

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

35
2017

*неврология
и психиатрия*

СОН И ЕГО РАССТРОЙСТВА – 5

С П Е Ц Ъ Ы П У С К



240 ЧАСОВ СНА
В ОДНОЙ УПАКОВКЕ*



реклама

**СПЛЮ КАК
РЕБЁНОК!**

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

Применять за 15-30 минут до сна¹



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

*Из расчета длительности действия препарата и количества таблеток в упаковке.

Информация для специалистов здравоохранения

obc pharm

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Содержание

Физиология сна

- И.А. КЕЛЬМАНСОН
Формирование состояния сна в онтогенезе и возникающие при этом проблемы 4
- А.Н. ПУЧКОВА
Генетика сна и суточных биологических ритмов человека: современные представления 14
- А.А. ПУТИЛОВ
Возрастная специфика зависимости удовлетворенности ночным сном от его качества и индивидуальных характеристик цикла «сон – бодрствование» 24
- С.В. АВАКУМОВ
Психологическая модель сновидения в норме и патологии 32

Клиническая сомнология

- А.В. ЗАХАРОВ, Е.В. ХИВИНЦЕВА, И.Е. ПОВЕРЕННОВА, Т.В. РОМАНОВА
Нарколепсия: современные представления о патофизиологии и методах лечения 38
- А.Ю. МЕЛЬНИКОВ, С.О. БОРМИНА
К вопросу оценки истинной распространенности и последствий для здоровья так называемого неосложненного храпа 44
- М.В. ТАРДОВ, Д.И. БУРЧАКОВ
Дифференциальная диагностика нарушений движений нижних конечностей во сне у взрослых 48
- П.В. ПЧЕЛИНА
Применение препарата Соннован для лечения расстройств сна 54
- И.В. ПУДИКОВ
Расстройства суточного ритма сна – бодрствования 58
- А.Д. ПАЛЬМАН
Кардиореспираторное мониторирование в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна 66
- К.Н. СТРЫГИН
Инсомния как симптом при расстройствах сна 72

Медицина сна

- М.Г. ПОЛУЭКТОВ, П.В. ПЧЕЛИНА
Расстройства сна и тревога 80
- С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, Л.М. АНТОНЕНКО
Влияние нарушений сна на показатели равновесия у больных дисциркуляторной энцефалопатией 90
- Д.И. БУРЧАКОВ, И.В. КУЗНЕЦОВА
Мелатонин в репродуктивной медицине: можно ли улучшить качество ооцитов? 96
- Ю.Л. ВЕНЕВЦЕВА, А.Х. МЕЛЬНИКОВ, Н.Н. ЦАРЕВ
Связь показателей вариабельности сердечного ритма с качеством сна студентов 102
- О.Н. БЕРДИНА, Л.В. РЫЧКОВА, И.М. МАДАЕВА
Современные представления об обструктивных нарушениях дыхания во время сна и их связь с артериальной гипертензией в детском и подростковом возрасте 108
- О.В. БАБКИНА, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, О.С. ЛЕВИН
Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях 114
- Е.В. ГРАНИТ
Роль консультантов по детскому сну в организации режима сна и бодрствования детей первых лет жизни 124

Сомнология в лицах

- Л.М. МУХАМЕТОВ
Начало исследований однополушарного сна морских млекопитающих 132
- Владимиру Борисовичу Дорохову – 70 лет! 138

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Scientific Editor for Neurology and Psychiatry

M.G. POLUEKTOV

Editorial Council

Neurology

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O.V. VOROBYOVA, N.N. YAKHNO

Psychiatry

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

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

V.N. KRASNOV, N.G. NEZNANOV,

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

I.A. KELMANSON
Ontogenetic Formation of Sleep and Related Problems 4

A.N. PUCHKOVA
Human Genetics of Sleep and Circadian Biological Rhythms: Recent Discoveries 14

A.A. PUTILOV
Age-Specific Relationship of Sleep Satisfaction with Sleep Quality and Sleep-Wake Pattern 24

S.V. AVAKUMOV
Psychological Model of Dreaming in Normal and Pathological Conditions 32

Clinical Somnology

A.V. ZAKHAROV, Ye.V. KHIVINTSEVA, I.Ye. POVERENNOVA, T.V. ROMANOVA
Narcolepsy: Modern Ideas about Pathophysiology and Methods of Treatment 38

A.Yu. MELNIKOV, S.O. BORMINA
Concerning the True Prevalence and Health Consequences
of So-Called Uncomplicated Snoring 44

M.V. TARDOV, D.I. BURCHAKOV
Differential Diagnosis of Sleep Related Limb Movement Disturbances in Adults 48

P.V. PCHELINA
Sonnovan for the Treatment of Sleep Disorders 54

I.V. PUDI KOV
Disorders of Sleep-Wake Daily Rhythm 58

A.D. PALMAN
Cardiorespiratory Monitoring for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome 66

K.N. STRYGIN
Insomnia as a Symptom of Sleep Disorders 72

Sleep Medicine

M.G. POLUEKTOV, P.V. PCHELINA
Sleep Disorders and Anxiety 80

S.L. TSENTERADZE, M.G. POLUEKTOV, L.M. ANTONENKO
Effects of Chronic Insomnia on Balance Indicators in Patients with Mild Cognitive
Impairment 90

D.I. BURCHAKOV, I.V. KUZNETSOVA
Melatonin in Reproductive Medicine for the Improvement of Oocytes Quality 96

Yu.L. VENEVTSEVA, A.Kh. MELNIKOV, N.N. TSAREV
Relation between Heart Rate Variability and Sleep Quality in University Students 102

O.N. BERDINA, L.V. RYCHKOVA, I.M. MADAEVA
Contemporary Concept on Obstructive Sleep Disordered Breathing
and Its Connection with Arterial Hypertension in Childhood and Adolescence 108

O.V. BABKINA, M.G. POLUEKTOV, O.S. LEVIN
Disruption of the Mechanisms of Circadian Regulation in Age-Dependent
Neurodegenerative Diseases 114

E.V. GRANIT
Role of Child Sleep Consultant in the Organization of Sleep and Wakefulness
of Children in Their First Years of Life 124

Persons in Somnology

L.M. MUKHAMETOV
Research Start of Marine Mammals' Hemisphere Sleep 132

To 70th Anniversary of Vladimir Borisovich Dorokhov 138

Уважаемые коллеги!



*Михаил Гурьевич ПОЛУЭКТОВ,
заведующий отделением медицины
сна Сеченовского Университета,
президент Национального общества
специалистов по детскому сну*

Очередной спецвыпуск, посвященный проблемам сна и его расстройств, выходит в год своеобразного триумфа сомнологии и хронобиологии. В 2017 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине присуждена за исследования, раскрывшие механизм работы «внутренних часов» живой клетки. Американские ученые Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг в опытах на плодовой мушке-дрозофиле обнаружили феномен саморегуляции активности «часовых генов» путем изменения синтеза кодируемых ими же белков. Чем больше количество белка PER производится в цитоплазме клетки, тем в большей степени тормозится активность гена с таким же названием. Активность гена изменяется циклически с 24-часовым периодом, а белок PER посредством системы вторичных мессенджеров оказывает влияние на множество других химических реакций, определяющих уровень активности клетки в течение суток. У млекопитающих «клеточные часы» устроены сложнее, однако основной принцип сохраняется – источник периодических изменений находится внутри живой клетки, а не снаружи. В связи с этим становится очевидно, что попытки современного человека подстраивать среду обитания «под себя», произвольно изменяя время труда или сна, будут встречать сопротивление со стороны генетического механизма и приводить к закономерному нарушению здоровья, что было показано в многочисленных исследованиях популяций людей, работающих по сменному графику.

Современные представления о работе молекулярных часов клетки млекопитающих отражены в обзоре А.Н. Пучковой (Москва), размещенном в фундаментальной части выпуска. Клинические последствия нарушений биологических ритмов и пути их коррекции обсуждаются в работах И.В. Пудикова (Москва) и О.В. Бабкиной (Москва). Вопросы формирования состояния сна в процессе онтогенеза (индивидуального развития) освещены в лекции И.А. Кельмансона (Санкт-Петербург), в статье С.В. Авакумова (Санкт-Петербург) на суд читателя представлена модель организации сновиденческой активности в норме и при заболевании, а в работе А.А. Путилова (Новосибирск) – модель, определяющая изменение восприятия собственного сна с возрастом.

Проблема инсомнии как одного из наиболее распространенных расстройств сна рассматривается в клинической части нашего выпуска – в статьях М.Г. Полуэктова, П.В. Пчелиной, С.Л. Центерадзе, К.Н. Стрыгина (все из Москвы), раскрывающих как последствия этого состояния, например влияние на показатели равновесия у пожилых людей, так и современные возможности лечения. Вопросам диагностики и лечения храпа и синдрома обструктивного апноэ сна – «локомотивов клинической сомнологии» – посвящены работы А.Ю. Мельникова (Москва), А.Д. Пальмана (Москва), О.Н. Бердиной (Иркутск). Другие расстройства, связанные со сном, такие как нарушения движений, гиперсомнические состояния, обсуждаются в статьях А.В. Захарова (Самара) и М.В. Тардова (Москва). Новым возможностям применения мелатонина в клинической практике – повышению жизнестойкости ооцитов посвящена статья Д.И. Бурчакова (Москва). Ю.Л. Веневцева (Тула) знакомит с результатами работы по влиянию нарушений сна на вегетативные показатели.

Отдельно стоит представить новое направление в сомнологии, постепенно завоевывающее признание, – работу консультантов по детскому сну. С проблематикой этого направления и имеющимися возможностями улучшения сна детей знакомит Е.В. Гранит (Израиль).

В заключительной части выпуска Л.М. Мухаметов (Москва) рассказывает о первых исследованиях сна морских млекопитающих, проводившихся в Советском Союзе. Обнаружение научной группой, в которую входил автор, однополушарного сна дельфинов – предмет гордости отечественной сомнологии, и результаты этих исследований регулярно упоминаются за рубежом. *



Институт
специальной
педагогике
и психологии
им. Рауля Валленберга,
Санкт-Петербург
Санкт-Петербургский
государственный
институт психологии
и социальной работы

Формирование состояния сна в онтогенезе и возникающие при этом проблемы

И.А. Кельмансон

Адрес для переписки: Игорь Александрович Кельмансон, iakelmanson@hotmail.com

В статье рассматривается онтогенез сна у детей на этапе от внутриутробного развития плода до подросткового возраста. Обсуждаются важнейшие нейробиологические предпосылки формирования определенных поведенческих состояний ребенка в отдельные возрастные периоды. Дается обоснование риска формирования отдельных вариантов расстройств сна у детей различных возрастных групп.

Ключевые слова: онтогенез, расстройства сна, сон

Циклическое изменение состояний организма начинается формироваться внутриутробно. Отчетливую цикличность изменений состояний плода можно зафиксировать с 28–31-й недели гестации, когда начинают чередоваться периоды относительной активности и покоя. Такое чередование соответствует ультрадианным ритмам (с периодом менее 24 часов), которые регулируются центральной нервной системой плода и подвержены влиянию внешних стимулов. По мере увеличения сроков гестации периоды относительного покоя удлиняются. Так, на сроке гестации 26–29 недель средняя длительность подобных эпизодов составляет 15–17 минут, однако к 34-й неделе и вплоть до

рождения ребенка – уже 28–41 минут.

У плода формируются и циркадианные (то есть суточные) ритмы. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса, ответственное за регуляцию этих ритмов, формируется к середине гестации, его дальнейшее созревание продолжается на протяжении всей гестации и после рождения ребенка. На 20–22-й неделе можно выявить циркадианные ритмы функции сердечно-сосудистой системы, дыхательных движений, общей двигательной активности и уровня гормонов в крови плода. Примечательно, что эти колебания синхронизированы с чередованием темного и светлого времени суток. Предположительно, синхронизация обеспечивается

колебаниями уровня мелатонина, вырабатываемого эпифизом беременной, и глюкокортикостероидов в ее крови [1], проникающих трансплацентарно к плоду. Не удивительно, что негативные воздействия на организм женщины во время беременности, сопровождающиеся изменениями гормонального фона, являются факторами риска нарушений формирования циркадианных ритмов плода, а впоследствии и ребенка [2].

Исходя из совокупности физиологических параметров, фиксируемых у плода, на сроках гестации 38–40 недель можно различать состояния его «активного» и «спокойного» сна (рис. 1 и 2) [3]. Условия, в которых пребывает плод в утробе матери, обеспечивают ему непрерывный сон. В частности, подобную «снотворную» функцию может выполнять прогестерон, поступающий от матери, у которой уровень данного гормона повышен. В плаценте также вырабатываются некоторые биологически активные вещества, способствующие сну: нейростероиды, аденозин, простагландин D [4]. Первые эпизоды, которые с определенной долей условности можно рассматривать как некий аналог состояния бодр-



ствования, фиксируются у плода не ранее 36-й недели гестации. Состояние, эквивалентное «активному сну» плода, сопровождается генерализованными движениями. Эта особенность сохраняется и после рождения в течение первых нескольких месяцев жизни. Экспериментальное полиграфическое исследование плодов некоторых млекопитающих и их новорожденных детенышей в течение первых нескольких недель после рождения позволило выявить состояние, названное «сисмическим сном» (фр. *sommeil sismique*), которое характеризуется почти непрерывными сокращениями мышц тела (рис. 3 [48]). Аналогичное состояние определяется и у новорожденных детей. Природа сисмического сна до конца не установлена, и неясно, является ли он примитивной формой парадоксального сна или же своеобразным завершением эмбриональной стадии формирования сна. Второе предположение, по мнению ряда исследователей, более вероятно, и сисмический сон, скорее всего, сопровождается завершением нейрогенеза [5]. Полагают, что такая активность – важная составляющая сенсорной и моторной стимуляции головного мозга плода, а впоследствии и младенца. Сенсорные импульсы, связанные с движениями во время сна, способствуют активации центральной нервной системы. При этом на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) наблюдаются всплески биоэлектрической активности. Движения во время «активного сна» воздействуют на формирование межнейронных связей [6]. Примечательно, что плод «открыт» ко всем сенсорным воздействиям именно в эпизоды циклов активности. Дальнейшая переработка поступившей информации, вероятно, происходит в стадии «спокойного сна», когда тело плода становится временно невосприимчивым к внешней стимуляции и может обеспечивать формирующийся мозг эндогенной активацией [7]. «Спокойный сон» становится

выраженным после 26–27-й недели гестации, и вплоть до окончания внутриутробного развития доля «спокойного сна» в общей структуре сна плода относительно невелика. Рождение ребенка сопровождается первым истинным пробуждением. У здоровых доношенных новорожденных периоды сна и бодрствования чередуются в виде циклов. Общая продолжительность сна составляет 16–17 часов в сутки. Такая длительность сна закономерна, если учесть, что сон новорожденного и младенца играет важную роль в обеспечении пластичности формирующегося мозга, роста и созревания его структур и консолидации памяти [8]. Высказываются предположения, что влияние сна на развитие нервной системы ребенка обеспечивается эндогенной стимуляцией, которая происходит за счет осцилляций ЭЭГ, наблюдаемых во время сна. Особое внимание уделяется понто-геникуло-окципитальным спайкам, веретенам сна и дельта-волнам. Кроме того, стимулирующее влияние на мозг ребенка оказывают множественные движения во время активного сна. Такая эндогенная стимуляция

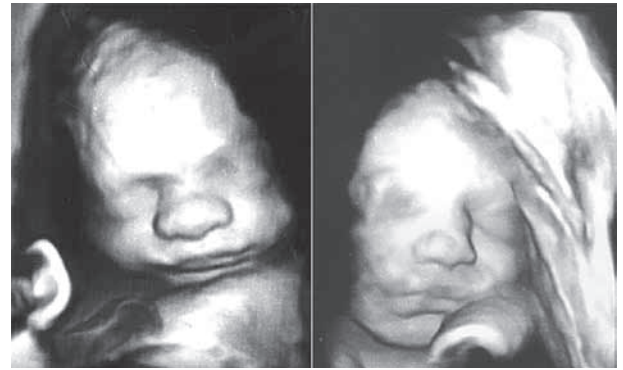


Рис. 1. Ультразвуковая картина понижения тонуса мимических мышц у плода 29 недель и 34 недель во время «спокойного сна»

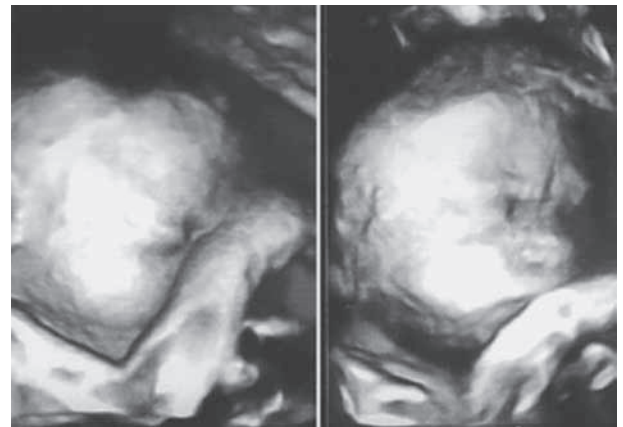
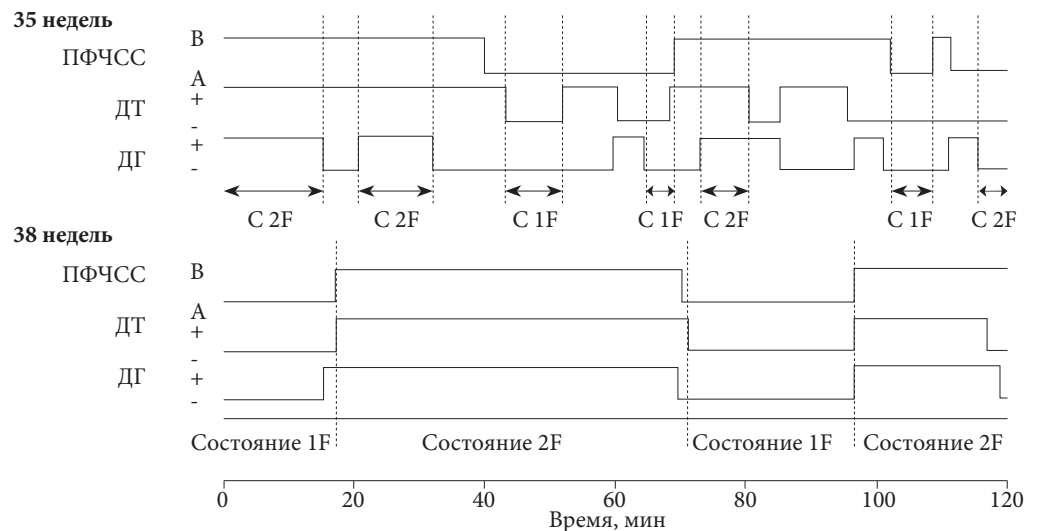


Рис. 2. Ультразвуковая картина генерализованных движений плода 28 недель во время «активного сна»



Примечание. ДГ – движения глаз, ДТ – движения тела, ПФЧСС – паттерн фетальной частоты сердечных сокращений, + – имеются, – – отсутствуют.

