чем у 30% больных длительность ночного сна превышает десять часов, при этом эффективность сна высокая – в среднем от 90 до 94% [3]. В 36–66% случаев отмечается тяжелая инерция сна (сонное опьянение). Кроме того, пациентам с идиопатической гиперсомнией дневной сон не приносит облегчения в отличие от пациентов с нарколепсией.

Другие причины

Жалобами на расстройства сна и бодрствования, в частности на затруднение засыпания, ночные пробуждения, низкое качество сна, неосвежающий сон, ДС, могут сопровождаться аффективные нарушения. Как правило, у таких больных указанные жалобы выходят на первый план, а нейропсихиатрические нарушения выявляются только после длительного общения с пациентами или их тестирования с использованием специализированных шкал. При этом на фоне терапии антидепрессантами наблюдается исчезновение не только нейропсихологической симптоматики, но и нарушений сна и бодрствования.

ДС может быть вторичной: развиться вследствие заболеваний центральной нервной системы

(нейродегенеративных [4] и инфекционных заболеваний, опухолей, саркоидоза, острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, особенно при поражении гипоталамуса и ствола головного мозга); эндокринных и метаболических нарушений (гипотиреоза, печеночной энцефалопатии, хронической почечной недостаточности и др.). Кроме того, ДС может быть одним из проявлений наследственных заболеваний, таких как синдром Смита – Магениса, и миотонической дистрофии. В этом случае ДС – следствие сопутствующих нарушений дыхания во сне.

Причинами ДС также могут стать прием седативных, дофаминергических [4], нестероидных противовоспалительных средств, некоторых антибиотиков, спазмолитиков, антиаритмических средств. После отмены препарата симптомы, как правило, регрессируют. Если ДС сохраняется, рекомендуется проведение токсикологического анализа мочи и в случае отрицательных результатов дальнейшее обследование больного.

Методы диагностики

Шкалы

Эвортская шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale – ESS) может применяться для диагностики ДС и оценки результатов лечения [5]. Она позволяет выявить гиперсомнию при различных забо-

леваниях. ESS представляет собой опросник. Пациенту предлагается оценить вероятность засыпания от 0 до 3 баллов в восьми монотонных ситуациях. При этом 0 баллов обозначает, что больной никогда не засыпает, 3 балла – существует высокая вероятность уснуть. Максимальная сумма баллов – 24 (табл. 1). Десять баллов и выше позволяют заподозрить ДС. Согласно результатам большинства исследований, такая оценка имеет самую высокую чувствительность и специфичность для диагностики ДС. В то же время ряд исследователей отмечают, что большая чувствительность соответствует 11 и 14 баллам.

Стэнфордская шкала сонливости (Stanford Sleepiness Scale – SSS) также позволяет провести оценку сонливости [6]. Пациент должен выбрать один из семи вариантов ответа, наиболее отражающий уровень сонливости непосредственно во время заполнения шкалы. К преимуществам SSS можно отнести простоту и возможность многократного повторного использования. К недостаткам – отсутствие нормативных данных и сложность сравнения результатов между пациентами.

Каролинская шкала сонливости (Karolinska Sleepiness Scale – KSS) по дизайну похожа на SSS. Однако больному предлагается выбрать уже не из семи, а из девяти утверждений, описывающих его состояние на данный момент [7]. Семь баллов и выше свидетельствуют о патологической сонливости. KSS широко применяется в клинической практике для оценки уровня сонливости у профессиональных водителей, работников нефтяной промышленности, машинистов, пилотов, а также в клинических исследованиях лекарственных средств.

Субъективная оценка, как правило, не отражает реальную выраженность ДС: часть пациентов аггравирует, другие, напротив, отрицают или уменьшают число эпизодов повышенной сонливости и императивных засыпаний. Последние могут описывать ДС как периоды снижения внима-

Таблица 1. Эвортская шкала сонливости*

Ситуация	Вероятность задремать или уснуть
Сидя во время чтения	
При просмотре телепередач	
Сидя в общественном месте (кино, театр)	
В автомобиле в качестве пассажира при движении час или более	
Во второй половине дня, отдыхая лежа	
Во время разговора с кем-нибудь, сидя	
Сидя спокойно после обеда (без приема алкоголя)	
За рулем автомобиля в пробке, на светофоре	
Общая оценка	

* Вспомните Ваше состояние за последнюю неделю, включая сегодняшний день. Отметьте цифрами в правом столбце, насколько велика вероятность задремать или уснуть в нижеперечисленных ситуациях, при условии, что 0 – никогда не засыпаю, 1 – есть некоторые шансы уснуть, 2 – умеренная вероятность уснуть, 3 – высокая вероятность уснуть.



ния и затруднения мышления или предъявлять жалобы на повышенную утомляемость и усталость. Известно, что ощущение ДС может нарушаться при длительной депривации сна. Поэтому при подозрении на синдром гиперсомнии может быть рекомендована беседа врача с родственником больного.

Тесты

Множественный тест латентности сна. Для объективной оценки ДС в клинической практике и научных целях применяются различные тесты. «Золотым стандартом» диагностики ДС является МТЛС [8]. Сонливость – это физиологическое состояние, предшествующее сну. Однако скорость, с которой происходит засыпание, отличается при нормальной и патологической сонливости. Показатель «время засыпания» (латентность сна) взят за основу МТЛС. Протокол исследования подразумевает от четырех до шести укладываний пациента в постель в затемненной комнате в течение дня с двухчасовыми интервалами. Во время каждого укладывания пациенту предлагается заснуть в течение 20 минут. Накануне исследования обязательно проводится ночная полисомнография для подтверждения получения достаточного времени сна, а также исключения расстройств ночного сна, которые могли бы привести к ДС. Результаты исследований показывают, что депривация сна перед МТЛС снижает латентное время сна и может привести к ложноположительным результатам.

При оценке данных учитывается среднее время засыпания и раннее начало фазы быстрого сна (в течение 15 минут после засыпания или начало сна с фазы быстрого сна). Поскольку крупные популяционные исследования с регламентированным протоколом проведения МТЛС отсутствуют, достаточной нормативной базы по указанному тесту на сегодняшний день не существует [9]. Однако установлено, что средняя латентность сна у здоровых добровольцев составляет от $10,4 \pm 4,3$ до $11,6 \pm 5,2$ минуты в зависимости от числа укладыва-

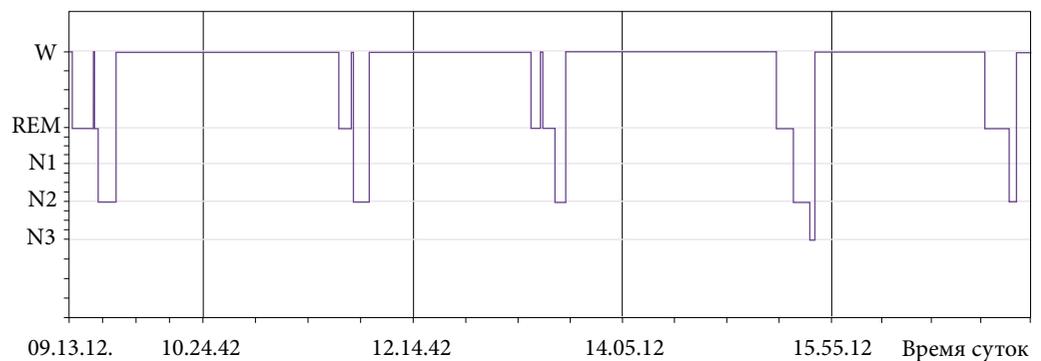
ний – четыре и пять соответственно. Учитывая, что 95% значений должно находиться в пределах двух стандартных отклонений от среднего, средняя величина латентности сна может составлять от 1,8 до 19 минут при четырех укладываниях и от 1,2 до 20 минут при пяти [9], что представляется сомнительным. Так, по данным мета-анализа, средняя латентность сна $3,1 \pm 2,9$ минуты наблюдается, как правило, только у пациентов с нарколепсией (рис. 2). При идиопатической гиперсомнии этот показатель равен $6,2 \pm 3,0$ минуты [10]. Именно поэтому Американской академией медицины сна (American Academy Sleep Medicine) в качестве диагностического критерия гиперсомнии предложено ограничиться восемью минутами и менее [11]. Однако у некоторых больных гиперсомнией средняя латентность сна составляет более восьми минут. В подобных случаях требуется тщательный анализ клинической картины или проведение повторного МТЛС.

Так как МТЛС чувствителен к депривации сна, одновременно рекомендуется ведение дневников сна пациентами или выполнение актиграфии за неделю до исследования. Необходимо учитывать, что не всем пациентам достаточно шестичасового сна.