Рис. 3. Динамика состояний одного и того же плода на сроках гестации 35 и 38 недель в течение 120 минут. На сроке 35 недель отмечаются кратковременные эпизоды, отражающие совпадения изменений параметров, характерных для стадии 1F (C 1F) и стадии 2F (C 2F). На сроке 38 недель выявляются отчетливые эпизоды, характерные для указанных стадий (состояние 1F, состояние 2F)



имеет значение для обеспечения клеточной дифференциации, миграции нейронов, процессов апоптоза, формирования дендритных отростков и нейронных сетей (рис. 4 [6]) [9].

Исследователи, изучавшие особенности поведения новорожденных, обращают внимание на необходимость использования специальной терминологии для разграничения состояний ребенка. Было предложено выделять следующие важнейшие фазы сна: спокойный сон, или состояние 1 (аналог фазы медленного, ортодоксального сна у взрослых), и активный сон, или состояние 2 (аналог фазы быстро-

го, парадоксального сна у взрослых).

Активный сон определяется по быстрым движениям глаз, повышенной вариабельности частоты сердечных сокращений и дыхания, понижению мышечного тонуса на фоне низковольтажной ЭЭГ или ЭЭГ смешанной частоты, многочисленным движениям тела. Эти движения фиксируются преимущественно в ходе так называемых фазических компонентов сна, которые чередуются с тоническими, характеризующимися относительным «спокойствием». Двигательная активность ребенка проявляется в виде нерегулярных и кратковременных движений пальцев и конечностей, перемежающихся с более продолжительными движениями всего тела. Движения тела могут быть медленными, червеобразными или внезапными и напоминающими вздрагивания, причем они более частые и продолжительные по сравнению с таковыми в фазе быстрого сна у детей старшего возраста или взрослых. Во время активного сна у новорожденных часто наблюдаются сосательные движения, улыбки, гримасы, легкий тремор, вокализация (плач, хныканье, хрюканье). Вспышки мышечных движений и нерегулярное дыхание по времени совпадают с движениями глаз: в типичных случаях определяются быстрые движения, но могут быть и вращательные движения. В фазе

активного сна частота сердечных сокращений весьма вариабельна и дыхание нерегулярное, особенно во время фазических компонентов. Нередко определяются эпизоды остановок дыхания (апноэ), учащенного дыхания (тахипноэ) или урежения дыхания (брадипноэ). Может быть и периодическое дыхание (эпизоды дыхательной активности, чередующиеся с центральными апноэ), особенно у детей, родившихся недоношенными.

Спокойный сон определяется по отсутствию быстрых движений глаз, меньшему числу движений тела (не считая эпизодических вздрагиваний и подергиваний), более высокому мышечному тону, сниженной вариабельности частоты дыхания и сердечных сокращений на фоне постоянно высоковольтажной ЭЭГ.

Помимо отмеченных стадий выделяют также недифференцированный (промежуточный) сон, который констатируется при невозможности отнести стадию сна ни к одной из вышеперечисленных. Он часто определяется при переходе от одной фазы сна к другой или при реакции пробуждения. У детей, родившихся на сроках гестации от 27 до 34 недель, неопределенный сон составляет около 30% от общего времени сна. Доля времени, приходящегося на неопределенный сон, существенно уменьшается после 35-й недели гестации и остается практически неизменной вплоть до срока гестации, соответствующего окончанию внутриутробного развития. Длительное сохранение у ребенка неопределенного сна может отражать задержку созревания центральной нервной системы.

В отличие от взрослых, у которых сон в норме начинается с эпизода фазы медленного сна (ФМС), новорожденные засыпают в фазе активного сна. Первый период активного сна, наблюдаемый непосредственно вслед за предшествующим состоянием бодрствования, обычно непродолжителен. Эпизоды активного и спокойного



Рис. 4. Роль двигательной активности новорожденного во время сна. Сенсорные импульсы, связанные с движениями во время сна, способствуют активации центральной нервной системы. На ЭЭГ при этом выявляются вспышки активности spindle bursts. Движения влияют на формирование нейрональных связей моторных путей спинного и головного мозга



Рис. 5. Средняя продолжительность цикла сна в онтогенезе



сна чередуются, формируя циклы сна. Их длительность короче, чем у взрослых: она составляет 55–65 минут и остается таковой на протяжении первых месяцев жизни ребенка (рис. 5) [10].

У новорожденного активный сон доминирует в общей структуре сна. Потом на протяжении первого года жизни доля спокойного сна постепенно увеличивается (рис. 6 [49]). Полагают, что высокий процент времени, приходящегося на активный сон у ребенка раннего возраста, имеет важное значение для аутостимуляции ребенка, проводящего большую часть суток в состоянии сна, а также для функционального созревания головного мозга, развития и совершенствования когнитивных способностей [11].

Имеются определенные особенности организации сна новорожденных, родившихся преждевременно. Дети, родившиеся глубоко недоношенными, находятся в непрерывном состоянии сна, их глаза закрыты. Тем не менее у них чередуются эпизоды активного и спокойного сна. К 36-й неделе появляются первые краткосрочные эпизоды спокойного бодрствования [10]. Недоношенные новорожденные, как и доношенные, в отличие от взрослых засыпают в фазе активного сна. У недоношенных детей, родившихся на сроке гестации до 35-й недели, продолжительность цикла сна составляет 45–50 минут, на более поздних сроках гестации достигает тех же значений, что у доношенных новорожденных.

В течение первых трех месяцев жизни после рождения доношенного ребенка картина ЭЭГ постепенно меняется: от неонатальной к младенческой. В этот период ЭЭГ начинает дифференцироваться в соответствии с четырьмя стадиями ФМС, как у взрослых, уменьшается доля активного сна. У здорового ребенка, родившегося доношенным, к третьей-четвертой неделе в ФМС определяется высоковольтная ЭЭГ с низкой частотой. Примерно в четыре недели появляются рудиментарные сонные

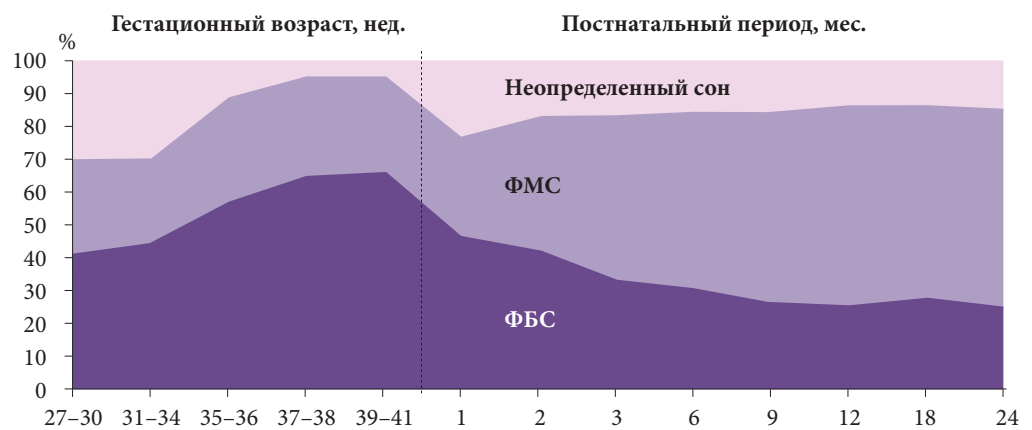


Рис. 6. Возрастная динамика представленности отдельных стадий сна в общей структуре сна

веретена, которые к 8–12-й неделе уже отчетливо обнаруживаются у большинства младенцев [12]. Сонные веретена формируются в результате синхронизированной активности таламокортикальных и таламических ретикулярных нейронов, поэтому изменения характера сонных веретен в первые месяцы жизни ребенка, как полагают, отражают процесс созревания таламокортикальных путей, процесс их миелинизации и рост дендритов [13]. Снижение частоты сонных веретен определяется у младенцев с так называемыми очевидными жизнеугрожающими событиями [10]. Аномалии сонных веретен имеют место у детей с нарушениями интеллекта, например с синдромом Дауна.

К шести месяцам у большинства младенцев можно идентифицировать три основные стадии, характерные для ФМС у взрослых: стадию 1, стадию 2 и медленноволновой сон. К концу первого года жизни сон ребенка можно уже четко дифференцировать на фазу быстрого сна (ФБС) и ФМС, как у взрослых. Сама картина ЭЭГ и полисомнограммы в состояниях бодрствования и сна все более приближается к той, которая является у взрослых.

На первом году жизни соотношение активного и спокойного сна существенно меняется. Так, продолжительность спокойного сна увеличивается в среднем от пяти часов в сутки у новорожденно-

го до семи часов в сутки к концу первого года. Продолжительность активного сна уменьшается за этот период в среднем с пяти до полутора часов в сутки, а продолжительность неопределенного сна – в среднем с трех до одного часа в сутки (рис. 6) [14]. Одновременно с уменьшением выраженности активного сна начало сна постепенно начинает приходиться на спокойный сон, что можно зафиксировать в возрасте 10–12 недель, хотя эпизоды начала сна в виде активного сна могут встречаться у клинически здоровых младенцев вплоть до шести – восьми месяцев. Указанные изменения рассматриваются как проявления созревания центральной нервной системы. Примечательно, что в возрасте от шести недель до трех месяцев дети с диагностированными очевидными жизнеугрожающими событиями чаще засыпали в ФБС. Это рассматривалось как проявление задержки темпов созревания центральной нервной системы и нарушение функционирования мозга. Возраст три месяца вообще представляется критичным для развития ребенка, и степень «зрелости сна» в этом возрасте может рассматриваться как косвенный показатель зрелости центральной нервной системы.

На фоне изменений общей продолжительности и соотношения спокойного и активного сна уменьшается и общая потребность ребенка во сне. Общая

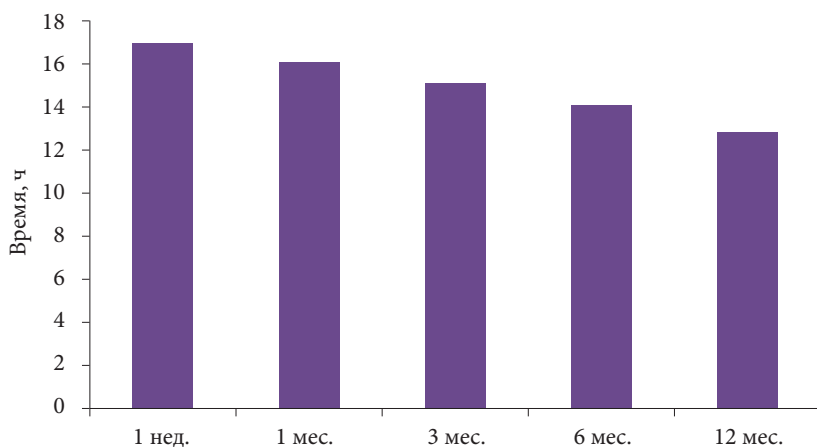


Рис. 7. Средняя продолжительность сна ребенка на первом году жизни

продолжительность сна у здорового доношенного ребенка сокращается с 13–16 часов в период новорожденности до десяти часов к концу первого года жизни (рис. 7 [10]) [14]. К трем-четырем месяцам младенец находится в состоянии бодрствования в течение достаточно продолжительных временных промежутков, что позволяет ему взаимодействовать с окружением и формировать новые навыки. Именно в этом возрасте генерализованные движения перестают сопровождать активный сон ребенка [15]. Следует отметить, что продолжительность сна и распределение активного и спокойного сна имеют выраженные индивидуальные различия. Индивидуальная склонность ребенка к большей или меньшей продолжительности сна сохраняется на протяжении всего детского возраста, что позволяет говорить о выраженном модифицирующем влиянии генетических факторов на продолжительность сна ребенка [16, 17].

На первом году жизни формируются отчетливые различия дневного и ночного сна. Уменьшение суточной доли активного сна в основном связано с уменьшением эпизодов этой фазы сна в дневное время суток, тогда как продолжительность активного сна в ночное время меняется мало. Напротив, общая продолжительность спокойного сна несколько уменьшается в дневное

и существенно возрастает в ночное время. Начиная с четырех месяцев наблюдается тенденция к концентрированию более продолжительных эпизодов спокойного сна в первой половине ночи, в то время как эпизоды активного сна еще не концентрируются в конце ночи, как это бывает у взрослых. Интересно отметить следующую закономерность: признаки, характерные для спокойного сна, формируются в онтогенезе позднее, чем признаки активного сна. Однако спокойный сон достигает «взрослого» распределения на протяжении ночного времени суток раньше, чем активный сон [14].

Полисомнографические исследования детей первого года жизни демонстрируют снижение числа ночных пробуждений после трех месяцев и увеличение непрерывности сна. Процесс созревания ребенка сопровождается формированием у него «предпочтения» ночного сна по сравнению с дневным. У детей формируется консолидация сна, проявляющаяся в продолжительном эпизоде ночного сна [18]. Однако у детей нередко (20–30% в течение первых трех лет жизни) по-прежнему определяются ночные пробуждения, что часто становится причиной жалоб родителей [19, 20]. Формирование консолидированного ночного сна ребенка зависит от многих факторов, в том числе от адекватного поведения роди-

телей. Их избыточное внимание к сну ребенка и неоправданное вмешательство часто сопровождаются фрагментацией ночного сна ребенка.

По мере консолидации ночного сна снижается общая потребность ребенка в сне, постепенно отпадает потребность в дневном сне: процент детей, спящих в дневное время суток, число эпизодов дневного сна и продолжительность дневного сна постепенно снижаются [21]. К двум годам дети имеют лишь один эпизод дневного сна, а к семи годам потребность в дневном сне полностью исчезает. Регуляция биоритмов организма обеспечивается специализированными пейсмекерными клетками, которые располагаются в супрахиазматическом ядре переднего отдела гипоталамуса и осциллируют с периодичностью, несколько превышающей 24 часа. Этот эндогенный пейсмекер способствует синхронизации эндогенных ритмов с окружением, благодаря чему организм оптимальным образом подстраивается к циклу «день – ночь». Супрахиазматическое ядро регулирует время и продолжительность сна и бодрствования за счет облегчения наступления сна в ночное время и противодействия давлению сна в дневное время. Данный феномен обозначается как циркадианный процесс (процесс С).

Фаза циркадианных часов синхронизирована с циклом «день – ночь» за счет влияния внешних стимулов, получивших название zeitgeber (нем. «задающие время»). Циркадианные «часы» весьма чувствительны к яркому свету, причем в детском возрасте даже комнатное освещение способно вызвать сдвиг фазы сна. У новорожденного циркадианная система еще недостаточно синхронизирована с 24-часовым периодом. Циклическое чередование темного и светлого времени суток, с которым сталкивается ребенок, способствует консолидации сна в ночное время, что проявляется к трем месяцам. Незрелость циркадианной системы новорожден-

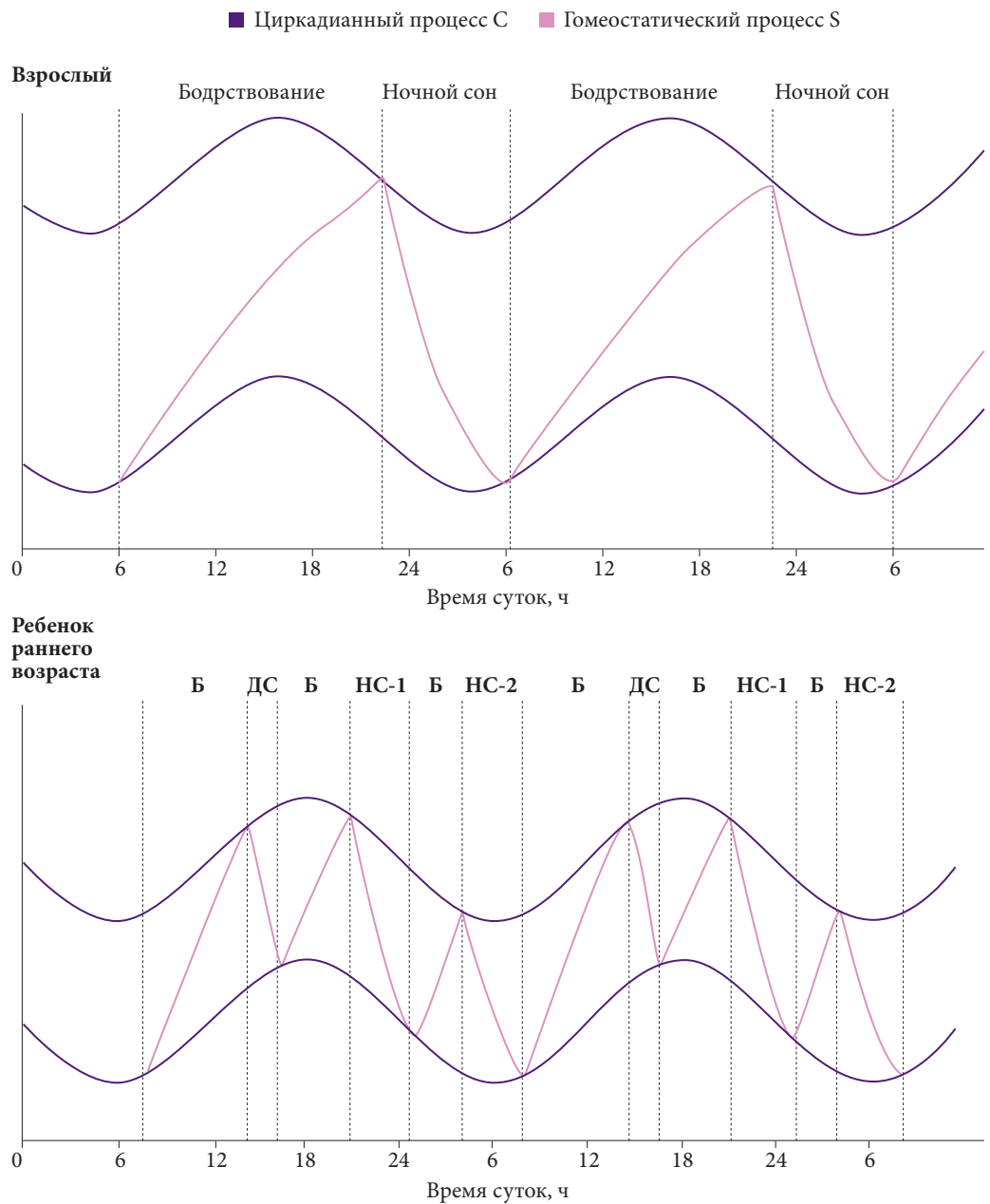


ного может объяснить «свободные» ритмы сна – бодрствования с постепенным ежедневным сдвигом времени ночного сна на все более позднее время. Это в ряде случаев приводит к инверсии нормального ритма «сон – бодрствование», в результате чего дети спят днем и бодрствуют ночью. Помимо света на формирование циркадианного ритма «сон – бодрствование» воздействуют и внешние факторы (кормление, пеленание, купание), сопровождающиеся кинестетической стимуляцией [22]. На чередование сна и бодрствования оказывает влияние и так называемый гомеостатический процесс (процесс S), который характеризуется тем, что давление сна становится интенсивнее по мере увеличения эпизода предшествовавшего бодрствования и ослабевает по мере увеличения предшествовавшего эпизода сна. Отражение гомеостатического процесса – влияние давления сна на выраженность ФМС, прежде всего ее медленноволнового компонента в первом цикле сна. Например, выраженность медленноволнового сна максимальна сразу после начала сна, и интенсивность фрагментов медленноволнового сна в каждом следующем цикле сна постепенно уменьшается. У младенцев начиная со второй недели жизни удается выявить снижение выраженности медленноволнового сна по мере перехода от одного цикла сна к другому [23]. Иными словами, уже на самых ранних этапах онтогенеза имеет место гомеостатический процесс, регулирующий наступление сна. Он взаимодействует с циркадианным процессом, в результате чего происходит чередование периодов сна и бодрствования, причем сонливость и способность уснуть становятся предсказуемыми и ритмичными [24].

У взрослых сонливость постепенно нарастает в первой половине дня, достигая «малого суточного пика» в ранние послеполуденные часы (12:00–14:00), что соответствует времени традицион-

ной сиесты. Затем наблюдается постепенное уменьшение сонливости, которая достигает минимума в ранние вечерние часы (19:00–22:00). Далее сонливость нарастает, достигая пика в ранние утренние часы (03:00–05:00). Формирование монофазного циркадианного ритма «сон – бодрствование» у младенцев также идет параллельно с затруднением

засыпания в определенные часы, как и у взрослых [25]. У детей, родившихся доношенными, периоды продолжительного бодрствования фиксируются, как и у взрослых, преимущественно в ранние вечерние часы. Однако у детей, родившихся недоношенными, пик бодрствования часто приходится на ночное время, поэтому неудивительно, что ро-



Примечание. Б – бодрствование, НС – ночной сон, ДС – дневной сон.

Рис. 8. Циркадианный и гомеостатический процессы у взрослого и ребенка раннего возраста



дители этих детей нередко предъявляют жалобы на плохое засыпание ребенка. Гомеостатический процесс, благодаря которому формируется давление сна, и исчезновение этого давления после сна выражены у младенцев сильнее, чем у детей старшего возраста и взрослых. Дефицит сна у детей сопровождается более значительным давлением сна по сравнению со взрослыми [23]. При этом гомеостатический процесс у детей раннего возраста характеризуется более коротким периодом и более низкой амплитудой по сравнению со взрослыми и детьми старшего возраста (рис. 8) [26]. Повышенное влияние гомеостатического процесса, обеспечивающего давление сна, и ускоренное исчезновение такого давления после сна может отчасти объяснить более частые перемены состояний сна и бодрствования и потребность в дневном сне у младенцев. В типичном случае младенец в шесть месяцев имеет два-три эпизода дневного сна продолжительностью три-четыре часа. К 12 месяцам у ребенка наблюдается два эпизода дневного сна продолжительностью два-три часа. К полутора годам ребенок спит в дневное время один раз, и продолжительность этого эпизода составляет в сред-

нем один-два часа [21]. Таким образом, у младенца преобладают ультрадианные ритмы (по продолжительности короче 24 часов), и период этих ритмов постепенно увеличивается на протяжении первых месяцев жизни [27]. По мере увеличения с возрастом амплитуды и периода процесса S нарастает и выраженность циркадианных ритмов. К концу первого месяца жизни эпизоды сна становятся все более продолжительными в ночное время суток. К трем-четырем месяцам жизни у ребенка формируется синхронизация цикла «сон – бодрствование» с 24-часовым суточным циклом. Продолжительность самого длительного периода сна увеличивается с возрастом и наблюдается в ночное время, а продолжительность самого длительного периода бодрствования, напротив, – в дневное время. Наиболее продолжительный непрерывный период сна прогрессивно нарастает. К концу второго месяца жизни дети преимущественно спят в ночное время суток, и к трем месяцам у 70% детей формируется ночной консолидированный сон продолжительностью около пяти часов, при этом отчетливо определяется повышенная продукция мелатонина во время ночного сна.

Большого внимания заслуживает проблема ночных пробуждений ребенка. Полное пробуждение (поведенческое пробуждение, бодрствование) следует отличать от реакции пробуждения, которую можно назвать «подбуживанием». Подбуживание представляет собой кратковременную активацию центральной нервной системы, проявляющуюся либо увеличением частоты ритма ЭЭГ, либо повышением мышечного тонуса и движениями тела. Имеются специальные критерии, позволяющие констатировать подбуживания у младенцев и детей раннего возраста [28]. Подбуживания могут быть как спонтанными, так и индуцированными, например быть защитной реакцией на нарушения дыхания во время сна. Полное пробуждение у младенцев чаще происходит из фазы активного сна (что эквивалентно ФБС у детей старшего возраста и взрослых) [29]. Полное пробуждение – последовательный процесс. У младенцев за несколько минут до полного пробуждения из фазы спокойного сна наблюдается активация ЭЭГ, чего не отмечается при пробуждении из фазы активного сна [30]. Кроме того, у младенцев в возрасте одного – шести месяцев пробуждению предшествует повышение двигательной активности. Число ночных пробуждений уменьшается по мере взросления (рис. 9) [26].

Когнитивные, моторные навыки и уровень речевого развития могут влиять на структуру сна младенца. В частности, развитие когнитивных способностей приводит к формированию таких феноменов, как сепарационная тревога, страхи и беспокойство, что в целом негативно сказывается на качестве сна. К концу первого года жизни формирование представления о перманентности объектов, окружающих ребенка, приводит к развитию сепарационной тревоги, что проявляется в виде сопротивления укладыванию спать [31]. Сепарационная тревога достигает максимума к полутора годам и обычно сохра-

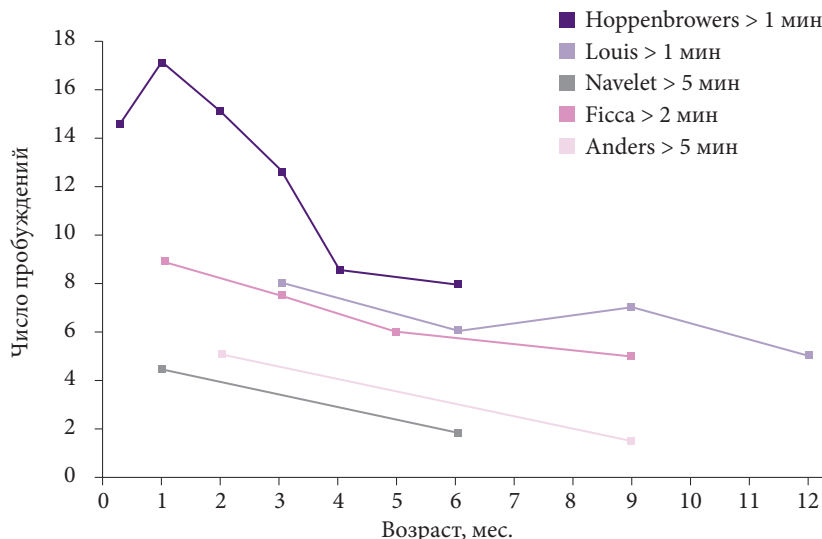


Рис. 9. Динамика числа пробуждений ребенка первого года жизни, по данным отдельных авторов и с использованием различных критериев



няется до двух лет, что приводит к повышению уровня тревоги у ребенка в тот момент, когда он вынужден расставаться с родителями во время дневного или ночного сна. Моторные навыки, формирующиеся у ребенка, могут влиять и на качество сна. Например, формирующийся навык ползания негативно сказывается на качестве сна, приводя к более частым и продолжительным ночным пробуждениям [32]. Не случайно конец первого года жизни часто знаменуется «рецидивом» ухудшений сна ребенка, на что нередко обращают внимание родители, предъявляя соответствующие жалобы [33].

Изменения сна ребенка по достижении возраста одного года происходят не столь динамично, как в течение первых 12 месяцев. К концу первого года жизни доля ФМС превышает долю ФБС, и соотношение этих фаз становится обратным тому, которое наблюдается в периоде новорожденности. Доля ФБС в общей структуре сна продолжает уменьшаться и после года, достигая взрослых показателей: 20–25% общего времени сна у детей пяти лет [34]. Продолжительность цикла сна составляет примерно 60 минут у ребенка двух-трех лет и постепенно увеличивается до 90 минут к пяти годам. Динамика изменений характеристик ЭЭГ во время сна после года также не столь яркая, как на первом году жизни. По мере роста ребенка в ночное время суток возрастает эффективность сна, увеличивается продолжительность периодов быстрого движения глазных яблок, в то время как общая продолжительность сна и число пробуждений уменьшаются.

Для большинства детей дошкольного и школьного возраста время утреннего пробуждения преимущественно зависит от требований родителей, графика посещения детских учреждений. Напротив, время начала сна задается не столь жесткими критериями, определяется физиологическими потребностями ребенка и много-

численными психосоциальными факторами. Следовательно, тенденция к снижению продолжительности сна с возрастом связана прежде всего с более поздним временем начала сна.

В возрасте двух-трех лет ребенок все больше вовлекается в социальную активность семьи. Это может сопровождаться нарушениями выработанных ранее ритуалов сна, что приводит к трудностям с укладыванием ребенка в постель. В возрасте трех – пяти лет формируются довольно частые в этом возрасте ночные страхи и ночные кошмары, что также может затруднять укладывание. Эти нарушения усугубляются боязнью темноты, сепарационной тревогой и желанием ребенка участвовать в жизни семьи [35]. В целом нужно отметить, что нарушения сна детей раннего и дошкольного возраста часто беспокоят родителей (от 20 до 45%) [36]. Как правило, родители отмечают сопротивление укладыванию спать и ночные пробуждения ребенка. Среди прочих нарушений сна в этом возрасте – парасомнии, наблюдаемые в ФМС (ночные страхи, спутанные пробуждения, снохождение (сомнамбулизм)) [37]. Высказывается предположение, что подобные расстройства отражают задержку темпов созревания мозга ребенка, следствием которой является филогенетически более древняя форма активности головного мозга во время сна. При ней не происходит полная синхронизация биоэлектрической активности во время глубоких стадий ФМС: в одних участках мозга определяется медленноволновой сон при «бодрствующем» состоянии других, что позволяет осуществлять двигательные акты [38].

Реакция родителей на разнообразные страхи и тревоги ребенка может отразиться на организации его сна. В частности, ночные страхи ребенка могут способствовать формированию привычки совместного сна родителей и ребенка, что дополнительно ухудшает качество сна ребенка. Несмотря на то что

частота нарушений сна у детей дошкольного возраста имеет тенденцию к снижению по мере роста ребенка, в ряде случаев подобные нарушения могут персистировать и в старшем возрасте [39].

В школьном возрасте на качество сна негативно сказываются возрастающие школьные нагрузки, занятия спортом и прочая внеучебная активность. Нарушения сна провоцируются пристрастиями детей к компьютеру, Интернету, телевизионным передачам. Негативное влияние на сон оказывает употребление продуктов, содержащих кофеин. Как следствие, нарушения сна в этом возрасте очень распространены [40]. Повышенная дневная сонливость, эмоциональные и поведенческие нарушения ребенка в дневные часы могут свидетельствовать о возможных нарушениях сна [41]. Следующий критический этап формирования сна – подростковый возраст, когда представленность в общей структуре сна медленноволнового компонента выражено уменьшается (по некоторым данным, на 40%) [42]. Полагают, что этот феномен во многом связан с программируемой редукцией кортикальных синапсов, наблюдаемой в подростковом возрасте. Указанная закономерность сопровождается снижением выраженности гомеостатического процесса S, склонностью подростка к большей продолжительности периода бодрствования [43]. Подростку для засыпания после укладывания в постель и выключения света (латентность сна) требуется больше времени, чем детям препубертатного возраста [44]. Отмечаются и изменения циркадианного процесса С: подростки становятся более чувствительными к воздействию света в вечерние часы, приводящего к задержке наступления фазы сна, чем к воздействию света в утренние часы, приводящего к сдвигу фазы сна на более ранние часы. По этой причине увлечение подростком гаджетами, имеющими жидкокристаллические дисплеи, воздействие света экранов компьютеров в ве-



черные часы может дополнительно провоцировать задержку наступления сна. Этим объясняется стремление подростков к поддержанию «вечернего» хронотипа с предпочтениями позже лечь спать и позже встать [45]. Еще одна причина нарушений сна подростков – пульсообразное высвобождение лютеинизирующего гормона во время сна, которое является ранним признаком начала пубертата и приводит к высвобождению половых гормонов. В норме пульсообразное выделение лютеинизирующего гормона ингибируется выделением мелатонина. Именно снижение концентрации мелатонина в подростковом возрасте способствует активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», что характерно

для начала пубертатного возраста [46]. Следствием этого снижения уровня мелатонина может стать ухудшение засыпания подростка. В будние дни занятия в школе требуют от подростков раннего пробуждения, что на фоне позднего засыпания формирует дефицит сна. Такая хроническая депривация сна сопровождается нарушениями поведения, изменениями настроения, метаболическими расстройствами, патологической прибавкой массы тела и нарушениями успеваемости [44]. Большое значение имеют многочисленные социальные и эмоциональные факторы, которые влияют на сон подростка, включая его психическое здоровье, наличие стресса, употребление психоактивных веществ. Связь этих факторов

с нарушениями сна, как полагают, носит реципрокный характер: все названные факторы способствуют сокращению продолжительности сна, а дефицит сна в свою очередь способствует более выраженному стрессу, предрасполагает к употреблению психоактивных веществ и нарушениям поведения [47]. В заключение хочется подчеркнуть, что в процессе онтогенеза отмечаются динамичные изменения характеристик сна ребенка, и это требует учета для правильной интерпретации клинических данных и оптимизации ухода за ним. Клиническое обследование детей различных возрастных групп должно предполагать активный сбор информации об особенностях сна ребенка и консультирование по вопросам гигиены сна. *