Как правило, два и более эпизода раннего начала фазы быстрого сна являются признаком нарколепсии. В то же время они могут фиксироваться и при синдроме обструктивного апноэ сна, нейродегенеративных и других заболеваниях, сопровождающихся поражением латеральных отделов гипоталамуса [12]. Следовательно, при выявлении эпизодов раннего начала фазы быстрого сна необходимо интерпретировать полученные данные с учетом клинической картины заболевания и данных полисомнографии. При подозрении на нарколепсию показано также определение уровня орексина А (гипокретина 1) в ликворе. Снижение этого показателя является высокоспецифичным маркером заболевания.

Тест поддержания бодрствования (ТПБ) используется, как правило, в научных целях [10]. С его помощью оценивается способность пациента оставаться в состоянии бодрствования. ТПБ проводится в затемненной комнате. Больному, сидящему в удобном кресле, дается указание не засыпать как можно дольше, при этом запрещается заниматься деятельностью, требующей внимания, и физическими упражнениями. Средний показатель латентности сна определяется по результатам четырех тестов с интервалом между ними в два часа. Один тест длится от 40 до 60 минут (в зависимости от дизайна протокола). ТПБ применяют для оценки результатов лечения нарколепсии и синдрома обструктивного апноэ

лепсии. В то же время они могут фиксироваться и при синдроме обструктивного апноэ сна, нейродегенеративных и других заболеваниях, сопровождающихся поражением латеральных отделов гипоталамуса [12]. Следовательно, при выявлении эпизодов раннего начала фазы быстрого сна необходимо интерпретировать полученные данные с учетом клинической картины заболевания и данных полисомнографии. При подозрении на нарколепсию показано также определение уровня орексина А (гипокретина 1) в ликворе. Снижение этого показателя является высокоспецифичным маркером заболевания.



Примечание. Средняя латентность сна составила 1,3 минуты, зарегистрировано пять эпизодов раннего начала фазы быстрого сна. REM – фаза быстрого сна, W – бодрствование, N 1, 2, 3 – соответствующие стадии медленного сна.

Рис. 2. График проведения МТЛС у пациента с нарколепсией первого типа (пять укладываний)



сна или диагностики ДС в качестве дополнительного метода к МТЛС. Сложность проведения данного исследования в клинической практике обусловлена отсутствием установленных границ нормы: средняя латентность сна менее восьми минут служит критерием постановки диагноза «гиперсомния», а интервал от 8 до 40 минут имеет неопределенную значимость. Необходимо отметить, что средняя латентность сна менее 19 минут – причина засыпания за рулем и возникновения дорожно-транспортных происшествий [12]. У здоровых лиц средняя латентность сна составляет 30,4 минуты. Способность оставаться в состоянии бодрствования в течение всего времени проведения ТПБ подтверждает отсутствие гиперсомнии.

Психомоторные тесты – еще одна группа диагностических тестов. Такие тесты позволяют определить уровень сонливости по снижению способности сохранять активное внимание. Результаты психомоторных тестов могут быть ложноположительными, но не ложноотрицательными (табл. 2). Один из наиболее часто используемых психомоторных тестов разработан D. Dinges и соавт. в 1985 г. – Psychomotor Vigilance Task (PVT) [13]. Испытуемый должен нажимать на кнопку каждый раз, когда на экране компьютера появляется светящаяся точка. Оцениваются скорость реакции и количество пропущенных точек. Результаты выполнения теста коррелируют с результатами SSS и МТЛС.

Протокол теста Oxford Sleep Resistance Test (OSLER) аналогичен протоколу ТПБ [14]. Пациент в течение 40 минут должен следить за появлением светового сигнала на экране и при его появлении нажимать на кнопку. Всего проводится четыре теста с интервалами в два часа. Испытание останавливается по истечении 40 минут или при значительном запаздывании реакции на сигнал, что свидетельствует о снижении способности поддерживать бодрствование.

Электрофизиологические методы

Актиграфия – объективный и доступный метод, который дает возможность выявить эпизоды засыпаний в дневное время, расстройства поведения в фазе быстрого сна, периодические движения конечностей во сне, нарушения циркадианных ритмов и установить общую продолжительность сна [15]. Актиграфия не требует пребывания пациента в клинике: современные приборы позволяют проводить запись в течение нескольких дней или недель. Как следствие, повышается вероятность фиксации эпизодов засыпаний. Актиграф выявляет движения и строит график суточной двигательной активности. Поэтому данные пожилых пациентов и пациентов с ограниченной физической активностью сложнее поддаются интерпретации. Актиграфия может использоваться как объективный метод диагностики, однако она не позволяет определить причины ДС, например апноэ сна.

Известно, что размер зрачков человека зависит от уровня освещенности и активности парасимпатической и симпатической систем. При засыпании парасимпатические влияния усиливаются и происходит сужение зрачков. Сонливость также приводит к снижению скорости реакции зрачков на источник света. *Пупиллография* использовалась в нескольких исследованиях для оценки уровня сонливости и выявления нарколепсии [16]. Несмотря на то что данный метод помогает объективизировать ДС, существуют серьезные ограничения для его применения в клинической практике. Первое ограничение – сложность исполнения. Второе – отсутствие четких критериев оценки нормальных и патологических значений. С помощью *автоматического анализа электроэнцефалограммы* также можно установить уровень сонливости – электроэнцефалография, электроокулография и электромиография являются технической основой проведения МТЛС. При депривации сна увеличивается мощность спектра в дельта-диапазоне. Следовательно, это может быть критерием оценки уровня сонливости. Некоторые авторы, ссылаясь на то, что повышенная сонливость приводит к изменению реактивности центральной нервной системы, утверждают, что необходимо оценивать не электроэнцефалограмму покоя, а вызванные сенсорные потенциалы [16]. Использование данного метода ограничивается отсутствием стандартизации тех-

Таблица 2. Сравнение методов диагностики ДС

Метод диагностики	Нормативная база	Ложноположительный результат	Ложноотрицательный результат
МТЛС	+	–	+*
ТПБ	+	+**	–
Электроэнцефалография	–	–	Не известно
Пупиллография	–	–	Не известно
Психомоторные тесты	–	+	–
ESS	+	+	+
SSS	–	+	–

* МТЛС может давать ложноотрицательный результат, если пациент старается оставаться в состоянии бодрствования.

** ТПБ может давать ложноположительный результат, если пациент не старается поддерживать состояние бодрствования.



ники проведения исследования и нормативной базы. Кроме того, высокая степень индивидуальных различий существенно затрудняет его внедрение в клиническую практику.

Заключение

ДС относится к социально значимым расстройствам, поэтому требует пристального внимания специалистов. Активное изучение ДС позволило значительно расширить представление о причинах ее возникновения. Если пациент предъявляет жалобы на ДС, необходимо полноценно его обследовать и тщательно собрать

анамнез. Первый шаг к эффективному лечению ДС – подтверждение гиперсомнии. В настоящее время существует широкий спектр субъективных и объективных инструментальных методов диагностики: шкалы, психомоторные и вегетативные тесты, электрофизиологические методы исследования. Основным методом диагностики считается МТЛС. В большинстве случаев данный тест позволяет поставить диагноз «гиперсомния» и провести ее дифференциальную диагностику. Однако иногда его бывает недостаточно, поскольку в настоящее время отсутствует пол-

ноценная нормативно-исследовательская база. Альтернативой МТЛС может стать ТПБ, однако он более сложен в проведении и интерпретации результатов. Самым простым и дешевым методом диагностики ДС являются шкалы, которые в случае необходимости можно дополнить другими методами. Приходится констатировать, что, несмотря на достаточный арсенал средств диагностики ДС, они все не идеальны и требуют дальнейшего совершенствования. Именно поэтому в сложных ситуациях необходимо применение нескольких диагностических методик. *

Литература

1. *Pizza F., Jaussent I., Lopez R. et al.* Car crashes and central disorders of hypersomnolence: a French study // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. № 6. ID e0129386.
2. *Carskadon M.A., Dement W.C.* Daytime sleepiness: quantification of a behavioral state // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1987. Vol. 11. № 3. P. 307–317.
3. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016.
4. *Левин О.С., Федорова Н.В.* Болезнь Паркинсона. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
5. *Johns M.W.* A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep*. 1991. Vol. 14. № 6. P. 540–545.
6. *Hoddes E., Dement W., Zarcone V.* The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS) // *Psychophysiology*. 1972. Vol. 9. P. 150.
7. *Akerstedt T., Gillberg M.* Subjective and objective sleepiness in the active individual // *Int. J. Neurosci.* 1990. Vol. 52. № 1–2. P. 29–37.
8. *Carskadon M.A., Dement W.C.* Effects of total sleep loss on sleep tendency // *Percept. Mot. Skills*. 1979. Vol. 48. № 2. P. 495–506.
9. *Littner M.R., Kushida C., Wise M. et al.* Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test // *Sleep*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 113–121.
10. *Sullivan S.S., Kushida C.A.* Multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test // *Chest*. 2008. Vol. 134. № 4. P. 854–861.
11. *Sateia M.J.* International classification of sleep disorders – third edition: highlights and modifications // *Chest*. 2014. Vol. 146. № 5. P. 1387–1394.
12. *Kryger M.H., Roth T., Dement W.C.* Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
13. *Dinges D.F., Powell J.W.* Microcomputer analyses of performance on a portable, simple visual RT task during sustained operations // *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* 1985. Vol. 17. P. 652–655.
14. *Bennett L.S., Stradling J.R., Davies J.O.* A behavioral test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea // *J. Sleep Res.* 1997. Vol. 6. № 2. P. 142–145.
15. *Tsai S.C.* Excessive sleepiness // *Clin. Chest Med.* 2010. Vol. 31. № 2. P. 341–351.
16. *Kryger M.H., Roth T., Dement W.C.* Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis: WB Saunders, 2011.