Литература

1. *Einspieler C., Prayer D., Precht H.F.* Fetal behaviour: a neurodevelopmental approach. London: Cambridge University Press, 2012.
2. *Кельмансон И.А.* Перинатология и перинатальная психология. СПб.: СпецЛит, 2015.
3. *Piontelli A.* Development of normal fetal movements: the last 15 weeks of gestation. Milan; Heidelberg; New York; Dordrecht; London: Springer, 2015.
4. *Mellor D.J., Diesch T.J., Gunn A.J., Bennet L.* The importance of 'awareness' for understanding fetal pain // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2005. Vol. 49. № 3. P. 455–471.
5. *Jouvet M.* Le sommeil et le rêve. Paris: Odile Jacob, 1992.
6. *Blumberg M.S.* Ontogeny of sleep // *The encyclopedia of sleep* / ed. by C. Kushida. Waltham, MA: Academic Press, 2013. P. 32–37.
7. *Balaban E., Desco M., Vaquero J.J.* Waking-like brain function in embryos // *Curr. Biol.* 2012. Vol. 22. № 10. P. 852–861.
8. *Tarullo A.R., Balsam P.D., Fifer W.P.* Sleep and infant learning // *Infant Child Dev.* 2011. Vol. 20. № 1. P. 35–46.
9. *Kilb W., Kirischuk S., Luhmann H.J.* Electrical activity patterns and the functional maturation of the neocortex // *Eur. J. Neurosci.* 2011. Vol. 34. № 10. P. 1677–1686.
10. *Кельмансон И.А.* Сон и дыхание детей раннего возраста. СПб.: Элби-СПб, 2006.
11. *Graven S.* Sleep and brain development // *Clin. Perinatol.* 2006. Vol. 33. № 3. P. 693–706.
12. *Sankupellay M., Wilson S., Heussler H. et al.* Characteristics of sleep EEG power spectra in healthy infants in the first two years of life // *Clin. Neurophysiol.* 2011. Vol. 122. № 2. P. 236–243.
13. *Jenni O.G., Borbély A.A., Achermann P.* Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. № 3. P. R528–R538.
14. *Curzi Dascalova L., Giganti F., Salzarulo P.* Neurophysiological basis and behavior of early sleep development // *Sleep in children: developmental changes in sleep patterns* / ed. by C.L. Marcus. New York: Informa Healthcare, 2008. P. 1–38.
15. *Foulkes D.* Children's dreaming and the development of consciousness. Cambridge, MA; London: Harvard University Press, 2009.
16. *Iglowstein I., Jenni O.G., Molinari L., Largo R.H.* Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends // *Pediatrics.* 2003. Vol. 111. № 2. P. 302–307.
17. *He Y., Jones C.R., Fujiki N. et al.* The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals // *Science.* 2009. Vol. 325. № 5942. P. 866–870.
18. *Scher A., Epstein R., Tirosh E.* Stability and changes in sleep regulation: a longitudinal study from 3 months to 3 years // *Int. J. Behav. Dev.* 2004. Vol. 28. № 3. P. 268–274.
19. *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.
20. *Полуэктов М.Г.* Нарушения сна в детском возрасте // *Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина.* М.: Медфорум, 2016. С. 449–473.
21. *Acebo C., Sadeh A., Seifer R. et al.* Sleep/wake patterns derived from activity monitoring and maternal report for healthy 1- to 5-year-old children // *Sleep.* 2005. Vol. 28. № 12. P. 1568–1577.
22. *Kelmanson I.A., Adulas E.I.* Massage therapy and sleep behaviour in infants born with low birth weight // *Complementary Ther. Clin. Pract.* 2006. Vol. 12. № 3. P. 200–205.



23. Jenni O.G., LeBourgeois M.K. Understanding sleep-wake behavior and sleep disorders in children: the value of a model // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2006. Vol. 19. № 3. P. 282–287.
24. Lavie P. Sleep-wake as a biological rhythm // *Ann. Rev. Psychol.* 2001. Vol. 52. P. 277–303.
25. Giganti F., Fagioli I., Ficca G., Salzarulo P. Polygraphic investigation of 24-h waking distribution in infants // *Physiol. Behav.* 2001. Vol. 73. № 4. P. 621–624.
26. Fagioli I., Ficca G., Salzarulo P. Awakening and sleep-wake cycle in infants // *Awakening and sleep-waking cycle across development* / ed. by P. Salzarulo, G. Ficca. Amsterdam: John Benjamins Pub., 2002. P. 95–114.
27. Mirmiran M., Maas Y.G., Ariagno R.L. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms // *Sleep Med. Rev.* 2003. Vol. 7. № 4. P. 321–334.
28. Кельмансон И.А. Клинико-физиологические аспекты реакции пробуждения у детей раннего возраста // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 6. С. 72–82.
29. Åkerstedt T., Billiard M., Bonnet M. et al. Awakening from sleep // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6. № 4. P. 267–286.
30. Zampi C., Fagioli I., Salzarulo P. Time course of EEG background activity level before spontaneous awakening in infants // *J. Sleep Res.* 2002. Vol. 11. № 4. P. 283–287.
31. Kelmanson I.A. Separation anxiety and bedtime resistance in eight-month-old infants // *Early Child Dev. Care*. 2012. Vol. 182. № 11. P. 1455–1464.
32. Scher A., Cohen D. Locomotion and nightwaking // *Child Care Health Dev.* 2005. Vol. 31. № 6. P. 685–691.
33. Кельмансон И.А. Закономерности психомоторного развития и риск нарушений сна у детей второго полугодия жизни // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012. Т. 57. № 5. С. 57–61.
34. Sheldon S.H. Evaluating sleep in infants and children. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
35. Gordon J., King N.J., Gullone E. et al. Treatment of children's nighttime fears: the need for a modern randomised controlled trial // *Clin. Psychol. Rev.* 2007. Vol. 27. № 1. P. 98–113.
36. Simola P., Niskakangas M., Liukkonen K. et al. Sleep problems and daytime tiredness in Finnish preschool-aged children – a community survey // *Child Care Health Dev.* 2010. Vol. 36. № 6. P. 805–811.
37. Proserpio P., Nobili L. Parasomnias in children // *Sleep disorders in children* / ed. by S. Nevšimalová, O. Bruni. Basel: Springer International Publishing, 2016. P. 305–335.
38. Lesku J.A., Martinez-Gonzalez D., Rattenborg N.C. Phylogeny and ontogeny of sleep // *The neuroscience of sleep* / ed. by R. Stickgold, M.P. Walker. London; Boston: Academic Press/Elsevier, 2009. P. 61–69.
39. Thome M., Skuladottir A. Changes in sleep problems, parents distress and impact of sleep problems from infancy to preschool age for referred and unreferred children // *Scand. J. Caring Scie.* 2005. Vol. 19. № 2. P. 86–94.
40. Rauch M. What is normal sleep for infants and children? // *Attention deficit disorder: practical coping mechanisms* / ed. by B.C. Fisher. New York; London: Informa, 2007. P. 163–181.
41. Кельмансон И.А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. Т. 59. № 4. С. 32–40.
42. Tarokh L., Carskadon M.A. Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence // *Sleep*. 2010. Vol. 33. № 6. P. 801–809.
43. Jenni O.G., Achermann P., Carskadon M.A. Homeostatic sleep regulation in adolescents // *Sleep*. 2005. Vol. 28. № 11. P. 1446–1454.
44. Carskadon M.A. Sleep in adolescents: the perfect storm // *Pediatr. Clin. North Am.* 2011. Vol. 58. № 3. P. 637–647.
45. Carskadon M.A., Acebo C., Jenni O.G. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1021. P. 276–291.
46. Richardson G.S., Tate B.A. Endocrine changes associated with puberty and adolescence // *Adolescent sleep patterns: biological, social, and psychological influences* / ed. by M.A. Carskadon. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2002. P. 27–39.
47. Mindell J.A., Owens J.A. A clinical guide to pediatric sleep: diagnosis and management of sleep problems. Philadelphia; London: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
48. Nijhuis J.G. Fetal behaviour: developmental and perinatal aspects. Oxford; New York: Oxford University Press, 1992.
49. Curzi-Dascalova L., Giganti F., Salzarulo P. Neurophysiological basis and behavior of early sleep development // *Sleep in children* / ed. by C.L. Marcus, J.L. Carroll, G.M. Loughlin. New York; London: CRC Press, 2008. P. 1–37.

СОННОЛОГИЯ

Ontogenetic Formation of Sleep and Related Problems

I.A. Kelmanson

*Raoul Wallenberg University for Family and Child, Saint Petersburg
St. Petersburg State Institute of Psychology and Social Work*

Contact person: Igor Aleksandrovich Kelmanson, iakelmanson@hotmail.com

The paper addresses sleep ontogeny in children covering the lifespan from intrauterine foetal development through adolescence. Major neurobiological pre-requisites of certain behavioural states emerging at different age periods in children are considered. Risk factors predisposing to certain forms of sleep disturbances in children from different age groups are outlined.

Key words: ontogeny, sleep disturbances, sleep



Институт
высшей нервной
деятельности
и нейрофизиологии
РАН, Москва

Государственный
институт
русского языка
им. А.С. Пушкина,
Москва

Генетика сна и суточных биологических ритмов человека: современные представления

А.Н. Пучкова

Адрес для переписки: Александра Николаевна Пучкова, puchkovaan@gmail.com

В течение последних десятилетий множество исследований было направлено на изучение факторов, влияющих на индивидуальную вариабельность ритмов сна – бодрствования и характеристик сна. В настоящее время уже известны основные компоненты молекулярно-генетического механизма биологических часов, но их тонкая регуляция и независимые факторы, воздействующие на хронотип и сон, остаются предметом активных исследований. В обзоре рассматриваются современные генетические исследования параметров хронотипа и сна на человеке. Фокус работы сосредоточен на нормальной вариабельности параметров сна и хронотипа, а также на нарушениях циркадианного ритма. Особое внимание уделяется генам биологических часов и эффектам их вариабельности в популяции. Кроме того, приводятся основные подходы в генетических исследованиях на человеке, подчеркивается роль мелатонина в регуляции суточной ритмики.

Ключевые слова: генетика, наследственность, хронотип, циркадианные ритмы, параметры сна

Введение

2 октября 2017 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена J.C. Hall, M. Rosbash, M.W. Young «за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадианный ритм». Лауреаты независимо друг от друга при изучении плодовой мушки *Drosophila melanogaster* выявили основные молекулярно-генетические механизмы работы биологических часов, контролирующих суточные колебания различных физиологических и поведенческих параметров. В последние годы это направление активно развивалось. Были выявлены механизмы циркадианной

регуляции у многих организмов, установлены связи с регуляцией физиологических процессов.

Циркадианный (лат. *circa* – около, *dies* – день) процесс проявляется как изменение уровня активности, температуры тела, метаболических и других процессов с периодом около 24 часов. Ведущую роль в формировании суточной ритмики играют биологические часы, имеющие сходный принцип работы у всех млекопитающих. Циклическостью активности и работы систем организма управляют супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ), в нейронах которых ритм задается взаимодействием на уровне транскрипции, трансля-

ции и деградации белков – регуляторных факторов. Общий принцип работы системы молекулярных часов основан на взаимодействии систем обратной связи транскрипции и трансляции белков. Этот молекулярный механизм актуален не только для клеток СХЯ, но и для других областей мозга и тканей, но именно осциллятор СХЯ является ведущим в регуляции работы организма (рис. 1).

В основной петле взаимодействуют транскрипционные активаторы CLOCK и BMAL1, которые в виде комплекса активируют транскрипцию генов семейства Period (*PER1*, *PER2*, *PER3*) и криптохромов (*CRY1*, *CRY2*). Их белки-транскрипты постепенно накапливаются в цитоплазме в течение дня. Белки PER и CRY попарно связываются, перемещаются в ядро и физически взаимодействуют с комплексом CLOCK/BMAL1, ослабляя собственную транскрипцию. Ночью белки PER и CRY подвергаются убиквитинированию и распадаются в протеосомах. Важную модуляторную роль играет фосфорилирование казеинкиназой 1-эпсилон и 1-дельта. Этот цикл длится приблизительно 24 часа и является ключевым для циркадианных ритмов млекопитающих (см. рис. 1). В дополнительном цикле комплекс CLOCK/BMAL1 активирует транскрипцию ретиноидного орфанного рецептора (RAR-related orphan receptors – ROR – отдельные рецепторы, родственные ре-



цепторам ретиноевой кислоты) и репрессора REV-ERB-альфа, который в свою очередь подавляет транскрипцию BMAL1. Таким образом, CLOCK постоянно экспрессируется в СХЯ, а транскрипция BMAL1 максимальна ночью. Помимо непосредственно элементов молекулярного осциллятора транскрипционные регуляторы молекулярных часов регулируют и многие другие гены, обеспечивая физиологические и поведенческие циркадианные ритмы. Множество эпигенетических, транскрипционных, посттранскрипционных и посттрансляционных механизмов предоставляют возможность регуляции циркадианных колебаний как в мозге, так и в периферических тканях [1].

Генетические исследования на человеке

Большинство молекулярно-генетических исследований на человеке основано на сравнении выраженности того или иного признака у носителей различных полиморфизмов (вариантов) исследуемого гена. Чтобы какой-то вариант гена считался полиморфизмом, он должен быть относительно распространенным в популяции [2]. Большинство исследований сфокусировано на поиске и анализе эффектов однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), при которых различия между аллельными вариантами гена заключаются в одном нуклеотиде. Кроме того, распространен и активно изучается такой тип полиморфизма, как варьирующее число tandemных повторов (Variable Number of Tandem Repeats – VNTR), при котором определенная последовательность нуклеотидов в разных аллелях повторяется разное число раз. Существуют и другие варианты различий между аллелями. Традиционным для психогенетических исследований был и остается близнецовый метод, который позволяет оценить общую наследуемость признака с помощью сравнения его вариабельности в парах монозиготных и дизиготных близнецов. В исследованиях, особенно в гене-

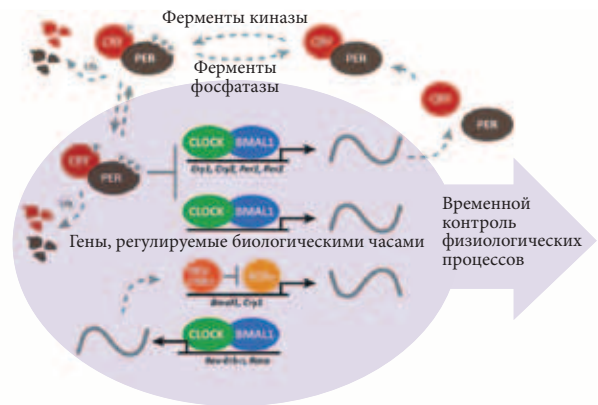
тической эпидемиологии, применяется подход «случай – контроль», который подразумевает сравнение частоты встречаемости полиморфизмов в общепопуляционной выборке и группе с каким-либо заболеванием. Этот метод используется и в общих психогенетических исследованиях при сравнении групп с выраженными различиями в исследуемых особенностях.

В процессе поиска генетических основ индивидуальных особенностей человека широко применяется подход «ген-кандидат». Определение нейрональных сетей и систем, вовлеченных в обеспечение психических функций, дает возможность отбирать связанные с их развитием и функционированием гены для поиска генетических ассоциаций индивидуальной вариабельности [3].

Благодаря развитию и удешевлению техники для генетического анализа, а также методов биоинформатики появились и новые подходы. Среди них – полногеномные исследования ассоциаций, направленные на анализ ОНП во всем геноме, что позволяет обнаружить новые гены-кандидаты для более узконаправленных исследований. Поскольку полногеномное исследование ассоциаций в анализе не опирается на гипотезы или теории, интерпретация полученных ассоциаций иногда может вызывать затруднения [4].

Среди наиболее вероятных генов-мишеней можно рассматривать те, которые относятся к метаболическим или регуляторным сетям. При обнаружении связи таких мутаций с популяционной вариабельностью интересующих исследователя параметров возможное объяснение механизма действия мутации будет наиболее прямолинейно. Кроме того, исследования мутаций и модификаций этих генов-мишеней на животных моделях позволяют эффективно и подробно описывать результирующие фенотипы, изменения в физиологии и рассматривать молекулярные механизмы.

Для циркадианной регуляции ключевыми объектами являются, в-первых, гены системы молекуляр-



Примечание. ERV-ERB-альфа, RORa – регуляторы в дополнительной петле биологических часов, P – фосфат, Ub – убиквитин.

Рис. 1. Общая схема работы молекулярного механизма биологических часов. Основную роль играют два активатора (CLOCK и BMAL1) и два репрессора (PER и CRY)

ных часов и сами элементы системы. Во-вторых, ферменты метаболизма, отвечающие за модификацию и распад основных элементов. В-третьих, регуляторы транскрипции и трансляции, осуществляющие тонкую настройку системы и принимающие сигнал от нее. В случае исследования параметров сна круг поиска значительно расширяется. Поскольку в регуляцию системы сна и бодрствования входит целый ряд медиаторных систем и структур мозга, то в поле зрения исследователей попадают гены рецепторов и транспортеров медиаторов, синтезирующих и расщепляющих их ферментов, модуляторов возбуждения и передачи сигнала. Важную роль играют полиморфизмы в регуляторных областях ДНК, расположенные вне генов и способные влиять на их экспрессию. Но и этот спектр мишеней для поиска не описывает все получаемые результаты. При полногеномном поиске ассоциаций обнаруживаются связи с участками, не относящимися ни к одной из этих групп, механизм действия которых пока не удается объяснить.

Хронотип

Уровень активности метаболических и физиологических процессов находится под контролем биологических часов. Для человека нормальны дневная актив-



ность и ночной сон, однако режим у разных людей неодинаков. Индивидуальные предпочтения времени сна и активности в течение суток описываются в рамках понятия диурнальных предпочтений, или хронотипа человека. Традиционно выделяют ранний («жаворонки», рано встают и ложатся спать), промежуточный и поздний («совы», поздно встают и ложатся спать) хронотип. Среди мужчин чаще встречается поздний хронотип, но эта разница сглаживается с возрастом [5–7].

Согласно близнецовым и семейным исследованиям, вклад наследственности в хронотип составляет, по разным оценкам, 12–42% [8–10], но генетические основы вариабельности еще не поняты. Мутации в генах компонентов молекулярных часов и их регуляторов в теории могут приводить к изменению или сдвигу ритмов активности и, соответственно, хронотипа. Сейчас уже обнаружен ряд генетических вариантов, способствующих формированию того или иного хронотипа и даже развитию нарушений ритма сна – бодрствования. Нарушения сна, связанные с циркадианным ритмом, определяются постоянными или периодическими нарушениями ритма сна – бодрствования и делятся на три подтипа: синдром задержки фазы сна, синдром опережающей фазы сна (или синдром семейного опережения фазы сна) и несинхронизированный тип. При синдроме задержки фазы сна цикл сна – бодрствования удлинен, люди значительно позже, чем в норме, засыпают и просыпаются. При синдроме семейного опережения фазы сна основной эпизод сна смещен на более раннее время по отношению к желаемому. При несинхронизированном типе каждые сутки время отхода ко сну сдвигается на 30–60 минут вперед. Полногеномные исследования уже затрагивали вопрос ассоциаций ОНП и параметров хронотипа. В крупном исследовании, включавшем более 89 000 человек и самоотчет о диурнальных предпочтениях, было обнаружено 15 полиморфизмов-кандидатов, ассо-

циированных с хронотипом. Семь были расположены близко к генам, связанным с циркадианной регуляцией: rs12736689 возле гена *RGS16*, rs9479402 возле *VIP*, rs55694368 возле *PER2*, rs35833281 возле *HCRTR2*, rs11545787 возле *RASD1*, rs11121022 возле *PER3*, rs9565309 возле *FBXL3*. *RGS16* – регулятор проведения сигнала рецепторов, сопряженных с G-белками, вовлеченный в работу биологических часов. Вазоинтестинальный пептид *VIP* играет ключевую роль в проведении в СХЯ. *PER2* – элемент биологических часов, полиморфизм расположен в регуляторной области ДНК. *HCRTR2* – ген рецептора орексина типа 2, мутации которого связывают с нарколепсией. *RASD1* – ген активатора проведения сигнала G-белками, его удаление приводит к ослаблению реакции биологических часов на свет у мышей, а сам полиморфизм расположен в регуляторной области. Генетические варианты в области *PER3* ассоциируют с хронотипом, чувствительностью циркадианной системы к свету. Продукт гена *FBXL3* убиквитинирует и таким образом участвует в деградации белков биологических часов *CRY1* и *CRY2*. Еще четыре полиморфизма ассоциированы с генами, потенциально имеющими отношение к циркадианной системе: *PLCL1* – rs1595824, *APH1A (CA14)* – rs34714364, *FBXL13 (FAM185A)* – rs3972456, *NOL4* – rs12965577. Последние четыре обнаруженных ОНП-кандидата в настоящее время не имеют известных ассоциаций близлежащих генов с регуляцией суточного цикла: *TOX3* – rs12927162, *AK5* – rs10493596, *DLX5 (SHFM1)* – rs2948276, *ALG10B* – rs6582618. В целом в результатах исследования было обнаружено значительное количество элементов циркадианной регуляции и зрительной фототрансдукции. Кроме того, по результатам исследования, утреннему типу испытуемых субъективно требовалось менее восьми часов, чтобы выспаться, у них был снижен риск бессонницы и апноэ сна [11].

Еще одно полногеномное исследование хронотипа включало 100 420 человек из когорты

UK Biobank и оценивало хронотип по результатам самоотчета по одной шкале из четырех категорий. Поиск ассоциаций дал 12 значимых областей в геноме. Была установлена ассоциация с ОНП рядом с геном *PER2*, а также тремя другими генами, связанными с циркадианной регуляцией (*APH1A*, *RGS16* и *FBXL13*). Обнаруженные 12 локусов (rs141175086, rs2050122, rs76681500, rs10157197, rs11445666, rs11895698, rs11708779, rs148750727, rs372229746, rs17311976, rs542675489, rs4821940) объясняли 4,3% вариабельности хронотипа. Всего в этих локусах располагается 72 гена-кандидата, среди которых преобладают гены циркадианной регуляции, связанные с психическими расстройствами, нарушениями сна, сплайсосомай и болезнью Альцгеймера. В целом в данной выборке вечерний тип ассоциировался с более молодым возрастом, мужским полом, более длительным сном и большим риском депрессии. Это исследование частично воспроизвело результаты описанной выше работы (воспроизвелись восемь из 15 локусов, и все 15 демонстрировали влияние в одинаковом направлении), что увеличивает достоверность полученных ассоциаций. При совместном анализе обнаружили еще три значимых локуса около генов *PER3*, *VIP* и *TOX* [7]. Для той же когорты, но расширенной выборки в 128 266 человек был проведен еще один полногеномный анализ. Было обнаружено 16 локусов, ассоциированных с хронотипом. Полученные ассоциации проверяли и валидировали на двух других выборках. Оказалось, что варианты расположены поблизости генов, для которых уже была установлена ассоциация с фоторецепцией и циркадианными ритмами. Наиболее сильные ассоциации с rs516134 возле гена *RGS16*, связанного с циркадианной регуляцией, и rs75804782 возле *PER2* [12]. В другом исследовании (n = 749) оценивались сонливость, время отхода ко сну и длительность сна. Единственный расположенный в кодирующей области полиморфизм гена рецептора 1 нейрореп-



тида *S NPSR1* rs324981 в минорном варианте проявляется в более позднем времени отхода ко сну. Это может объясняться ролью нейропептида в регуляции сна и бодрствования. Минорный аллель приводит к замене аминокислоты в рецепторе и повышает чувствительность к нейропептиду S [8]. На животных моделях введение нейропептида S снижает количество сна и стимулирует бодрствование [13].

Полногеномные исследования позволяют охватить огромный диапазон генов, но механизм обнаруженных связей не всегда удается объяснить, как видно на примере приведенных работ. Поиск имеющих фенотипические проявления мутаций в системе биологических часов и ее регуляторов дает возможность более эффективно устанавливать механизмы действия полиморфизмов. Пожалуй, наибольшее внимание исследователей генетических основ хронотипа сосредоточено на одном из генов биологических часов – *PER3*. Сначала была обнаружена связь двух миссенс-мутаций (G647 и R1158) этого гена с синдромом задержки фазы сна [14]. Последующие работы выявили полиморфизм, для которого получены наиболее полные сведения о влиянии на хронотип. В кодирующей области гена *PER3* содержится локус с VNTR. В нем последовательность, кодирующая 18 аминокислот, может повторяться четыре (*PER3⁴*) или пять (*PER3⁵*) раз. Данный полиморфизм связан с общими диурнальными предпочтениями. Примерно 10% популяции – гомозиготы по длинному аллелю [15]. В европейской и японской популяциях длинный аллель связывают с утренним типом, а короткий – с вечерним [14, 16]. Неоднозначны ассоциации с нарушениями циркадианной ритмики. В проведенном в Лондоне исследовании короткий аллель ассоциировался с вечерним типом и синдромом задержки фазы сна [16]. В бразильской когорте в Сан-Паулу был получен иной результат: длинный аллель ассоциировался с синдромом задержки фазы сна,

возможно, из-за разницы в широте городов и различий в ответе на сезонные колебания [17]. Однако этот полиморфизм не оказывает влияния на чувствительность к хроническому ограничению сна: наблюдаемые нейроповеденческие изменения одинаковы для обоих аллелей [18, 19]. В наибольшей степени связь между VNTR и диурнальными предпочтениями проявляется у молодых людей 18–29 лет, с возрастом эта ассоциация ослабевает [20].

Вклад вариабельности генов молекулярных часов, в особенности регуляции ритмов сна и бодрствования, не ограничивается описанным VNTR. В колумбийском исследовании полиморфизм rs2640909 гена *PER3* оказался связан с подшкалой «утренний тип» Комплексного опросника утреннего типа. Кроме того, подшкала «утренняя активация» была связана с полиморфизмом другого часового гена – *PER2* rs934945 [21]. Одну из связей удалось подтвердить и на российской выборке: с полиморфизмом rs2640909 ассоциирован параметр утренней активации [22]. Другой ОНП *PER3*, rs228697, оказался ассоциирован с хронотипом и несинхронизированным типом [23]. На хронотип влияют и другие полиморфизмы генов биологических часов: ОНП *PER3* (rs10462020), *ARNTL2* (rs922270), а также в меньшей степени редкие варианты в *FBXL3* (825679097) и *GNβ3* (rs5443) [24]. Аллель гена *CRY1* с.1657+3A>C, приводящий у его продукта к усиленному ингибированию транскрипции, удлиняет период биологических часов до 24,5 часа с частотой до 0,6%. На поведенческом уровне это проявляется как наследуемый по доминантному типу синдром задержки фазы сна [25].

Многие обнаруженные в настоящее время мутации укорачивают период молекулярных часов и сдвигают фазы сна – бодрствования вперед. При этом затрагиваются механизмы регуляции стабильности и активности белков-компонентов биологических часов [26–28]. С синдромом семейного опереже-

ния фазы сна связывают приводящие к снижению стабильности или ускорению деградации мутации в генах элементов биологических часов *CRY2* (A260T), *PER2* (S662G) и *PER3* (P415A/H417R) и регулирующей активность транскрипции и стабильность продукта *PER2* кэзеинкиназы 1-дельта *CK1δ* (T44A) [27, 29]. Этот же вариант *PER3* ассоциирован с более высокими оценками депрессии и сезонного аффективного расстройства. В сочетании со сходными результатами исследований на животных можно предположить, что *PER3* может быть узлом связи биологических часов и эмоциональной регуляции [29].

Исследование полиморфизмов генов-кандидатов, не имеющих отношения к системе биологических часов, также может дополнить картину генетических влияний на хронотип. Например, минорные аллели полиморфизмов генов *NPSR1* (rs324981) и транспортера дофамина *SLC6A3* (rs6347) связаны с более поздним хронотипом в российской выборке [30]. Эффект ОНП *NPSR1* воспроизводит результат полногеномного исследования.

Роль мелатониновой регуляции

Мелатонин – гормон эпифиза, суточные колебания его концентрации хорошо известны и даже используются как маркер оценки циркадианных процессов. Его выработка находится под контролем биологических часов в СХЯ и освещенности (также через СХЯ). У млекопитающих днем уровень мелатонина низкий, но нарастает примерно за два часа до отхода ко сну и достигает максимальных значений ночью. Ближе к пробуждению начинается спад, который завершается после пробуждения. Свет способен блокировать ночную выработку мелатонина и нарушить обычный ритм (рис. 2) [31]. Мелатонин имеет широкий спектр мишеней как в мозге, так и в периферических тканях (см. рис. 2). Его эффекты зависят от преобладающих в тканях рецепторов. Наиболее изучены два связанных с G-белками рецептора: MT1



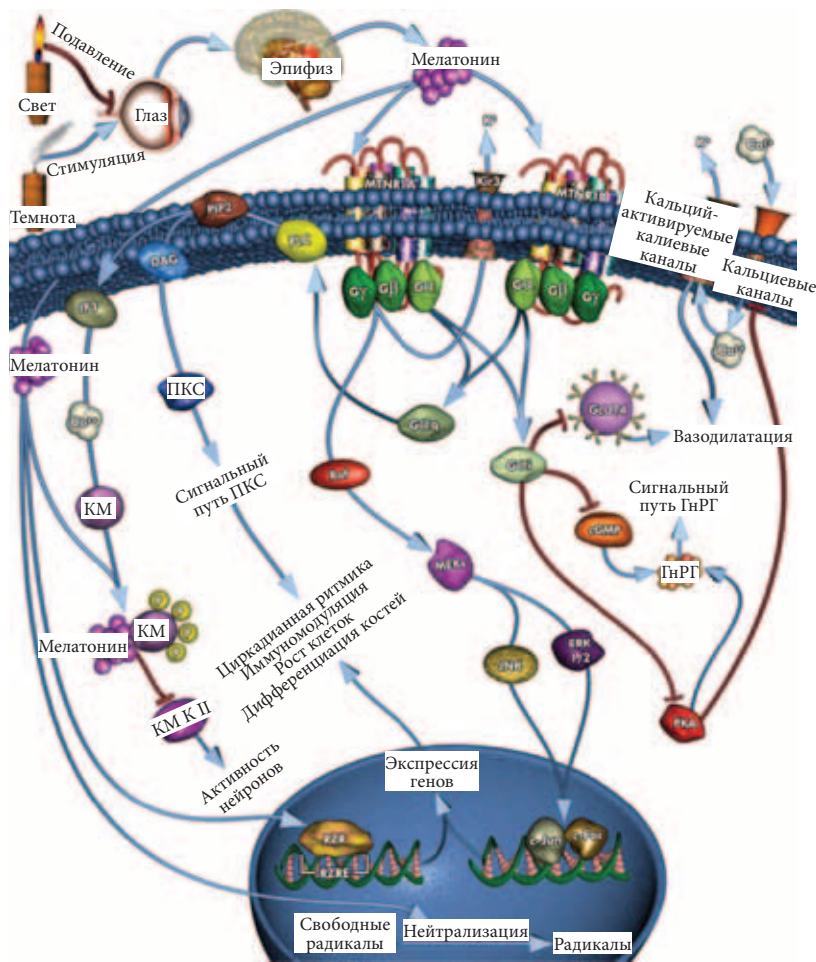
и MT2, которые активируют целый ряд внутриклеточных сигнальных каскадов. Активация MT1 приводит к снижению уровня про-

дукции клеточного мессенджера циклического аденозинмонофосфата и активности протеинкиназ. В результате меняется активность

транскрипционного фактора CREB. Кроме того, следствием этого становятся активация фосфолипазы и изменение направления ионных токов через мембрану клетки. Активация MT2 снижает уровни циклического аденозинмонофосфата и гуанозинмонофосфата, действует на протеинкиназу, влияющую на ионные токи. Экспрессия рецепторов мелатонина и степень его связывания с ними также демонстрируют суточные колебания. Мелатонин в больших концентрациях способен уменьшать число своих рецепторов [32, 33].

Связывание с мелатониновыми рецепторами – не единственный путь действия мелатонина, который непосредственно связывается и с внутриклеточными белками, например кальмодулином, кальретикулином и тубулином. Мелатонин препятствует связыванию кальмодулина с кальцием, нарушая кальмодулиновый путь активации транскрипции. Кроме того, он способен действовать на ретиноидные орфаные рецепторы (RZR/ROR). Эти пути обеспечивают его антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства. Еще один рецептор мелатонина, иногда обозначаемый MT3, – фермент кинон редуктаза 2 обеспечивает защиту от окислительного стресса в периферических тканях [34].

Рецепторы MT2 играют роль в регуляции сна: у мышей без этих рецепторов снижается доля медленноволнового сна, мощность дельта- и сигма-ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сна. Они также связаны с патофизиологией тревожных расстройств, депрессии, болезни Альцгеймера [35]. Мелатониновый ритм находится в петле обратной связи с биологическими часами. Действуя через MT1, мелатонин уменьшает активность нейронов СХЯ, в особенности днем. Мелатонин и его агонисты могут сдвигать фазу биологических часов. Направление сдвига зависит от времени приема относительно фазы циркадианного ритма (так называемые фазовые кривые ответа). В целом физиологические эффекты мелатонина могут быть



Примечание. GnRH – гонадотропин-рилизинг гормон, КМ – кальмодулин, КМ К II – кальмодулин киназа II, PKC – протеинкиназа С.

Рис. 2. Схема основных внутриклеточных путей проведения сигнала мелатонина. Свет подавляет, а темнота стимулирует выработку мелатонина, действуя через рецепторы глаза на эпифиз. Мелатонин взаимодействует с рядом мишеней. Представлено взаимодействие с мелатониновыми рецепторами первого (MTNR1A) и второго (MTNR1B) типа, сопряженными с G-белками (G-альфа, G-бета, G-гамма). Они запускают несколько внутриклеточных каскадов с участием веществ – вторичных посредников (PLC, PIP2, DAG, IP3, cGMP). Сигнальный путь ERK включает ГТФазу Raf, киназы MEK, JNK, ERK1/2 и действует на экспрессию генов. Сигнальный путь протеинкиназы С и другие пути воздействия на экспрессию генов приводят к регуляции циркадианной ритмики, иммуномодуляции, регуляции роста клеток и дифференциации костей. MT1 уменьшает экспрессию транспортера глюкозы GLUT4, что приводит к расширению артерий. Мелатонин взаимодействует с кальмодулином как антагонист, уменьшает активность кальмодулин киназы II и ритмически влияет на активность нейронов. Мелатонин взаимодействует с ядерными рецепторами (RZR), непосредственно влияя на экспрессию генов. Мелатонин – негативный регулятор гонадотропин-рилизинг гормона и его сигнального пути. В более высоких концентрациях мелатонин нейтрализует свободные радикалы, переводя их в неактивную форму



сцеплены с фазой суточного цикла. Мелатонин или синтетические агонисты MT1 и MT2 могут стабилизировать убегающие биологические ритмы и нормализовать нарушения циркадианной ритмики. В настоящее время мелатонин и агонисты MT1 и MT2 используются при нарушениях сна и циркадианных расстройствах. Это перспективные препараты для лечения заболеваний, связанных и с иными функциями мелатонина [33, 36]. Генетические исследования пока не подтверждают ассоциации между генами, ассоциированными с мелатониновой регуляцией и параметрами сна или хронотипа. Однако мелатонин, помимо прочих функций, – важный элемент регуляции и интеграции своей системы суточных осцилляций, и обнаружение таких связей возможно в дальнейшем.