Diagnostic of Daytime Sleepiness

O.V. Babkina, M.G. Poluektov, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Contact person: Olga Viktorovna Babkina, med-ow@mail.ru

Many people periodically suffer from episodic excessive daytime sleepiness, but it is rarely leads to the serious consequences. In contrast, constant sleepiness seriously influences the patient's quality of life, resulting in lack of social functioning and denial of driving. This review presents methods of estimation of daytime sleepiness considering its practical application.

Key words: daytime sleepiness, hypersomnia, narcolepsy, orexin, multiple sleep latency test



Климактерический синдром, расстройства сна и мелатонин

И.М. Мадаева, Н.В. Семенова, И.Н. Данусевич, Л.И. Колесникова

Адрес для переписки: Ирина Михайловна Мадаева, nightchild@mail.ru

От 25 до 50% женщин в период менопаузы отмечают те или иные проблемы, связанные со сном. Авторами было проведено исследование структуры нарушений сна у женщин в климактерическом периоде, в том числе определение содержания мелатонина в слюнной жидкости в разное время суток. Это дало возможность составить представление о циркадианном ритме секреции данного гормона в разные фазы климактерия в зависимости от наличия или отсутствия нарушений сна. Был сделан вывод о том, что в перименопаузе нарушения сна у женщин связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток. Однако в постменопаузе секреция мелатонина снижена у женщин как с нарушениями сна, так и без таковых. Женщинам в возрасте от 45 до 60 лет можно рекомендовать прием препаратов мелатонина в дозе 3 мг в вечернее время и светотерапию в ранние утренние часы в спектре «голубой волны» по 15–20 минут, что позволит нормализовать секрецию мелатонина и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: сон, перименопауза, постменопауза, инсомния, мелатонин, светотерапия

Введение

В жизни каждой женщины наступает переходный период от репродуктивной фазы к постменопаузе – климактерий (климакс, климактерический период, от греч. *climacter* – ступень лестницы). В течение этого периода на фоне возрастных измене-

ний в репродуктивной системе доминируют инволюционные процессы, характеризующиеся постепенным снижением и «выключением» функции яичников: сначала репродуктивной, а затем и гормональной, что проявляется прекращением фертильности и менструации [1].

По данным зарубежных исследователей, в период менопаузы те или иные проблемы, связанные со сном, отмечают от 25 до 50% женщин (для сравнения, в фертильном возрасте 15%) [2, 3]. Большинство ученых связывают это с гормональными и метаболическими изменениями, происходящими в организме женщины. Женщины в целом страдают нарушениями сна чаще, чем мужчины, с возрастом гендерные различия частоты нарушений сна становятся все более значимыми [4]. И у мужчин, и у женщин ухудшаются показатели эффективности сна, увеличивается время засыпания и бодрствования после засыпания, значимо снижается время быстрого сна [5]. Однако, по данным анализа структуры сна 50–60-летних людей, у женщин по сравнению с мужчинами больше число пробуждений, меньше представленность глубоких стадий фаз медленного и быстрого сна, увеличена длительность первой стадии медленноволновой фазы сна. Таким образом, паттерн сна у женщин в климактерическом периоде свидетельствует о большей фрагментированности, нарушении сегментарной организации и ухудшении эффективности сна [6].



Причины нарушения сна у женщин в климактерическом периоде

С возрастом цикл «сон – бодрствование» у женщины претерпевает существенные метаморфозы, что связано с физиологическими изменениями в органах и тканях организма при старении, прежде всего дегенерацией нейронов головного мозга. Подобные изменения архитектуры сна у женщин во многом обусловлены изменением гормонального статуса при наступлении менопаузы.

Одну из основных ролей в регуляции циркадианных ритмов отводят эпифизу и вырабатываемому им гормону мелатонину. Известны возрастные особенности секреции мелатонина, которые затрагивают не только уровень, но и суточную кривую выработки данного гормона [7]. Предполагают, что изменение секреции мелатонина при наступлении и развитии менопаузы влияет на метаболические процессы и способствует формированию различных заболеваний, в частности нарушений сна [8]. При этом уровень секреции гормона мелатонина коррелирует со степенью тяжести климактерического синдрома [9].

Помимо многообразия биологических регуляторных эффектов мелатонин обладает антиоксидантной активностью, играет важную роль в развитии окислительного стресса [10]. В предыдущих исследованиях нами было показано, что у женщин наблюдаются повышение активности процессов перекисного окисления липидов и угнетение системы антиоксидантной защиты, наиболее выраженное в период постменопаузы [11].

Доказано, что у женщин с сохраненным менструальным циклом половые гормоны влияют на сон. Так, прогестерон оказывает прямой седативный эффект, стимулируя бензодиазепиновые рецепторы, что способствует повышению активности гамма-аминомасляной кислоты – важ-

нейшего тормозного медиатора, ответственного за наступление сна [12].

Механизм влияния на процесс сна эстрогенов сложнее, чем прогестерона. Показано, что эстрогены удлиняют фазу быстрого сна, уменьшают время засыпания и общее количество спонтанных пробуждений в течение ночи, увеличивают общую продолжительность сна. Доказано, что при проведении гормональной заместительной терапии у женщин в климактерическом периоде увеличивается представленность глубоких стадий медленноволновой фазы сна и фазы быстрого сна, следовательно, улучшается качество сна [13].

Эстрогены участвуют в процессе терморегуляции и способствуют поддержанию наиболее низкой температуры тела в течение ночи. При их дефиците возникает недостаточное снижение ночной температуры тела, что ведет к нарушениям структуры сна – его фрагментации и увеличению представленности поверхностных стадий.

Доказано, что менопауза ассоциирована со смещением пика выработки кортизола во время сна на более раннее время [14]. Эстрогены помогают регулировать время выработки кортизола во время сна и тем самым нормализовать его паттерн, улучшать качество бодрствования и настроение. Кроме того, эти гормоны могут оказывать прямое влияние на настроение через рецепторы в центральной нервной системе за счет модуляции активности нейротрансмиттеров (серотонина и норадреналина). Эстрогены увеличивают как количество постсинаптических серотониновых рецепторов, так и их чувствительность. Они являются агонистами некоторых рецепторов серотонина и гамма-аминомасляной кислоты, также селективно усиливают активность норадреналина в головном мозге за счет снижения активности моноаминоксидазы. Все эти эффекты эстрогенов предполагают возможность их

Представленный в России препарат мелатонина Мелаксен широко применяется в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов. Результаты исследования позволяют рекомендовать использовать этот препарат в гинекологической эндокринологии для коррекции нарушений сна при климактерическом синдроме

использования в качестве антидепрессантов [15].

Исходя из вышеизложенного, логично предположить, что нарушения сна у женщин в климактерическом периоде могут быть обусловлены как дегенеративными процессами в головном мозге при физиологическом старении, так и инволютивными гормонально-метаболическими изменениями.

Исследования эффективности сна у женщин в климактерическом периоде

L. Maartens и соавт. (2011) провели анкетирование женщин разного возраста и выявили, что жалобы на нарушение сна чаще предъявляют женщины, находящиеся в периоде пери- и постменопаузы [16].

Проспективное крупномасштабное исследование, выполненное учеными Медицинского университета г. Лексингтон (США) среди лиц в возрасте от 47 до 69 лет, показало, что основным симптомом инсомнии у женщин в постменопаузе (физиологической или хирургической) было затрудненное засыпание [17].