В настоящее время свойство синтетических препаратов мелатонина влиять на циркадианный компонент системы регуляции сна используется для лечения инсомнии и различных форм нарушений биологических ритмов. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании эффективности препарата мелатонина с замедленным высвобождением Циркадин (в России распространяется фирмой «Бофур Ипсен») продемонстрировано, что при первичной инсомнии прием препарата приводил к уменьшению на 50% времени засыпания и на 50% времени бодрствования в период сна. Эти эффекты достоверно превышали эффекты плацебо [37]. В другом исследовании, основанном на субъективной оценке, было показано улучшение как качества сна, так и утреннего бодрствования при применении Циркадина по сравнению с плацебо [38]. В третьем исследовании на фоне длительной терапии Циркадином (в течение шести месяцев) первичный положительный эффект в виде сокращения времени засыпания и улучшения качества сна по сравнению с плацебо сохранялся и через три месяца лечения, при этом не отмечено негативных побочных эффек-

тов, в том числе привыкания [39]. Наибольший эффект препарата Циркадин достигался при меньшем уровне секреции собственного мелатонина и у людей старше 55 лет, что позволило Британской ассоциации психофармакологии в 2010 г. рекомендовать препарат мелатонина с пролонгированным высвобождением для лечения больных инсомнией в этой возрастной группе [40].

Препараты мелатонина – единственные лекарственные средства, которые применяются в лечении расстройств суточного ритма сна – бодрствования. Согласно рекомендациям Американской академии медицины сна по лечению этих расстройств, опубликованным в 2015 г., мелатонин рекомендован при синдроме задержки фазы сна (как у взрослых, так и у детей), свободно выбранном ритме сна – бодрствования у слепых людей и нерегулярном цикле у детей с неврологическими расстройствами [41]. Что касается именно Циркадина, то положительный эффект этого препарата мелатонина при расстройствах цикла «сон – бодрствование» был подтвержден в исследованиях с участием детей с неврологическими расстройствами и слепых людей [42, 43].

Циркадин назначается в недельной таблетке в дозе 2 мг после приема пищи за один-два часа перед сном. Противопоказан при врожденной непереносимости галактозы, синдроме глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденном дефиците лактазы, аутоиммунных заболеваниях, печеночной недостаточности, детском и подростковом возрасте до 18 лет. Курс лечения может составлять до 13 недель [44].

Длительность и качество сна

Предпочтительная длительность, а также типичная структура и глубина сна – индивидуальные черты, частично находящиеся под влиянием наследственности. Полногеномные исследования на больших выборках указывают на возможные гены-кандидаты, варианты которых ассоциированы с параметрами длительности или

качества сна. Исследования конкретных генетических вариантов или полиморфизмов позволяют воспроизвести эти ассоциации, обнаружить новые и работать с редкими нарушениями или вариантами нормы, для которых полногеномный подход невозможен.

Финское исследование, сочетавшее подход полногеномного анализа, оценки экспрессии и экспериментальной верификации, указывает на два возможных варианта: ОНП rs2031573 возле *KLF6* и rs1037079 между *PCDH7-CENTD1* [45]. Обнаружено, что аллели, связанные с более коротким сном, ассоциируются и с большей экспрессией этих генов, но механизм их участия в регуляции сна пока неясен. В британском полногеномном исследовании удалось воспроизвести обнаруженные в более ранних полногеномных исследованиях ассоциации ОНП гена кальциевого канала L-типа *CACNA1C* (rs16929277) с качеством сна и гена аденозинтрифосфатзависимого калиевого канала *ABCC9* (rs11046209) с длительностью сна [46]. Ген *ABCC9*, а также и ранее связанные с длительностью сна (*TSHZ2*, *FBXO15*) и нарколепсией (*NFATC2*, *SALL4*), и новые гены *SORCS1* и *ELOVL2* оказались ассоциированы с длительностью сна в более позднем американском полногеномном исследовании [47]. К сожалению, для этих генетических вариантов точные молекулярные механизмы работы пока неизвестны.

В полногеномных исследованиях обнаруживаются и не ассоциированные напрямую с каким-либо геном варианты, которые тем не менее связаны с длительностью сна. На базе 18 когорт европейцев обнаружена и подтверждена на афроамериканской группе ассоциация длительности сна и вариаций в межгенной области во второй хромосоме перед геном *PAX8* и особенно однонуклеотидным вариантом rs1823125. Причем носители минорного варианта спали дольше, имели более безопасный метаболический профиль и меньший риск синдрома гиперактивности с дефицитом внимания [48].

СОМНОЛОГИЯ



В полногеномном исследовании 750 человек было обнаружено четыре области, связанных с временем отхода ко сну, и одна – с длительностью сна, хотя эти ассоциации не были ярко выражены. Наиболее отчетливая связь времени отхода ко сну и области на 16-й хромосоме обнаружена рядом с геном казеинкиназы 2-альфа-2 (*CSNK2A2*) – элементом биологических часов у дрозофилы. Пик связи длительности сна включает область на третьей хромосоме возле гена прокинетицина 2 (*PROK2*), который, предположительно, проводит сигнал от СХЯ [8].

Исследования влияния полиморфизмов генов-кандидатов также указывают на влияние наследственности на параметры сна. Например, нейромодулятор аденозин тесно связан с регуляцией гомеостаза сна. Количественный генетический анализ животных моделей и здоровых людей показал, что ряд мутаций генов аденозинергической системы может не приводить к значительным нарушениям, но влиять на параметры сна. Функциональный полиморфизм гена, регулирующего уровень аденозины фермента аденозиндезаминазы *ADA 22 G-A* (минорный вариант *A* приводит к снижению активности фермента), проявляется неодинаковой чувствительностью к кофеину, а также различиями в архитектуре и ЭЭГ сна. Носители *G/A*-генотипа реже просыпались ночью, имели более глубокий и длительный медленноволновой сон, более выраженные дельта-и тета-ритмы в медленноволновом сне. Для полиморфизма гена аденозинового рецептора *A_{2A} ADORA2A 1976T-C* функциональное проявление не было ограничено сном: у носителей *C/C*-генотипа мощность ЭЭГ в диапазоне 7,5–10 Гц больше, чем у носителей *T/T*-генотипа, и во сне, и в бодрствовании [49, 50].

ОНП гена *NPSR1 rs324981* связан не только с хронотипом, но и с качеством сна. В актиграфическом исследовании параметров сна минорный аллель ассоциировался с меньшей длительностью сна и отдыха, но не временем начала отдыха или засыпанием [51]. Кроме того, он был связан с худшим субъективным качеством сна у мужчин [52]. Полученный результат не полностью сочетается с обнаруженной связью с поздним хронотипом, и данный ОНП требует дальнейшего изучения.

Полиморфизмы генов биологических часов могут влиять не только на хронотип, но и на параметры сна. ОНП *rs5443* гена *GNβ3* влиял на общую оценку сна по Питтсбургской шкале качества сна, ОНП *FBXL3 (825679097)* – на качество сна, а редкий полиморфизм гена *PER2 (rs2304672)* – как на качество, так и на общую продолжительность сна [24].

В популяции можно выделить подгруппу людей, для которых естествен короткий сон. Они спят значительно меньше средних значений, но при этом здоровы и не страдают от недостатка сна. Уже обнаружены мутации, ассоциированные с семейными формами такого фенотипа. Они найдены для гена *basic helix-loop-helix family member e41 (BHLHE41 или DEC2)*, который относится к регуляторам элементов молекулярных часов *CLOCK/BMAL1* и *NPAS2/BMAL1*. В двух различных когортах замены *Y362H* и *P385R* в гене *DEC2* приводили к снижению активности белка и появлению малоспящего фенотипа [53, 54].

Один из недостатков многих исследований – использование субъективных опросных данных для получения таких параметров, как время отхода ко сну, длительность и качество сна. Психологическое состояние, образ жизни, возраст и пол, принимаемые препараты и даже

время года могут влиять на сон. Эти факторы сложно проконтролировать при определении фенотипа. Обычно исследования генетических ассоциаций только указывают на возможную связь какого-то нарушения или параметра нормальной вариабельности, на самом деле определяющими будут средовые факторы или особенности выборки. Особую ценность приобретают генетические исследования, в которых помимо субъективной оценки используются и другие методы фенотипирования: актиграфия, регистрация полисомнограммы. Важны воспроизведение результатов в независимых исследованиях и поиск механизмов действия мутации. Проверка на животных моделях – эффективный подход подтверждения полученных результатов.

Человеческая популяция генетически значительно разнообразнее, чем модельные животные, и это создает дополнительный уровень сложности. Исследования последних лет в основном фокусируются на независимых влияниях отдельных полиморфизмов. Не для всех обнаруженных ассоциаций даже известен точно тип наследования фенотипа (доминантный или рецессивный). Если рассматривается моногенное влияние, то следует помнить, что мы наблюдаем их эффект на фоне разнообразной наследственности. Например, люди с нарушениями циркадианной ритмики могут рассматриваться как крайние варианты распределения в популяции, их особенность может быть обусловлена одной мутацией или суммарным воздействием множества полиморфизмов. Вопросы взаимодействия генов крайне сложны и требуют еще более масштабных исследований, чем те, что проводятся сейчас. *

*Работа выполнена при поддержке
Российского фонда
фундаментальных исследований
№ 16-06-01054/17-ОГОН.*

Литература

1. *Partch C.L., Green C.B., Takahashi J.S.* Molecular architecture of the mammalian circadian clock // *Trends Cell Biol.* 2014. Vol. 24. № 2. P. 90–99.
2. *Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А.* Психогенетика: учебник для вузов. Т. 1. СПб.: Питер, 2008.
3. *Attia J., Ioannidis J.P., Thakkinian A. et al.* How to use an article about genetic association: A: Background concepts // *JAMA.* 2009. Vol. 301. №1. P. 74–81.

Циркадин

Циркадин
Мелатонин пролонгированного высвобождения

единственный в РФ мелатонин пролонгированного высвобождения^{3, 5} обеспечивающий физиологический сон^{1, 2}



- Сокращает период засыпания и действует в течение всей ночи^{1, 2}
- Обеспечивает утреннюю бодрость и улучшает качество жизни^{1, 2}
- Не вызывает привыкания⁴

Реклама

РУ ЛРС-002400/10 от 24.03.10



«91,8%» пациентов с инсомнией оценили терапию Циркадином как эффективную и очень эффективную»⁶

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Циркадин ЛРС-002400/10 от 24.03.10. МНН: мелатонин. Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия. Состав: мелатонин 2,0 мг, вспомогательные вещества. Фармакотерапевтическая группа: снотворное средство. Показания к применению: Кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии). Противопоказания: Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам), врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, врожденный дефицит лактазы; аутоиммунные заболевания, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Способ применения и дозы: Внутрь по 2 мг один раз в сутки, после приема пищи, вечером, за 1–2 часа перед сном. Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания. Курс лечения может составлять до 13 недель. Побочное действие: В клинических испытаниях 48,8% пациентов, получавших Циркадин, сообщили о неблагоприятных реакциях по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Сравнимое соотношение пациентов с побочными реакциями на 100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, принимавшей Циркадин (5,743-плацебо против 3,013-Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, назофарингит, боли в спине и боль в суставах, которые были частыми в обеих группах (полный перечень см. в инструкции). Особые указания: Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. Форма выпуска: таблетки пролонгированного действия 2,0 мг. По 21 таблетке в блистере.

Срок годности: 5 лет. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Производитель: СвиссКо Сервисес АГ, Швейцария. Информация по препарату предоставляется для медицинских специалистов в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направьте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, д. 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipсен.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен), 8(800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

1. Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372-380 (Лемоин П. и соавт. Слип рес)
2. Wade A.G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; 10; p. 2597-2605 (Вайд А.Г. и соавт. Коррент Медикал Рэсрч энд Опиньон).
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (№ЛРС-002400/10 от 24.03.10)
4. Luthringer et al., 2009 (Луфрингер и соавт., 2009).
5. Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://girls.rosminzdrav.ru/girls.aspx?%s=циркадин>).
6. Ковров Г. В., Агальцов М. В., Сукмарова З. Н. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 24–30.

Материал предназначен для специалистов. RUS_CRC_01112016

IPSEN
Innovation for patient care

ООО «Ипсен», Россия, 109147
Москва, ул. Таганская, 19,
Тел.: +7(495)258 54 00

Факс: +7(495)258 54 01
www.ipсен.ru



4. *Stranger B.E., Stahl E.A., Raj T.* Progress and promise of genome-wide association studies for human complex trait genetics // *Genetics*. 2011. Vol. 187. № 2. P. 367–383.
5. *Roenneberg T., Wirz-Justice A., Mrosovsky M.* Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes // *J. Biol. Rhythms*. 2003. Vol. 18. № 1. P. 80–90.
6. *Adan A., Natale V.* Gender differences in morningness-eveningness preference // *Chronobiol. Int.* 2002. Vol. 19. № 4. P. 709–720.
7. *Lane J.M., Vlasac I., Anderson S.G. et al.* Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. ID 10889.
8. *Gottlieb D.J., O'Connor G.T., Wilk J.B.* Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes // *BMC Med. Genet.* 2007. Vol. 8. Suppl. 1. P. S9.
9. *Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., Martin N.G.* Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins // *Sleep*. 1990. Vol. 13. № 4. P. 318–335.
10. *Klei L., Reitz P., Miller M. et al.* Heritability of morningness-eveningness and self-report sleep measures in a family-based sample of 521 hutterites // *Chronobiol. Int.* 2005. Vol. 22. № 6. P. 1041–1054.
11. *Hu Y., Shmygelska A., Tran D. et al.* GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person // *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. ID 10448.
12. *Jones S.E., Tyrrell J., Wood A.R. et al.* Genome-wide association analyses in 128,266 individuals identifies new morningness and sleep duration loci // *PLOS Genet.* 2016. Vol. 12. № 8. ID e1006125.
13. *Zhao P., Shao Y.F., Zhang M. et al.* Neuropeptide S promotes wakefulness through activation of the posterior hypothalamic histaminergic and orexinergic neurons // *Neuroscience*. 2012. Vol. 207. P. 218–226.
14. *Ebisawa T., Uchiyama M., Kajimura N. et al.* Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome // *EMBO Rep.* Vol. 2. № 4. P. 342–346.
15. *Dijk D.J., Archer S.N.* PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis // *Sleep Med. Rev.* 2010. Vol. 14. № 3. P. 151–160.
16. *Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J. et al.* A length polymorphism in the circadian clock gene PER3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // *Sleep*. 2003. Vol. 26. № 4. P. 413–415.
17. *Pereira D.S., Tufik S., Louzada F.M. et al.* Association of the length polymorphism in the human PER3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? // *Sleep*. 2005. Vol. 28. № 1. P. 29–32.
18. *Goel N., Banks S., Mignot E., Dinges D.F.* PER3 polymorphism predicts cumulative sleep homeostatic but not neurobehavioral changes to chronic partial sleep deprivation // *PLoS One*. 2009. Vol. 4. № 6. ID e5874.
19. *Goel N., Dinges D.F.* Predicting risk in space: genetic markers for differential vulnerability to sleep restriction // *Acta Astronaut.* Vol. 77. P. 207–213.
20. *Jones K.H., Ellis J., von Schantz M. et al.* Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities // *J. Sleep Res.* 2007. Vol. 16. № 1. P. 12–16.
21. *Ojeda D.A., Perea C.S., Niño C.L. et al.* A novel association of two non-synonymous polymorphisms in PER2 and PER3 genes with specific diurnal preference subscales // *Neurosci. Lett.* 2013. Vol. 553. P. 52–56.
22. *Dorokhov V.B., Puchkova A.N., Taranov A.O. et al.* A pilot replication study of two PER3 single nucleotide polymorphisms as potential genetic markers for morning and evening earliness-lateness // *Biol. Rhythm Res.* 2017. Vol. 48. № 4. P. 531–540.
23. *Hida A., Kitamura S., Katayose Y. et al.* Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. ID 6309.
24. *Parsons M.J., Lester K.J., Barclay N.L. et al.* Polymorphisms in the circadian expressed genes PER3 and ARNTL2 are associated with diurnal preference and GNβ3 with sleep measures // *J. Sleep Res.* 2014. Vol. 23. № 5. P. 595–604.
25. *Patke A., Murphy P.J., Onat O.E. et al.* Mutation of the human circadian clock gene cry1 in familial delayed sleep phase disorder // *Cell.* 2017. Vol. 169. № 2. P. 203–215.
26. *Hirano A., Shi G., Jones C.R. et al.* A cryptochrome 2 mutation yields advanced sleep phase in humans // *Elife*. 2016. Vol. 5. ID e16695.
27. *Shi G., Wu D., Ptáček L.J., Fu Y.H.* Human genetics and sleep behavior // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2017. Vol. 44. P. 43–49.
28. *Xu Y., Toh K.L., Jones C.R. et al.* Modeling of a human circadian mutation yields insights into clock regulation by PER2 // *Cell.* 2007. Vol. 128. № 1. P. 59–70.
29. *Zhang L., Hirano A., Hsu P.K. et al.* A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol. 113. № 11. P. E1536–1544.
30. *Таранов А.О., Пучкова А.Н., Сломинский П.А. и др.* Ассоциации хронотипа, аварийности и полиморфизмов генов, связанных с биологическими часами и дофаминергической системой // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117. № 4–2. С. 28–33.
31. *Ковальзон В.М.* Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование – сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012.
32. *Singh M., Jadhav H.R.* Melatonin: functions and ligands // *Drug Discov. Today*. 2014. Vol. 19. № 9. P. 1410–1418.
33. *Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V. et al.* Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways // *Prog. Neurobiol.* 2008. Vol. 85. № 3. P. 335–353.
34. *Emet M., Ozcan H., Ozel L. et al.* A review of melatonin, its receptors and drugs // *Eurasian J. Med.* 2016. Vol. 48. № 2. P. 135–141.
35. *Comai S., Gobbi G.* Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology // *J. Psychiatry Neurosci.* 2014. Vol. 39. № 1. P. 6–21.



36. Liu J., Clough S.J., Hutchinson A.J. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2016. Vol. 56. P. 361–383.
37. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 24. № 5. P. 239–249.
38. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects // *J. Sleep Res.* 2007. Vol. 16. № 4. P. 372–380.
39. Wade A.G., Ford L., Crawford G. et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety // *BMC Med.* 2010. Vol. 8. ID 51.
40. 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.
41. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 10. P. 1199–1236.
42. De Leersnyder H., Zisapel N., Laudon M. Prolonged-release melatonin for children with neurodevelopmental disorders // *Pediatr. Neurol.* 2011. Vol. 45. № 1. P. 23–26.
43. Roth T., Nir T., Zisapel N. Prolonged release melatonin for improving sleep in totally blind subjects: a pilot placebo-controlled multicenter trial // *Nat. Sci. Sleep.* 2015. Vol. 7. P. 13–23.
44. Циркадин (Circadin): описание лекарственного препарата // www.vidal.ru/drugs/circadin__35550.
45. Ollila H.M., Kettunen J., Pietiläinen O. et al. Genome-wide association study of sleep duration in the Finnish population // *J. Sleep Res.* 2014. Vol. 23. № 6. P. 609–618.
46. Parsons M.J., Lester K.J., Barclay N.L. et al. Replication of Genome-Wide Association Studies (GWAS) loci for sleep in the British G1219 cohort // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2013. Vol. 162B. № 5. P. 431–438.
47. Scheinfeldt L.B., Gharani N., Kasper R.S. et al. Using the Coriell Personalized Medicine Collaborative Data to conduct a genome-wide association study of sleep duration // *Am. J. Med. Genet. Part B // Neuropsychiatr. Genet.* 2015. Vol. 168. № 8. P. 697–705.
48. Gottlieb D.J., Hek K., Chen T. et al. Novel loci associated with usual sleep duration: the CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study // *Mol. Psychiatry.* 2015. Vol. 20. № 10. P. 1232–1239.
49. Rétey J.V., Adam M., Honegger E. et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. № 43. P. 15676–15681.
50. Mazzotti D.R., Guindalini C., de Souza A.A.L. et al. Adenosine deaminase polymorphism affects sleep EEG spectral power in a large epidemiological sample // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 8. ID e44154.
51. Spada J., Sander C., Burkhardt R. et al. Genetic association of objective sleep phenotypes with a functional polymorphism in the neuropeptide S receptor gene // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. № 6. ID e98789.
52. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Полиморфизм гена рецептора нейропептида S (NPSR1) и его ассоциации с нарушением сна в открытой популяции мужчин // *Мир науки, культуры, образования.* 2015. Т. 54. № 5. С. 275–277.
53. Pellegrino R., Kavakli I.H., Goel N. et al. A novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans // *Sleep.* 2014. Vol. 37. № 8. P. 1327–1336.
54. He Y., Jones C.R., Fujiki N. et al. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals // *Science.* 2009. Vol. 325. № 5942. P. 866–870.

СОННОЛОГИЯ

Human Genetics of Sleep and Circadian Biological Rhythms: Recent Discoveries

A.N. Puchkova

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow
Pushkin State Russian Language Institute, Moscow*

Contact person: Aleksandra Nikolayevna Puchkova, puchkovaan@gmail.com

In the recent decades, many studies have been dedicated to factors that affect the individual variability of sleep-wake rhythms and sleep characteristics. Genetic research has made a significant contribution to this field, since many chronobiological features and sleep parameters reveal a hereditary component. This review covers recent genetic studies of the chronotype and sleep of the parameters in humans. The focus of the article is on normal variability of sleep and chronotype parameters, as well as on circadian rhythm disorders. Particular attention is paid to the biological clock genes and the effects of their variability in the population. In addition, the article highlights the main approaches in genetic research on humans and points to the role of melatonin in the regulation of circadian rhythm.

Key words: genetics, heritability, chronotype, circadian rhythms, sleep parameters



Возрастная специфика зависимости удовлетворенности ночным сном от его качества и индивидуальных характеристик цикла «сон – бодрствование»

А.А. Путилов

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

Качественный сон имеет ключевое значение для здоровья. К сожалению, для людей пожилого возраста такой сон скорее исключение, чем норма. Вместе с тем уровень субъективной удовлетворенности сном не обязательно снижается вслед за снижением объективных и субъективных показателей качества ночного сна. Для поиска ответа на вопрос, почему удовлетворенность сном не отражает связанное с возрастом ухудшение этих показателей, была проанализирована возрастная специфика зависимости удовлетворенности сном от его качества и индивидуальных характеристик цикла «сон – бодрствование». 160 участников экспериментов по депривации сна ежедневно вели дневник сна в течение предшествующей эксперименту недели. Установлено, что характеристики цикла «сон – бодрствование» связаны с удовлетворенностью сном и эта связь сохраняется, несмотря на возрастные изменения всех индивидуальных характеристик цикла. Сон воспринимается как отличный при типичных для данного возраста характеристиках этого цикла. В частности, самый надежный предиктор хорошего сна у молодых людей – позднее утреннее пробуждение, а у людей старшего возраста – низкая оценка по шкале утреннего запаздывания. Такие результаты объясняются возрастными изменениями силы оппонирующих драйвов сна и бодрствования. Уровню удовлетворенности сном не позволяет снизиться процесс относительного усиления с возрастом драйва бодрствования из-за ослабления драйва сна.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, старение, циркадианный ритм, хронотип

Введение

Распространено представление о том, что хороший сон – необходимое условие поддержания и восстановления здоровья человека. Пожилым людям свойственны жалобы на плохой сон [1, 2], которые подтверждаются полисомнографическими исследованиями ночного

сна. Обнаруживается достоверное снижение объективных показателей качества сна по мере старения [3–5]. Удивительно, что такое снижение объективных показателей качества сна обнаруживается у здоровых, тщательно обследованных и не имеющих каких-либо жалоб на сон и здоровье пожилых людей

[6]. Поэтому жалобы пожилых людей на плохой сон могут быть вторичными по отношению к проблемам со здоровьем, сам по себе процесс старения может и не быть причиной таких жалоб [7, 8].

Как было установлено Т. Åkerstedt и соавт. (2016), из-за того что люди с возрастом постепенно снижают критерии хорошего сна, значения полисомнографических характеристик «хорошего» сна пожилых людей соответствуют значениям «плохого» сна молодых людей [9]. D. Buysse и соавт. (1991) выдвинули гипотезу о том, что здоровые люди с объективно ухудшающимся сном способны приспосабливать ожидания по поводу качества ночного сна к тому, которое считается нормой для их возраста [10]. В попытке эмпирически подтвердить эту гипотезу I. Zilli и соавт. (2009) установили, что здоровые люди старше 65 лет ясно осознают ухудшение ночного сна, но при этом не отличаются от молодых людей по уровню удовлетворенности сном [11]. Авторы заключили, что пожилые люди ориентируются на ощущение успешного восстановления сил сразу вслед за пробуждением и не обращают внимания на частые пробуждения, которые происходили среди ночи [11].

Помимо ухудшения объективных характеристик качества ночного сна нормальный процесс старения сопровождается сдвигом различных поведенческих, физиологических и гормональных ритмов на раннее время суток [12,



13]. В частности, многие эпидемиологические исследования обнаружили связанный с процессом старения опережающий сдвиг суточного цикла «сон – бодрствование». Такой сдвиг происходит в форме смещения оценок по шкале утренне-вечернего предпочтения [14] и смещения на ранние часы суток времени отхода ко сну и пробуждения в свободные от работы и других обязанностей дни [15]. Подобное смещение может частично объяснить ощущение восстановления сил после пробуждения. Однако пока не опубликованы результаты исследований связи удовлетворенности ночным сном с возрастными изменениями времени сна – бодрствования. Поэтому нами был проведен анализ с целью проверить, сочетается ли высокий уровень удовлетворенности сном с типичной для данного возраста цикличностью состояний сна и бодрствования. В рамках этой работы проверялись следующие гипотезы:

- самооценки индивидуальных характеристик цикла «сон – бодрствование» здоровых людей достоверно связаны с удовлетворенностью ночным сном;
- несмотря на заметное различие между людьми разного возраста в этих характеристиках, связь сохраняется на протяжении всей жизни;
- здоровые люди считают ночной сон отличным при характеристиках сна – бодрствования, свойственных их возрасту.

Материал и методы

Удовлетворенность сном и индивидуальные характеристики цикла «сон – бодрствование» оценивались в течение преэкспериментальной недели 160 участниками депривационных экспериментов. Данные исследований динамики их сонливости во время эксперимента были опубликованы ранее [16, 17]. Каждый из участников отрицал серьезные заболевания в прошлом и на момент исследования, занятость в ночном или посменном труде и перелеты через не-

сколько часовых поясов в течение последнего месяца. Эксперименты проводились в соответствии с этическими стандартами, установленными в Хельсинкской декларации. Их протокол был одобрен этическим комитетом института. Каждый участник дал письменное согласие и получил вознаграждение за участие в эксперименте. В исследовании приняли участие 67 мужчин и 93 женщины, возраст которых варьировал от 15 до 67 лет (среднее \pm стандартное отклонение – $31,0 \pm 13,4$ года).

Каждое утро в течение недели, предшествующей эксперименту, участники записывали историю сна: продолжительность дневного сна, время отхода ко сну, длительность погружения в сон и время окончательного пробуждения. Общая удовлетворенность сном (ОУС) оценивалась по ответу на последний из вопросов: «Выспались?» (1 – нет, 5 – отлично выспался(ась)). Ежедневные отчеты усреднялись, за исключением отчетов о дневном сне, которые преобразовывались для анализа частоты дневного сна (1 – не было, 2 – один раз, 3 – больше одного раза за неделю).

Анкета для самооценки адаптивных возможностей цикла «сон – бодрствование» включала 72 коротких высказывания [18]. В англоязычном варианте она носит название The 72-item Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ) [19]. Испытуемые дважды заполняли анкету для получения самооценок по шкалам способности бодрствовать (Wakeability) в любое время и днем, способности спать (Sleepability) в любое время и ночью, а также склонности к запаздыванию (Lateness) в вечерне-ночные и утренние часы (W, V, F, S, E и M). Шкалы анкеты, каждая из которых включает 12 коротких высказываний, были ранее валидизированы в исследованиях, где, кроме того, измерялись циркадианная фаза, фаза сна, форма суточных колебаний сонливости и т.д. [16, 17, 20].

Последней проанализированной шкалой самооценки была де-

вятиступенчатая субъективная шкала сонливости (The Karolinska Sleepiness Scale – KSS) [21]. Анализировались значения в баллах, выставленных в 9:00 утра после первой ночи, проведенной без сна. Полный список всех проанализированных самооценок содержится в каждой из двух таблиц.

Участники были разделены на три группы по возрасту (табл. 1 и 2) и три группы по ОУС (рис. 1 и 2): те, кто выспался отлично (ОУС > 4,0), хорошо (ОУС между 3,6 и 4,0) или недостаточно (ОУС \leq 3,5).

Для определения достоверности связей ОУС с характеристиками цикла «сон – бодрствование» при анализе всей выборки и в трех возрастных группах были применены четыре метода: корреляционный анализ, пошаговый линейный регрессионный анализ (см. табл. 1 и 2 соответственно), трехфакторный дисперсионный анализ MANOVA и факторный анализ. Главные эффекты и эффекты взаимодействия факторов «Возраст» и «ОУС», выявленные с помощью трехфакторного дисперсионного анализа MANOVA, представлены на рис. 1 и 2.

Результаты

Рисунки 1 и 2 иллюстрируют вполне ожидаемые возрастные изменения индивидуальных характеристик сна – бодрствования. По мере старения происходили сдвиги в сторону более раннего отхода ко сну и пробуждения, укорочения продолжительности сна (см. рис. 1), низких оценок утреннего запаздывания, ухудшения качества ночного сна (см. рис. 2) и меньшей частоты дневного сна (не показано). Кроме того, уменьшалась сонливость после ночи без сна (не показано). ОУС с возрастом оставалась неизменной и потому не коррелировала с возрастом (см. табл. 1), что контрастировало с очевидными изменениями особенностей цикла «сон – бодрствование». Корреляции ОУС с другими самооценками резко менялись с возрастом (см. табл. 1), что подтвердили результаты регрессионного анализа (см. табл. 2).



Таблица 1. Корреляции индивидуальных показателей и характеристик сна с ОУС

Показатель	Все (n = 160)	Возрастная группа, лет		
		≤ 25 (n = 88)	26–45 (n = 36)	> 45 (n = 36)
Пол (коэффициент ранговой корреляции Кендалла, в остальных случаях приведен линейный коэффициент корреляции Пирсона)	-,022	-,067	,014	,021
Возраст	,061	-,187	-,074	,263
Отход ко сну	,041	,246*	-,016	-,375*
Длительность погружения в сон	-,157*	-,157	-,321	-,166
Пробуждение	,200*	,404***	,065	-,232
Продолжительность сна (разница между временем пробуждения и временем начала сна, вычисленного добавлением к времени отхода ко сну длительности погружения в сон)	,287***	,354**	,212	,265
Частота дневного сна (0 – не было, 1 – один раз, 2 – больше одного раза)	-,102	-,146	-,162	,093
KSS в 9:00 (самооценка после ночи без сна)	-,165*	-,136	-,137	-,241
W	,144	,177	,285	-,037
V	,200*	,197	,314	,070
F	,039	,105	-,238	,138
S	,128	,159	,199	,186
E	,074	,303**	-,207	-,167
M	-,224**	-,018	-,422**	-,524**

* p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

Таблица 2. Результаты пошагового линейного регрессионного анализа ОУС

Показатель	Все (n = 160)	Возрастная группа, лет		
		≤ 25 (n = 88)	26–45 (n = 36)	> 45 (n = 36)
R ²	,231	,225	,319	,274
F-отношение	9,3***	12,4***	7,7**	12,8**
<i>Стандартизованная бета для включенных предикторов и бета исключения для исключенных</i>				
Пол (коэффициент ранговой корреляции Кендалла, в остальных случаях приведен линейный коэффициент корреляции Пирсона)	-,016	-,112	,050	,040
Возраст	,182*	-,030	-,082	,249
Отход ко сну	,213*	-,101	-,095	-,102
Длительность погружения в сон	-,037	-,184	-,234	-,189
Пробуждение	,310	,435***	,135	,085
Продолжительность сна (разница между временем пробуждения и временем начала сна, вычисленного добавлением к времени отхода ко сну длительности погружения в сон)	,360***	,152	,221	,231
Частота дневного сна (0 – не было, 1 – один раз, 2 – больше одного раза)	-,076	-,136	,025	,105
KSS в 9:00 (самооценка после ночи без сна)	-,137	-,174	,056	-,071
W	,053	,096	,027	-,037
V	,135	,251*	-,029	-,061
F	-,035	,122	-,050	,100
S	,200*	,156	,402*	,219
E	,034	,166	-,109	-,013
M	-,357***	-,063	-,567**	-,524**

Примечание. Уровень значимости либо для F-отношения (ANOVA), либо для значения статистики t-критерия Стьюдента, характеризующего бегу для включенных предикторов: *** p < 0,001, ** p < 0,01, * p < 0,05.

При этом группы с высокой ОУС отличались от групп с низкой ОУС тем, что у них были четко выражены возрастные изменения характеристик сна – бодрствования. Изменения соответствовали ожидаемым. Самым строгим предиктором высокой ОУС в группе молодых людей было позднее пробуждение, тогда как у людей старшего возраста таким предиктором была низкая оценка утреннего запаздывания. Похожие результаты были получены с помощью анализа MANOVA. Достоверное взаимодействие факторов «Возраст» и «ОУС» было выявлено для отхода ко сну и пробуждения. На рис. 1 показано, что молодые люди с высокой ОУС легли и вставали позже их сверстников с низкой ОУС. Люди старшего возраста с высокой ОУС, наоборот, легли и вставали раньше, чем люди с низкой ОУС того же возраста. Если бы анализ сводился только к оценке данных людей всех возрастов, то его результаты было бы трудно интерпретировать ввиду явных и необъяснимых противоречий между некоторыми достоверными результатами. Например, анализ MANOVA выявил достоверность такого предиктора, как позднее пробуждение, и такого предиктора, как низкая оценка утреннего запаздывания (см. табл. 2). Помимо достоверных взаимодействий анализ MANOVA установил связь высокой ОУС со способностью бодрствовать днем. Это одна из немногих самооценок, не обнаруживавших влияния возраста на характер связи. Данный результат был также подтвержден факторным анализом. Как и ожидалось, анализ выявил три главных фактора, которые соответствовали структуре анкеты для самооценки адаптивных возможностей цикла сна – бодрствования: высокие нагрузки на один из трех главных факторов обнаружили способности спать, на другой – способности бодрствовать, а на третий – склонности к запаздыванию. При этом ОУС оказалась в том из трех факторов, который представлял способности бодрствовать. Объяснение такой связи дано нами в следующем разделе.