Вместе с тем неожиданными оказались результаты Wisconsin Sleep Cohort Study, в рамках которого оценивалось качество сна у женщин в пременопаузе, пери- и постменопаузе (n = 589). Использовались такие методы, как полисомнография и ведение

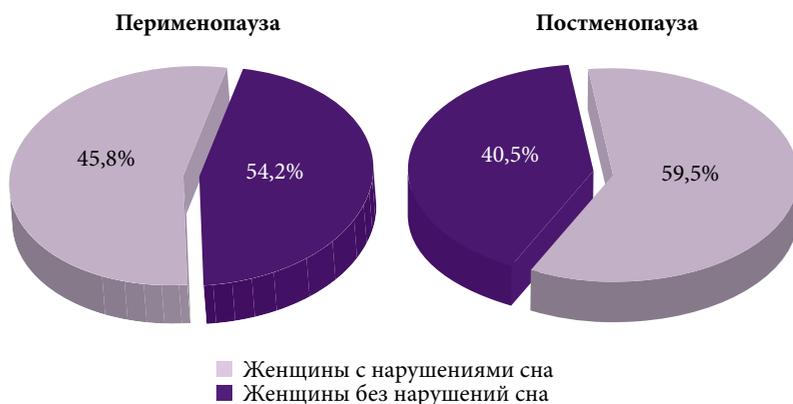


Рис. 1. Частота нарушений сна у женщин в различные фазы климактерического периода по результатам анкетирования 146 женщин

дневника сна в течение четырех – восьми лет [18]. По данным анкетирования в пре- и перименопаузе значительного ухудшения качества сна не отмечалось. Анализ мониторинга в течение ночи показателей полисомнографии показал, что эффективность сна (удлинение общего времени сна и медленноволновой фазы сна) в период постменопаузы и перименопаузы была выше, чем в пременопаузе. Большое количество работ посвящено роли вазомоторных симп-

томов, возникающих при нарушении вегетативной регуляции гипоталамуса, обусловленных изменением гормонального статуса у женщин в климактерическом периоде, в генезе инсомнии. Так, по данным Y. Erlik и соавт. (1981), существует взаимосвязь между частотой ночных «приливов» и количеством пробуждений во время сна [19]. Впоследствии J. Shaver и соавт. (1988) обнаружили, что одним из немногочисленных различий, по данным полисомнографии, у женщин с различным

менопаузальным статусом (пре-, пери- и постменопаузой) является уменьшение эффективности сна на фоне выраженных вазомоторных реакций [20].

В ходе исследования, проведенного среди женщин в постменопаузальном периоде, S. Woodward и R. Freedman (1994) выявили статистически значимое снижение эффективности сна (до 95–90%), изменение архитектуры сна и более продолжительное время бодрствования в течение ночи у женщин, предъявляющих жалобы на «приливы» [21].

Роль нарушения вегетативной регуляции у женщин климактерического периода в генезе симптомов инсомнии подтверждается положительным эффектом заместительной гормональной терапии на процесс поддержания сна, его продолжительность и эффективность [22].

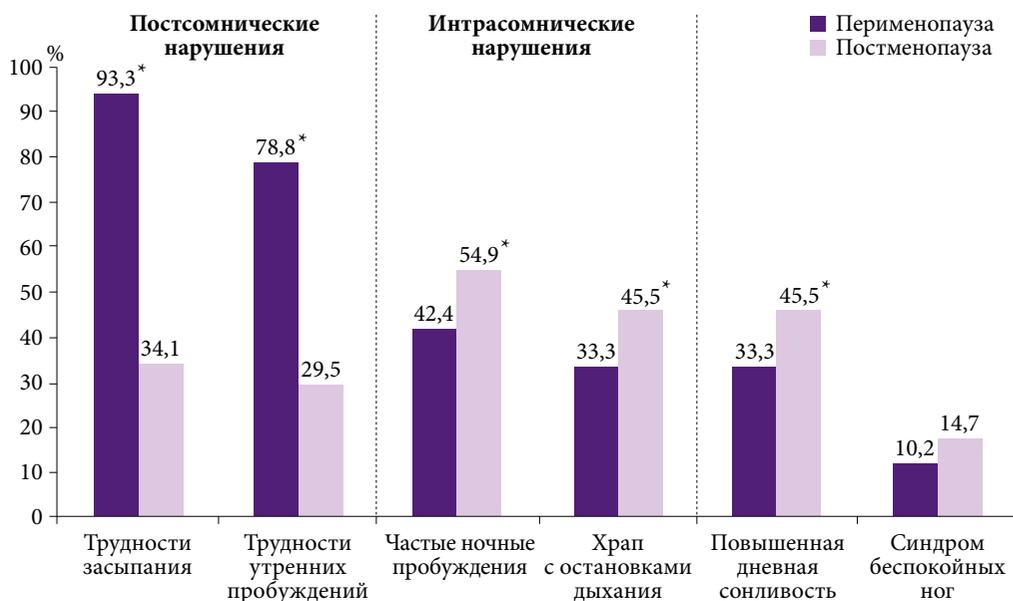
Результаты собственного исследования структуры нарушений сна у женщин в климактерическом периоде

В Сомнологическом центре Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск) нами было проведено исследование структуры нарушений сна у женщин в климактерическом периоде.

Анализ данных анкетирования по опроснику Стэнфордского центра изучения сна показал, что из 146 женщин, включенных в исследование, около половины опрошенных (n = 69, 47,2%) не предъявляли жалоб на нарушения сна (рис. 1).

Был проведен детальный анализ данных анкетирования женщин с нарушениями сна (n = 77, 52,8%). Частота нарушений сна оказалась выше у женщин в постменопаузе, чем в перименопаузе, – 59,5 против 45,8%.

В перименопаузе женщины чаще всего предъявляли жалобы на трудности засыпания (более 20 минут от момента выключения света) (n = 31, 93,3%) и ранние утренние пробуждения (n = 26, 78,8%). В постменопаузе женщин



* p < 0,05 (критерий χ^2).

Рис. 2. Структура жалоб на нарушения сна у обследованных женщин



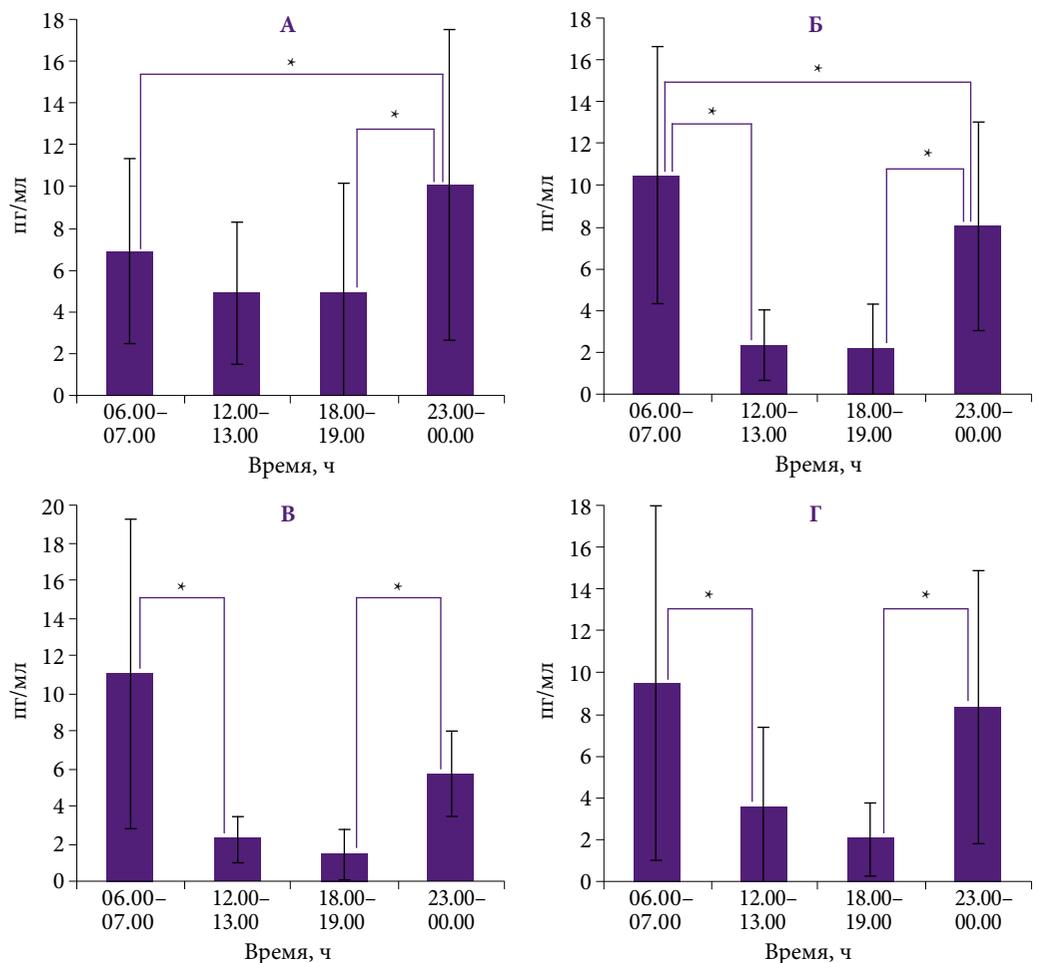
больше всего беспокоили ночные пробуждения (два и более раз за время ночного сна) – 25 (54,9%) случаев (данное нарушение отмечалось у 14 (42,4%) женщин в перименопаузе, $p < 0,001$) (рис. 2). Учитывая данные оценки субъективной выраженности симптомов инсомнии, было определено среднее значение индекса тяжести инсомнии. У женщин в перименопаузе этот показатель равнялся $21,3 \pm 0,54$, а в постменопаузе – $24,8 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), что в обоих случаях соответствует выраженным нарушениям сна. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, наблюдается тенденция роста данного индекса и соответственно выраженности инсомнических расстройств по мере прогрессирования менопаузы.

Со слов окружающих, жалобы на храп и остановки дыхания во время сна чаще наблюдались у женщин в постменопаузе, чем в перименопаузе: 20 (45,5%) и 8 (33,3%) случаев соответственно ($p < 0,001$).

Можно предположить, что для женщин в перименопаузальном периоде наиболее характерны пресомнические и постсомнические расстройства, в то время как в постменопаузе доминируют интрасомнические нарушения.

Сравнительный анализ данных анкетирования показал, что суммарный балл по шкале оценки дневной сонливости Эпворта оказался у женщин в постменопаузе в 1,63 раза выше, чем у женщин в перименопаузе: $19,93 \pm 0,78$ против $12,2 \pm 0,42$ ($p < 0,05$). Это позволило предположить наличие более тяжелой степени синдрома обструктивного апноэ сна у женщин в постменопаузальном периоде.

Нами было также определено содержание мелатонина в слюнной жидкости в разное время суток, что дало возможность составить представление о циркадианном ритме секреции данного гормона у женщин в разные фазы климактерия в зависимости от наличия у них нарушений сна (рис. 3).



* $p < 0,05$.

Рис. 3. Циркадианный ритм секреции мелатонина у женщин в климактерическом периоде: А – женщины в перименопаузе без нарушений сна; Б – женщины в перименопаузе с нарушениями сна; В – женщины в постменопаузе без нарушений сна; Г – женщины в постменопаузе с нарушениями сна

У женщин в перименопаузе, не имеющих нарушений сна, наибольшее содержание мелатонина отмечалось в ночные часы – $10,03 \pm 7,38$ пг/мл (рис. 4). К утру уровень мелатонина снижался до $6,86 \pm 4,42$ пг/мл, в дневные и вечерние часы составлял $4,91 \pm 3,36$ и $4,94 \pm 5,20$ пг/мл соответственно. Такая суточная секреция мелатонина является физиологической. У пациенток с нарушениями сна секреция мелатонина в течение суток была изменена. Самый высокий уровень данного гормона был зарегистрирован в утренние часы – $10,52 \pm 6,20$ пг/мл. Концентрация мелатонина у пациенток с нарушениями сна в дневные, вечер-

ние и ночные часы была ниже, чем у пациенток без нарушений сна, в 2,2 ($p < 0,05$), 2,3 ($p < 0,05$) и 1,3 раза соответственно. При этом в утренние часы уровень мелатонина у женщин с нарушениями сна был в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем у женщин без нарушений сна.

У женщин в постменопаузе без нарушений сна наивысший пик секреции мелатонина приходился на утренние часы – $11,02 \pm 8,16$ пг/мл (рис. 5). В дневные и вечерние часы содержание мелатонина понижалось до $2,21 \pm 1,16$ и $1,42 \pm 1,30$ пг/мл соответственно. К ночи уровень гормона значимо повышался до $5,66 \pm 2,25$ пг/мл относительно

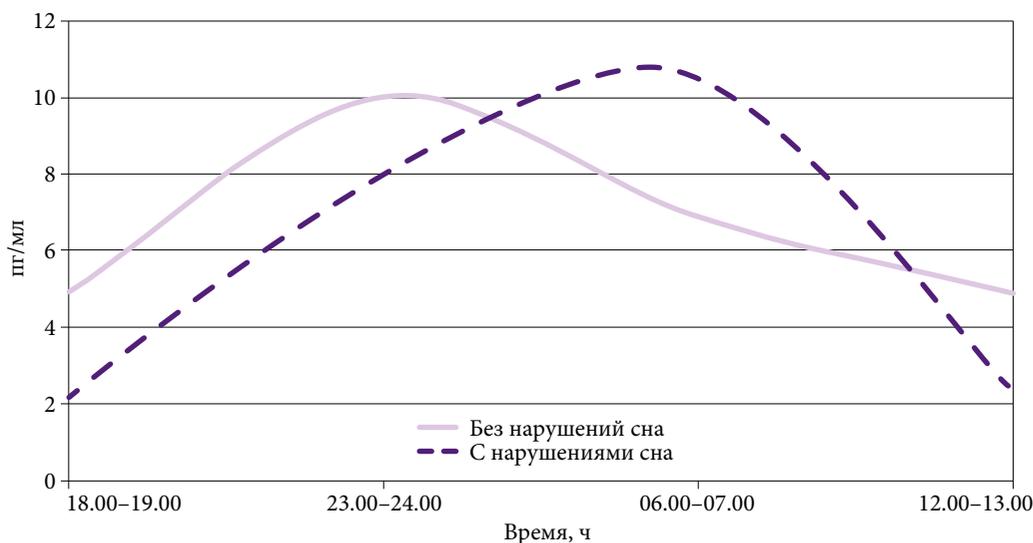


Рис. 4. Циркадианный ритм секреции мелатонина у женщин в перименопаузе

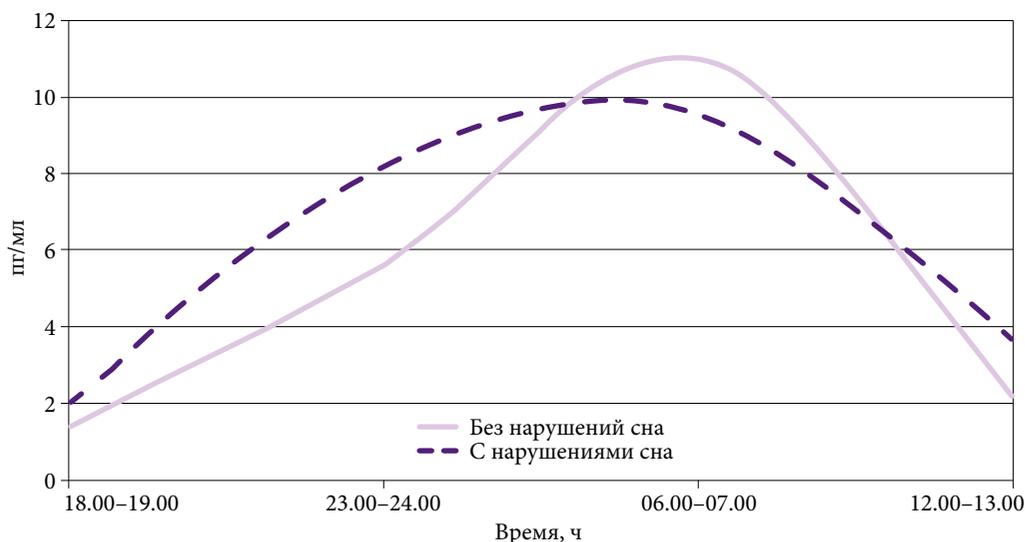


Рис. 5. Циркадианный ритм секреции мелатонина у женщин в постменопаузе

вечернего времени. У женщин с нарушениями сна отмечалась похожая тенденция распределения секреции мелатонина. В ранние утренние и ночные часы содержание мелатонина было наибольшим и составляло $9,54 \pm 8,49$ и $8,29 \pm 6,59$ пг/мл соответственно. В дневные и вечерние часы уровень мелатонина практически не отличался – $3,60 \pm 3,78$ и $2,02 \pm 1,79$ пг/мл соответственно.

Таким образом, в перименопаузе нарушения сна связаны с измененной секрецией мелатонина в течение суток. Однако

в постменопаузе данной связи не выявлено: снижение секреции мелатонина наблюдалось как при нарушениях сна, так и без таковых. С биоритмологической позиции климактерический синдром характеризуется клинической реализацией дезадаптации организма женщины в условиях, требующих повышенной активности адаптивной системы организма. При наступлении менопаузы у женщин с нарушениями сна и соответственно климактерическим синдромом можно говорить о связи дезадаптации с пониженным уровнем мела-

тонина в организме. В постменопаузе на формирование дезадаптивных процессов у женщин, вероятно, оказывают влияние другие факторы.

Выводы

Изучение особенностей циркадианного ритма секреции мелатонина как одного из основных регуляторов процесса сна и установление патогенетической роли мелатонина в формировании нарушений сна у женщин климактерического периода позволили нам разработать патогенетические рекомендации по коррекции нарушений сна у женщин в климактерическом периоде и патогенетически обосновать применение препаратов мелатонинового ряда в качестве заместительной таргетной терапии нарушений сна.

С целью нормализации и сдвига хронобиологических ритмов секреции мелатонина женщинам в климактерическом периоде мы рекомендуем проводить терапию препаратами мелатонина (прием в дозе 3 мг в вечерние часы) и светотерапию в ранние утренние часы в спектре «голубой волны» по 15–20 минут. Показано, что прием 3 мг мелатонина в течение трех – шести месяцев позволяет повысить качество и продолжительность сна, снизить уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, восстановить овариальный цикл, значительно улучшить функцию щитовидной железы, уменьшить частоту «горячих приливов» с сердцебиением, полностью исключить утреннюю депрессию и улучшить настроение [23].

Представленный в России лекарственный препарат мелатонина Мелаксен («Юнифарм Инк.», США) широко применяется в качестве адаптогена для нормализации биологических ритмов [24]. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать использовать этот препарат в гинекологической эндокринологии для коррекции нарушений сна при климактерическом синдроме у женщин в возрасте от 45 до 60 лет. *

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ





Литература

1. *Балан В.Е.* Климактерический синдром // Гинекология. 2000. Т. 2. № 5. С. 140–142.
2. *Owens J.F., Matthews K.A.* Sleep disturbance in healthy middle-aged women // *Maturitas*. 1998. Vol. 30. № 1. P. 41–50.
3. *Krystal A.D., Edinger J., Wohlgenuth W., Marsh G.R.* Sleep in peri-menopausal and post-menopausal women // *Sleep Med. Rev.* 1998. Vol. 2. № 4. P. 243–253.
4. *Zhang B., Wing Y.K.* Sex differences in insomnia: a meta-analysis // *Sleep*. 2006. Vol. 29. № 1. P. 85–93.
5. *Ohayon M.M., Vecchierini M.F.* Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community // *Sleep*. 2005. Vol. 28. № 8. P. 981–989.
6. *Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина.* М.: Медпрактика-М, 2005.
7. *Анисимов В.Н., Виноградова И.А.* Старение женской репродуктивной системы и мелатонин. СПб.: Система, 2008.
8. *Eichling P.S., Sahn J.* Menopause related sleep disorders // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 291–300.
9. *Bellipanni G., Bianchi P., Pierpaoli W. et al.* Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. № 2. P. 297–310.
10. *Reiter R.J., Tan D.X., Manchester L.C., Qi W.* Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence // *Cell Biochem. Biophys.* 2001. Vol. 34. № 2. P. 237–256.
11. *Kolesnikova L.I., Madaeva I.M., Semenova N.V. et al.* Pathogenic role of melatonin in sleep disorders in menopausal women // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. Vol. 156. № 1. P. 104–106.
12. *Manber R., Armitage R.* Sex, steroids, and sleep: a review // *Sleep*. 1999. Vol. 22. № 5. P. 540–555.
13. *Antonijevic I.A., Stalla G.K., Steiger A.* Modulation of sleep electroencephalogram by estrogen replacement in postmenopausal women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. № 2. P. 277–282.
14. *Prinz P., Bailey S., Moe K. et al.* Urinary free cortisol and sleep under baseline and stressed conditions in healthy senior women: effects of estrogen replacement therapy // *J. Sleep Res.* 2001. Vol. 10. № 1. P. 19–26.
15. *Halbreich U.* Role of estrogen in postmenopausal depression // *Neurology*. 1997. Vol. 48. № 5. Suppl. 7. P. 16–19.
16. *Maartens L.W., Leusink G.L., Knottnerus J.A. et al.* Climacteric complaints in the community // *Fam. Pract.* 2001. Vol. 18. № 2. P. 189–194.
17. *Phillips B., Mannino D.* Correlates of sleep complaints in adults: The ARIC study // *J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1. № 3. P. 277–283.
18. *Young T., Rabago D., Zgierska A. et al.* Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study // *Sleep*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 667–672.
19. *Erlik Y., Tataryn Y.V., Meldrum D.L. et al.* Association of waking episodes with menopausal hot flashes // *JAMA*. 1981. Vol. 245. № 17. P. 1741–1744.
20. *Shaver J., Giblin E., Lentz M., Lee K.* Sleep patterns and stability in perimenopausal women // *Sleep*. 1988. Vol. 11. № 6. P. 556–561.
21. *Woodward S., Freedman R.* The thermoregulatory effects of menopausal hot flashes on sleep // *Sleep*. 1994. Vol. 17. № 6. P. 497–501.
22. *Tomson J., Oswald I.* Effect of oestrogen on the sleep, mood and anxiety of menopausal women // *BMJ*. 1977. Vol. 2. № 6098. P. 1317–1319.
23. *Bellipanni G., Bianchi P., Pierpaoli W. et al.* Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study // *Exp. Gerontol.* 2001. Vol. 36. № 2. P. 297–310.
24. Мелаксен® (Melaxen®): инструкция по применению, противопоказания, состав и цена, 3D-упаковка // www.rlsnet.ru/tn_index_id_9506.htm (по состоянию на 10.05.2016).

Climacteric Syndrome, Sleep Disorders and Melatonin

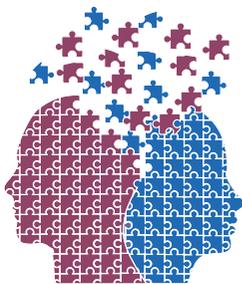
I.M. Madaeva, N.V. Semenova, I.N. Danusevich, L.I. Kolesnikova

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

Contact person: Irina Mikhaylovna Madaeva, nightchild@mail.ru

From 25 to 50% of women with menopause have different problems with sleep in comparison with 15% fertile ones. We studied the diurnal secretion of melatonin in women in different phases of climax. In premenopausal women disordered sleep is associated with changes of daily melatonin secretion, but in postmenopausal state melatonin secretion decreases in both sleep disorders and control groups. The use of 3 mg melatonin in women from 45 to 60 years during dim light and 15–20 min of bright light therapy in the morning could be recommended for improving sleep in these patients.

Key words: *sleep, perimenopause, postmenopause, insomnia, melatonin, bright light therapy*



XVIII Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ

29-30 СЕНТЯБРЯ, 2016, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения РФ
Комитеты по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области
Отделение медицинских наук РАН Всероссийское общество неврологов
Ассоциация неврологов Санкт-Петербурга
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ОО «Человек и его здоровье»

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

«International Congress Service» (ООО «ICS»)

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

Миастения и нервно-мышечные болезни
Нейроинфекции
Вопросы психоневрологии. Неврозы и астенические состояния
Инновации в диагностике и лечении церебральных и спинальных инсультов
Нейровизуализация. Проблемы и перспективы
Демиелинизирующие заболевания центральной и периферической нервной системы.
Вопросы диагностики и терапии
Паркинсонизм и паркинсонические синдромы
Сосудистые и дегенеративные деменции
Проблема боли
Эпилепсия
Тики и нарушения сна
Соматоневрология
Нейрореабилитация

Участие в качестве слушателя бесплатное

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ

(812)380-31-52 (53, 54)
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE

(812) 380-3155, 380-3156
www.ics.spb.ru



Великий неудачник, или Уроки судьбы*

Представляем отрывок из книги рассказов врача-психиатра, редактора книги *Sleep Psychiatry*, директора Чикагского института сна и поведения Александра Цалеровича ГОЛЬБИНА.

Судьба – это болезнь, при-
сущая только человеку. Животным – если только они не одомашнены – сумасбродная судьба не ведома. У них есть четкая программа выживаемости, половой и территориальной конкуренции, выращивания потомства и своевременного ухода в мир иной. Если их благополучно не съедят до того. Все по законам природы, по Дарвину и, разумеется, по законам Божьим. Только у человека, благодаря мутации, центр эмоций оторвался от жесткого мозгового контроля, стал бунтовать и метаться. Человека стало болтать, как корабль, оставшийся в море без капитана. «А вдруг, а если...» – сомнения и предположения стали управлять миром. Понадобилась судьба, такая же «дальновидная и справедливая», как ее двойняшка слепая Фемида, чтобы вести человека в некоем направлении. Появились счастливики и неудачники.

Патологию судьбы надо изучать так же, как все другие болезни, например диабет или шизофрению. Мы же знаем, что происходит, если страдающий от диабета нарушает строгие предписания. Между тем приступы нашей собственной судьбы так и остаются книгой за семью печатями, и каждое утро мы спросонок, вслед за Ленским, вопрошаем: «Что день грядущий нам готовит?..»

Один мой коллега-психиатр с горечью сказал: «Судьба – это дорвавшаяся до власти старуха, страдающая маниакально-депрессивным синдромом: полюбит в хорошем настроении – одарит

всем, а впадет в депрессию – отберет не только все, чем одарила, но и то, что у тебя было прежде. Вот и приходится потом вымаливать милость у Всевышнего! А может, судьба и Бог специально договорись работать в тандеме, чтобы пополнять ряды верующих?» Допекла, видать, судьба моего коллегу...

Жизнь человека, о котором я хочу рассказать, – это тест природы на устойчивость, при помощи которого можно проследить все закономерности судьбы неудачников, включая мою и, возможно, вашу. Мудрые люди говорят: судьба других – для нас наука. Я, правда, еще не встречал людей, готовых учиться на ошибках других.

Вам знаком это имя – Евгений Азеринский? Никогда не слышали? Меня это не удивляет. Зачем вам надо о нем знать? Своих проблем хватает, и вообще, вы думаете, что не везет только вам, да разве еще черному коту, который «жил да был за углом». Между тем Евгений Азеринский – едва ли не самый неудачливый неудачник XX века. Его судьба потрясла меня до глубины души. И если вы не патологический счастливец, баловень судьбы, послушайте эту печальную историю.

О любви... к науке

Так вот, о нашем горемыке, Евгении, он же Юджин. Только один раз в печати появилось его формальное имя: Eugene Aserinsky. Но даже имя его поспешило расстаться со своим носителем, чтобы зажить отдельной и удачливой жизнью.

Короче, судьба-индейка, игравшая с Евгением, как кошка с мышкой, вздумала связать его имя с одним из крупнейших научных достижений XX в. – открытием особой стадии сна. Открытие это кардинальным образом изменило взгляд на физиологию и медицину сна. Однако человека, сделавшего эпохальное открытие, почти никто и никогда не видел, почти никто с ним не общался, и сегодня мало кто что-либо о нем знает. Открытие, которое помогло излечить миллионы людей, для него самого обернулось болезнями. Оно обогатило целые индустрии, но сам автор открытия бедствовал всю свою жизнь. Стиснув зубы, терпел удары судьбы, злился про себя и никогда не улыбался. Вот вам и первый урок «судьбопатологии».

Урок № 1. Неудачник, улыбайся проказам судьбы. Придет время – она оценит

А начиналась большая игра судьбы так.

В середине прошлого века, осенью 1950 г., в кабинет профессора Чикагского университета Натаниэля Клейтмана поступил студент, представившийся Юджином Азеринским. Посетитель просил дать ему хоть какую-нибудь работу, можно скромным лаборантом. Профессор Клейтман уже в то время был известен своими исследованиями в области физиологии движений глаз. В его теории о механизмах движений глаз не укладывалась одна деталь – не ясно, как и почему моргают во сне. Рожденный в Кишиневе,

* Печатается по книге: Гольбин А.Ц. Лабиринты судьбы. Записки врача-психиатра. Чикаго: Primavera Press, 2015.



бежавший от погромов в Америку во время Первой мировой и, кстати, хорошо знавший русский язык профессор Клейтман прочитал, что во время Ленинградской блокады один ученый описал периодические движения глаз кошки во сне.

Что отличает великого ученого? Великие не боятся странностей и несовпадений. Другой бы отмахнулся – кого интересует моргание во сне? В те времена исследования в области сна считались пустой тратой времени. О том, чтобы получить грант под такую бесперспективную тему, не могли мечтать даже авторитеты, подобные ему, Клейтману. «У кошки во сне двигались глаза? Ну, это скорее всего от голода», – заключил профессор. Тем не менее заинтересовался и решил докопаться до сути.

...Глядя на непрезентабельного студента, профессор Клейтман быстро распознал в нем человека с русскими корнями. Этот, судя по всему, сможет выдержать работу по ночам...

История семьи Азеринских как нельзя лучше служит показательным примером судьбы неудачников. Отец нашего героя, бывший на Украине стоматологом, безуспешно пытался стать Остапом Бендером. Еле унес ноги в Америку. Оказалось, что в Нью-Йорке столько бендеров, сколько политиков в Израиле. Все его бизнес-начинания с треском проваливались, и семья голодала. Юджин вырос в Бруклине, тогда очень бедном районе Нью-Йорка, облюбованном евреями из России. Мать умерла, когда мальчику было 12 лет. Потом ушел из жизни отец, оставив долги и наказ – выжить любой ценой. Закончив колледж, Юджин поступил в пре-мед, но так и не смог стать врачом – не хватало денег ни на еду, ни на аренду жилья, ни на учебу.

Урок № 2. Приготовься – уж если не везет, так во всем. Но не всегда Юджин искал любую работу, предпочтительно в области медицины.

Первый и последний раз судьба, утратив бдительность, помогла – привела его к двери профессора Клейтмана. Профессор решил поручить этому студенту-недотепе самую неприятную работу – измерять частоту моргания, полагая, что по частоте моргания можно определить начало засыпания. Считать моргания? Всю ночь? За шесть долларов? Да, да, согласен!

Урок № 3. Даже неудачникам может повезти. Временно

Через пару месяцев Юджин положил на стол профессора Клейтмана аккуратно заполненные листы с таблицами измерений. Не может быть! Моргание имело место не только перед засыпанием, но и периодически во время сна. Дотошный студент робко добавил, что это не столько моргания, сколько дергания глаз под веками. – Что? Нистагм во сне? Может быть, ваши кошки тоже голодные? Какие симптомы характеризуют неудачника? Правильно – обидчивость. Отсюда другой симптом – неумное желание доказать свою правоту. Обидчивость, впрочем, полезная штука. Скажи неудачнику, что он не очень аккуратно работает или плохо выучил материал, так у него потом кровь из носа пойдет от стараний, и он материал так вызубрит, что тот ему снится будет. Лично проверил на себе.

Вот и Юджин стал усиленно кормить своих подопытных, отдавая им свои бутерброды. На радостях глаза у кошек задержались еще веселей. А совсем отошавший студент сказал профессору: «Обратите внимание – ведь у заболевших животных глаза перестают дергаться, значит, стадия нистагмов во сне зачем-то очень нужна». Вдобавок у его семилетнего сына, Арнольда, глазки тоже дергаются во сне...

Клейтман был не только великим ученым, но и честным человеком. – Этот шлимазл таки прав, – подумал профессор. – Его данные неопровержимы. Он сделал от-

крытие. Он должен быть первым автором в публикации.

В марте 1953 г. появилась статья Азеринского и Клейтмана с неброским заголовком «Периодические движения глаз во сне».

Открытие века! Новая стадия сна! Назвали ее, правда, скромно, без особой претензии: парадоксальная стадия – REM, аббревиатура от английского Rapid Eye Movements. Казалось, слава, почет уже стучатся в дверь Юджина Азеринского, а с ними долгожданное финансовое благополучие. Как бы не так! Надеюсь, вы не забыли, что наш герой – штатный неудачник?

Урок № 4. Судьба уводит у неудачника удачу, а потом сама же и сердится на него

История болезни судьбы Юджина только начиналась. Ну, хорошо, открыли новую стадию сна. Но, во-первых, есть ли она у человека, а во-вторых, какова ее функция и зачем она нужна? Вот тут-то и именно в это время судьба впадала в маниакальное состояние и решила сотворить чудо. Но... в отношении другого человека.

Надо признать, что с точки зрения истории это был хотя и не совсем справедливый, но, в общем-то, правильный выбор. Звали этого человека Билл (Вильям) Демент. Врач, заканчивающий резидентуру по психиатрии, живо интересовался физиологией. Жизнерадостный красавец, всеобщий любимец, балагур и свой в доску, он тоже стучался в дверь Клейтмана. «Вильям – врач и может работать с людьми, не то, что этот угрюмый лаборант».

Клейтман ознакомил Дементу с данными Юджина и поручил ему наблюдать, есть ли у детей движения глаз во сне. Билл запасся бутербродами и, придя в детское отделение, приготовился к бессонной ночи, о которой его предупреждал Юджин. Не успел он съесть свой первый бутерброд, как глазки всех детей задержались в ритме фокстрота.



Исследования сна

Ну и где, спрашивается, справедливость? Справедливость пришла позже, когда Билл надел электроды на голову детей.

...Тут я должен на минуту отвлечься и рассказать современным акселератам, что всего 50 лет назад энцефалографы были величиной с концертный рояль. Электроды были похожи на большую пуговицу, провода – телефонной толщины, и, самое главное, два десятка ног такого кальмара приклеивались к голове коллодием – клеем, который также употреблялся для склеивания деревянных деталей. Отодрать это страшилище можно было разве что только с кожей, ну еще с ведром ацетона. Первым пациентом Дементы была кудрявая чернокожая девочка. Тогда Демент так и не смог отклеить электроды и просто обрезал концы. Так девочка и бегала месяц с цветными обрезками в кудряшках, пока они сами не отпали. Нетрудно догадаться, что, случись такое в наши дни, Демент столь же весело бегал бы из одного суда в другой.

Урок № 5. Справедливость – это удел удачливых

Так вот, Вильяму Дементу пришла в голову идея разбудить человека во время дерганий глаз, и... эврика! Испытуемые почти всегда рассказывали об очень эмоциональных сновидениях. Клейтман был доволен. Теперь понятно, что функция REM-сна – создавать сновидения! Он публикует статью с Дементом. Секрет сновидений раскрыт! Азеринский, напрочь забытый с его первыми ночными поисками, не скрывал обиды и говорил об этом на каждом углу. Однажды в кулуарах он даже признался, что это он рассказывал Биллу о своих наблюдениях на Арнольде, его сынишке, а Демент взял и присвоил себе его открытие. Это был удар ниже пояса. Демент напрягся, Клейтман был вне себя от ярости. Так Юджин вторично остался без отца.

Дальше больше. Вильям Демент переехал из Чикаго в Калифорнию

и организовал первую официальную кафедру сна с самой современной по тем временам лабораторией. Кристиан Гулемино, врач-невропатолог из Франции, обратил внимание на то, что ночью на одном и том же испытуемом аппаратура постоянно останавливается. Войдя внутрь камеры, чтобы поправить электроды, ученый обнаружил, что дело не в аппаратуре. Это дыхание пациента надолго останавливается. По рассказам Дементы, когда на следующую ночь остановки дыхательных движений повторились, стало ясно, что выявлена новая болезнь, которая тут же получила свое название: апноэ (от греч. *а* – отрицание, *пноэ* – дыхание, отсутствие дыхания).

Так возникла медицина сна. Австралийский врач Колин Салливан, любитель аквалангист, предложил Дементу использовать маски с воздухом для лечения апноэ. Появилась целая индустрия сна, и лавинообразно стали вырастать центры сна, компании по производству и продаже масок, учебные центры, в общем, возник гигантский многомиллиардный бизнес. Дипломатический и организационный талант Дементы, его пламенные выступления в Конгрессе о необходимости мониторинга и охраны межрейсового отдыха и сна на транспорте, о значении сна для здоровья нации и продвижения науки выдвинули проблемы сна под яркие прожектора всех телекамер.

Ну, а что же Юджин Азеринский? Ушел в себя, замкнулся, отказался от каких-либо контактов с прессой.

Урок № 6. Что губит неудачников? Безмерная гордыня!

Работать, работать и работать! (Где-то я уже это слышал.) Азеринский напряженно работает ночи напролет. Одиночество гнетет, зато никто не мешает думать. Он находит оптимальные режимы исследования сна, изобретает новые электроды, изучает сон у разных животных. Только вот

должность до сих пор самая завлаживающая: научный сотрудник-лаборант. Денег нет и в помине, мечту стать врачом пришлось похоронить. Лаборатория хиреет – деньги на научные изыскания дают только самым именитым. Открытия и находки Азеринского подхватывают и пристраивают дельцы от науки. Выросшие дети души болеют за отца, пытаются помочь. В какой-то момент они обратились к Дементу, и тот великодушно протянул руку старому другу, предложил встретиться и заодно помириться с шефом.

Случай представился, но сумасбродная судьба опять исподтишка напакостила Азеринскому. Так случилось, что я стал случайным тому свидетелем.

Июнь 1995 г. На очередной конференции, посвященной проблемам сна, устроили торжественный бенедикс основателю физиологии сна Натаниэлю Клейтману. Да и повод был грандиозный: Клейтману исполнилось 100 лет!

Кто-то решил пригласить Азеринского. Без большого шума, то ли готовя сюрприз юбиляру, то ли из предосторожности, на случай, если шеф возбудится. На середину актового зала поставили несколько стульев и привезли в коляске Клейтмана. Юбиляр выглядел прекрасно. Был оживлен и всем уделял благосклонное внимание. Я оказался рядом, протянул ему свою только что изданную книгу о сне у детей и попросил ее подписать. Услышав мой акцент, он неожиданно на чистом русском языке сказал: «Успехов вам, молодой человек», – и пожал мне руку. В тот же момент я был бесцеремонно отеснен куда-то в сторону – началась битва за честь сфотографироваться с великим.

Стоя у стены и рассматривая подпись Клейтмана на моей книжке, я обратил внимание на пожилого человека в мешковатом костюме, без карточки с именем на груди, как это принято на конференциях. – Простите, Вы из какой лаборатории? – вежливо поинтересовался я.



Исследования сна

– Я Евгений Азеринский, – последовал ответ.
 – Какой Азеринский? – растерянно переспросил я. – Тот самый?
 – Тот самый, – усмехнулся он.
 – А что же Вы не там? Не рядом с Клейтманом?
 – Да вот так. Оттеснили. Ну, всего Вам доброго.
 Он распрощался, махнув мне рукой.
 От растерянности, вместо того чтобы расспросить, высказать почтение и восхищение, просто рассмотреть поближе, я забормотал: «Подождите, постойте, я сейчас приведу народ». И помчался искать Дементя. – Азеринский там... в углу... один... Как же так?! Когда я, наконец, вернулся с Дементом, Азеринского и след простыл.
 – Ты не представляешь, каких трудов стоило мне привести его сюда! – грустно признался Демент.

Я понял: рядом с ярким солнцем столетнего короля нет места другим звездам.

Урок № 7. Неудачники, не стойте прямо под солнцем. Сгорите
 Через три года и один месяц, 22 июля 1998 г., Юджин Азеринский, возвращаясь после очередной бессонной исследовательской ночи, заснул за рулем, врезался в дерево почти у самого дома и погиб на месте.
 2008 г. – год десятилетия со дня смерти человека, приоткрывшего окно в физиологию сна, был торжественно... забыт. Будет ли организовано хоть что-то в его память, науке пока не известно.
 Через год после Азеринского умер во сне Натаниэль Клейтман в возрасте 104 лет.
 А совсем недавно вконец спятившая судьба не пощадила своего счастливого баловня Билла Дементя. Ударила наповал, как

только своих бьют. Трагически погибла его единственная дочь.

Урок № 8. Счастливики, не расслабляйтесь. Судьба мстит за удачи!

Я склоняю голову в память о великом ученом Натаниэле Клейтмане – отце современной физиологии сна.
 Низко кланяюсь Вильяму Дементу, справедливо названному отцом медицины сна.
 Стою на коленях у могилы невидимого мученика и солдата науки Юджина Азеринского. Это он был первооткрывателем, проложившим дорогу в космос сна.
 Он все-таки победил свою злощастную судьбу.

*Урок последний и самый главный. Даже самый неудачливый из неудачников может стать великим! **

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОМНОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ СНА НА 2016 ГОД

Дата	Название	Место проведения	Организатор
14 июня	16-й семинар «Сон и его расстройства»	Москва, Центральный дом ученых РАН	Кафедра нервных болезней ИПО и отделение медицины сна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sleepmed.ru
13–16 сентября	23-й конгресс Европейского общества исследователей сна	Болонья, Италия	Европейское общество исследователей сна www.esrs-congress.eu
27 сентября	17-й семинар «Сон и его расстройства»	Москва, Центральный дом ученых РАН	Кафедра нервных болезней ИПО и отделение медицины сна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sleepmed.ru
16–17 ноября	X Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы сомнологии»	Москва, конгресс-центр Первого МГМУ им. И.М. Сеченова	Кафедра нервных болезней ИПО и отделение медицины сна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sleepmed.ru
13 декабря	18-й семинар «Сон и его расстройства»	Москва, Центральный дом ученых РАН	Кафедра нервных болезней ИПО и отделение медицины сна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова www.sleepmed.ru



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



24 сентября 2016 г.

**«АЛКОГОЛЬ, АЛКОГОЛИЗМ
И ПОСЛЕДСТВИЯ»**

МОСКВА



Российское общество
по изучению печени

www.RSLS.ru

НАШ ВКЛАД В ЗДОРОВЬЕ СТРАНЫ

На протяжении 125 лет компания MSD является одной из ведущих международных компаний в области здравоохранения. Мы разрабатываем, производим и поставляем рецептурные лекарства, вакцины и биологические препараты, которые помогают сохранять и улучшать здоровье людей. В портфеле MSD представлены препараты для лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета, гепатита С, ВИЧ, а также воспалительных, респираторных, сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В России компания работает с 1991 года, концентрируя внимание на обеспечении доступности инновационных лекарств и вакцин, партнерстве с локальными производителями и ведущими учебными и медицинскими учреждениями, а также поддержке медицинского образования. Мы применяем свой международный опыт, чтобы внести вклад в развитие российского здравоохранения и фармацевтической промышленности. Подробнее о компании читайте на сайте msd.ru.

Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7
Бизнес-центр «Павловский»,
Tel.: +7 495 916 7100
Fax: +7 495 916 7094



125
YEARS
SINCE 1891