Обсуждение результатов

Исследования, проведенные в США, обнаружили, что не менее половины пожилых американцев страдают от нарушений сна [2]. Более того, ухудшение объективных показателей качества сна отмечалось даже у тех, кто не жаловался на плохой сон и плохое здоровье [6]. Означает ли это, что для них недоступен тот «вожделенный», восстанавливающий силы сон, в котором нуждается каждый человек? Ответ не очевиден, поскольку субъективно воспринимаемый уровень удовлетворенности сном не обязательно соответствует качеству сна, выявляемому объективными методами. Представленные в данной статье результаты позволяют заключить, что еще до приближения к порогу старости у людей возникают достоверные изменения важнейших характеристик сна – бодрствования, включая ухудшение его качества в виде снижения оценки по шкале способности спать ночью (S). Однако это ухудшение качества сна не сопровождается аналогичным снижением оценки удовлетворенности ночным сном. В целом результаты анализа подтвердили следующие предположения:

- индивидуальные характеристики цикла «сон – бодрствование» достоверно связаны с уровнем удовлетворенности сном;
- несмотря на достоверное возрастное изменение этих характеристик при сохранении удовлетворенности сном на прежнем уровне, эта связь продолжает обнаруживаться в любом возрасте;
- оценка удовлетворенности сном выше при типичных для данного возраста особенностях цикла «сон – бодрствование».

Полученные результаты вполне согласуются с ранее высказанным предположением о том, что пожилые люди способны приспособивать ожидания по поводу собственного сна к тому, что принято считать его возрастной нормой [10]. Более того, представленные в табл. 1 и 2 результаты обнаруживают такое приспособление задолго до наступления старости. Можно ли

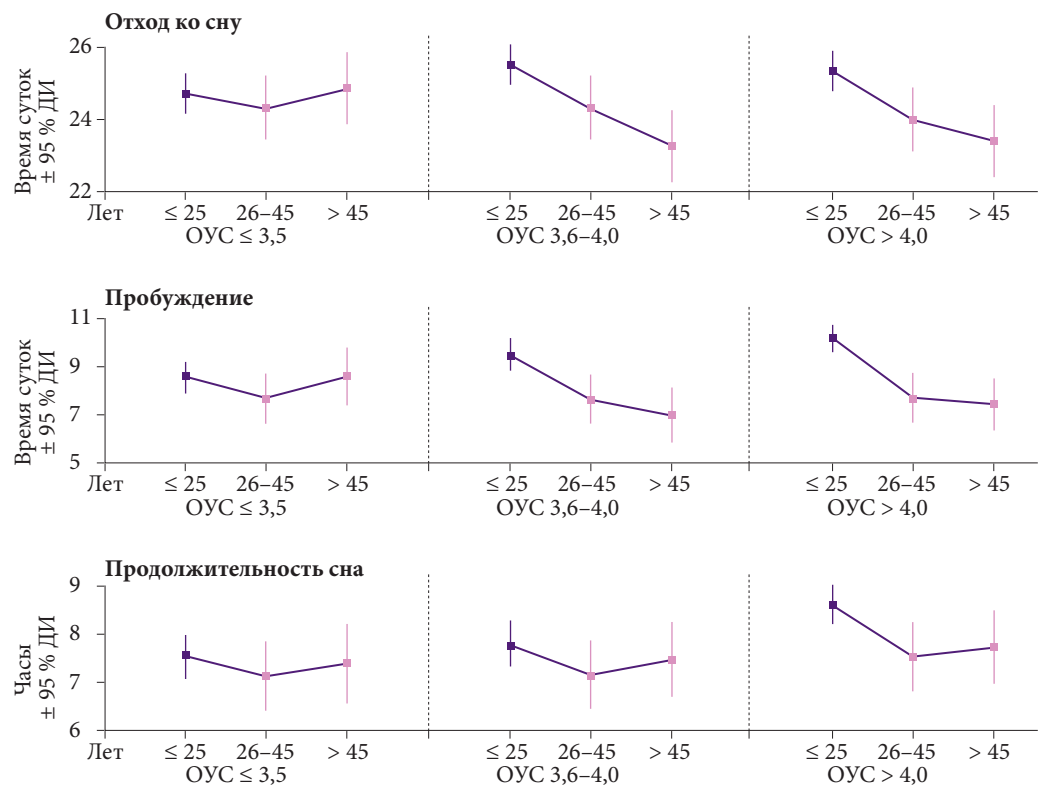


Рис. 1. Самооценки времени сна при разных ОУС. Продолжительность сна – разница между временем пробуждения и временем начала сна, вычисленного добавлением к времени отхода ко сну длительности погружения в сон*

* Трехфакторный дисперсионный анализ MANOVA применялся для вычисления оценки среднего ± доверительного интервала среднего (ДИ, вертикальные линии) для каждой из групп.

развить ранее высказанное предположение в гипотезу о том, что в основе приспособления лежит естественный процесс старения сна, хотя это процесс биологической, а не психологической природы? В предлагаемом обсуждении приведем несколько доводов в поддержку гипотезы, утверждающей, что возрастные изменения в процессах регуляции цикла «сон – бодрствование» определяют способность человека приспособивать ощущение «хорошести» его сна к типичному для его возраста набору характеристик сна и бодрствования. По нашему мнению, такое приспособление обусловлено возрастным изменением отношения сил драйвов сна и бодрствования.

В соответствии с двухпроцессорной концептуализацией механизмов регуляции цикла «сон – бодрствование», драйв сна (процесс – промутер сна) воз-

никает в результате наложения двух главных процессов: гомеостатического и циркадианного. При этом силу гомеостатического компонента драйва сна можно измерить. Она оказывается пропорциональной амплитуде медленно-волновой активности во время сна [22]. Факторный анализ данных, полученных Т. Åkerstedt и соавт. (1997) [23, 24] при многократном измерении показателей сна у одного и того же человека, показал, что вопросы о субъективной оценке степени «хорошести» сна распределяются в соответствии с их нагрузками в два кластера. Первый содержит субъективное качество сна, легкость погружения в сон, время погружения в сон, число пробуждений ночью, представление о том, насколько сон спокойный и т.д. Этот набор вопросов предсказывает объективные показатели: «улучшенный» сон большей

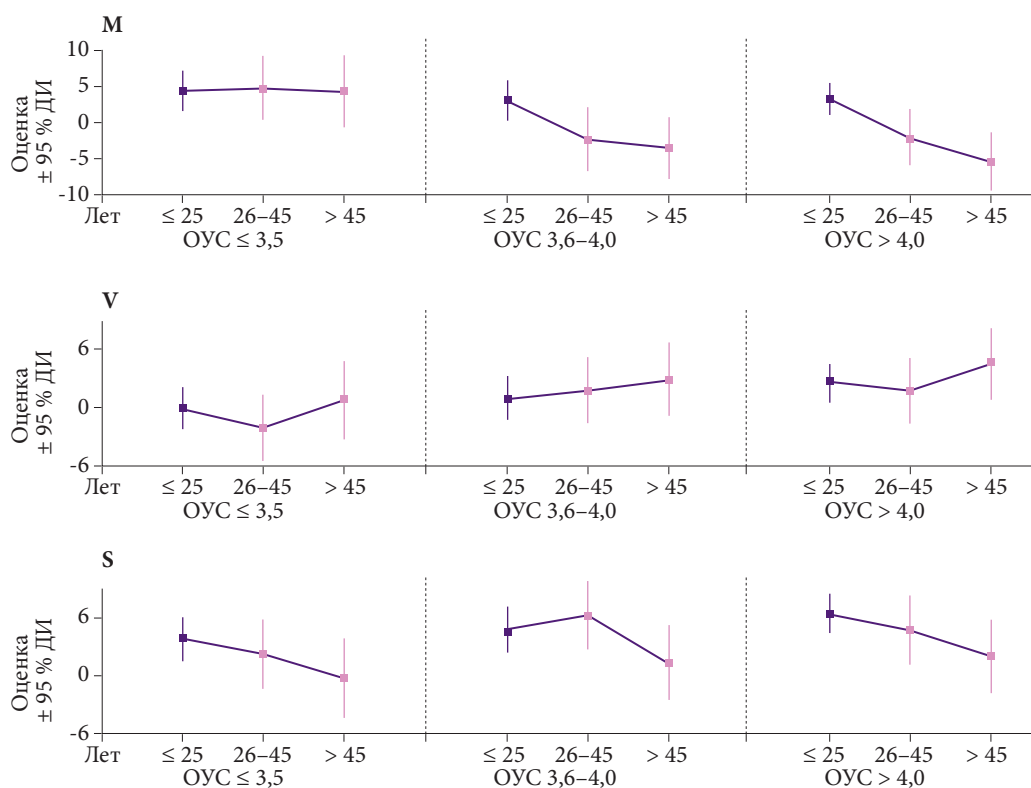


Рис. 2. Самооценки склонности к утреннему запаздыванию (M), способности бодрствовать днем (V) и способности спать ночью (S) при разных ОУС*

* Трехфакторный дисперсионный анализ MANOVA применялся для вычисления оценки среднего ± доверительного интервала среднего (ДИ, вертикальные линии) для каждой из групп.

продолжительности, с меньшим числом пробуждений, с большей длительностью и долей медленно-волнового сна и проч. Сон с таким набором объективных и субъективных характеристик наблюдался после предшествующего длительного бодрствования и вблизи минимума суточного ритма ректальной температуры. Второй кластер содержит вопросы о легкости пробуждения и ощущении восстановления сил после сна. Отношение этого раздела к объективным показателям сна и фазе суточного ритма оказалось противоположным тому, которое было свойственным первому [23, 24]. Эти результаты позволяют предположить, что вклад вопросов второго кластера в общую удовлетворенность сном увеличивается с возрастом из-за комбинированного влияния ослабления драйва сна и опережающего сдвига цикла «сон – бодрствование». Действительно, идея о том,

что старение связано с ослаблением гомеостатического компонента драйва сна, обоснована многочисленными результатами экспериментальных исследований динамики медленноволновой активности во время сна. Уменьшение этой активности считается наиболее очевидной возрастной модификацией спектра электроэнцефалографического сигнала [25, 26]. Поскольку уменьшение заметно уже в среднем возрасте [27], оно также считается самой ранней фазой процесса старения сна [4]. Однако следует заметить, что ни ослабление гомеостатического компонента драйва сна, ни опережающий сдвиг цикла «сон – бодрствование» не объясняют, почему пожилые люди оценивают сон как хороший, игнорируя явно осознаваемое ими ухудшение его качества. Ответ может быть найден в рамках несколько иной, чем двух-процессорная концептуализация

механизмов регуляции сна – бодрствования, модели, известной как модель оппонирующих процессов [28, 29]. Основываясь на опытах с обезьянами, D. Edgar и соавт. (1993) описали эту регуляцию как результат взаимодействия между драйвами сна и бодрствования (процессами – промоутерами сна и процессами – промоутерами бодрствования) [28]. Драйвы оппонируют друг другу и взаимодействуют друг с другом для оптимизации распределения сна и бодрствования в течение суток. Например, у дневных приматов циркадианный процесс стимулирует бодрствование днем, противодействуя процессу – промоутеру сна, но в пике ему угнетает бодрствование ночью [28]. Похожую интерпретацию предложили D. Dijk и C. Czeisler (1995) для объяснения того, каким образом сон человека консолидируется в единственный эпизод на протяжении всей ночи [29]. Ранее в экспериментах по депривации сна и экспериментах по манипуляции с его количеством в разное время суток мы установили, что, в то время как ослабление драйва сна у пожилых участников проявляется в некоторых конкретных изменениях спектра электроэнцефалограммы, параллельно ему происходят некоторые другие изменения этого спектра. Судя по направленности, изменения можно интерпретировать как свидетельство усиления драйва бодрствования в ответ на ослабление драйва сна, то есть происходит его дезингибирование в процессе старения [18, 30, 31]. Такое относительное усиление драйва бодрствования дает некоторые преимущества пожилым людям, живущим в постиндустриальном обществе. Например, они легче, чем молодые, переносят депривацию сна [32, 33]. Другой пример – возрастное изменение максимальной емкости сна, определяемой в экспериментах, где участникам позволено спать без каких-либо ограничений. Через несколько ночей молодые люди начинали стабильно спать по девять часов за ночь, а пожилые – только 7,5 часов [34].



Эти примеры находят подтверждение в результатах наших депривационных экспериментов. Было показано, что в любом возрасте удовлетворенность сном положительно коррелировала со способностью бодрствовать, а возрастное снижение способности спать компенсировалось ростом способности бодрствовать. Утренний балл по KSS (9:00) после бессонной ночи был ниже у людей старшего возраста. Можно заключить, что такие возрастные различия вполне согласуются с гипотезой усиления драйва бодрствования на фоне ослабления драйва сна. Признаки деградации сна в результате ослабления его драйва утрачивают значимость из-за появления ощущения полного восстановления сил и легкости подъема сразу после пробуждения в ранние утренние

часы в результате дезингибирования драйва бодрствования.

Выводы

Кратко резюмируя, можно заключить, что возраст не помеха восприятию ночного сна как хорошего и способствующего полному восстановлению силы и здоровья. В любом возрасте существует достоверная связь между этим положительным восприятием и наиболее характерными для данного возраста особенностями цикла «сон – бодрствование». Постоянное сохранение среди здоровых людей достаточно высокого уровня удовлетворенности сном на протяжении всей взрослой жизни может быть связано с изменением соотношения между силой оппонирующих драйвов сна и бодрствования. *

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и РГНФ в рамках научно-исследовательских проектов РФФИ («Разработка объективного метода демаркации границы между субъективными ощущениями сонливости и бодрости», № 16-06-00235-а) и РГНФ («Разработка теоретически обоснованного метода объективного изучения хроно- и тротологических колебаний субъективного ощущения сонливости», № 15-06-10403-а).

Благодарности

Автор искренне благодарен Ольге Георгиевне Донской за ее неоценимый вклад в планирование и проведение депривационных экспериментов.

Литература

- Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L. et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities // *Sleep*. 1995. Vol. 18. № 6. P. 425–432.
- Driscoll H.C., Serody L., Patrick S. et al. Sleeping well, aging well: a descriptive and cross-sectional study of sleep in 'successful agers' 75 and older // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008. Vol. 16. № 1. P. 74–82.
- Zepelin H., McDonald C.S., Zammit G.K. Effects of age on auditory awakening thresholds // *J. Gerontol*. 1984. Vol. 39. № 3. P. 294–300.
- Van Cauter E., Leproult R., Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men // *JAMA*. 2000. Vol. 284. № 7. P. 861–868.
- Ohayon M.M., Carskadon M.A., Guilleminault C., Vitiello M.V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan // *Sleep*. 2004. Vol. 27. № 7. P. 1255–1273.
- Vitiello M.V., Larsen L.H., Moe K.E. Age-related sleep change: gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women // *J. Psychosom. Res*. 2004. Vol. 56. № 5. P. 503–510.
- Ohayon M.M., Zuller J., Guilleminault C. et al. How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people // *J. Am. Geriatr. Soc*. 2001. Vol. 49. № 4. P. 360–366.
- Foley D., Ancoli-Israel S., Britz P., Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey // *J. Psychosom. Res*. 2004. Vol. 56. № 5. P. 497–502.
- Åkerstedt T., Schwarz J., Gruber G. et al. The relation between polysomnography and subjective sleep and its dependence on age – poor sleep may become good sleep // *J. Sleep Res*. 2016. Vol. 25. № 5. P. 565–570.
- Buysse D.J., Reynolds 3rd C.F., Monk T.H. et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) // *Sleep*. 1991. Vol. 14. № 4. P. 331–338.
- Zilli I., Ficca G., Salzarulo P. Factors involved in sleep satisfaction in the elderly // *Sleep Med*. 2009. Vol. 10. № 2. P. 233–239.
- Horne J.A., Ostberg O. Individual differences in human circadian rhythms // *Biol. Psychol*. 1977. Vol. 5. № 3. P. 179–190.
- Duffy J.F., Dijk D.J., Klerman E.B., Czeisler C.A. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people // *Am. J. Physiol*. 1998. Vol. 275. № 5. Pt. 2. P. R1478–1487.
- Horne J.A., Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms // *Int. J. Chronobiol*. 1976. Vol. 4. № 2. P. 97–110.
- Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P. et al. A marker for the end of adolescence // *Curr. Biol*. 2004. Vol. 14. № 24. P. R1038–1039.
- Putilov A.A., Donskaya O.G., Verevkin E.G. How many diurnal types are there? A search for two further “bird species” // *Pers. Individ. Dif*. 2015. Vol. 72. P. 12–17.
- Putilov A.A., Donskaya O.G. Evidence for age-associated disinhibition of the wake drive provided by scoring principal components of the resting EEG spectrum in sleep provoking conditions // *Chronobiol. Int*. 2016. Vol. 33. № 8. P. 995–1008.
- Putilov A.A. Geometry of individual variation in personality and sleep-wake adaptability. (Series: Psychology Research Progress). New York: Nova Science Pub Inc., 2010.

СОМНОЛОГИЯ



19. *Putilov A.A.* Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep-wake adaptability // *Biol. Rhythm Res.* 2007. Vol. 38. P. 65–84.
20. *Danilenko K.V., Putilov A.A., Terman A., Wirz-Justice A.* Prediction of circadian phase and period using different chronotype questionnaires // *Society for Research on Biological Rhythms, Ninth Meeting, Whistler Resort, Whistler, British Columbia, USA, June 24–26, 2004, Program and Abstracts. USA, 2004.* P. 122.
21. *Åkerstedt T., Gillberg M.* Subjective and objective sleepiness in the active individual // *Int. J. Neurosci.* 1990. Vol. 52. № 1-2. P. 29–37.
22. *Daan S., Beersma D.G., Borbély A.A.* Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker // *Am. J. Physiol.* 1984. Vol. 246. № 2. Pt. 2. P. R161–178.
23. *Åkerstedt T., Hume K., Minors D., Waterhouse J.* Good sleep – its timing and physiological characteristics // *J. Sleep Res.* 1997. Vol. 6. № 4. P. 221–229.
24. *Kecklund G., Åkerstedt T.* Objective components of individual differences in subjective sleep quality // *J. Sleep Res.* 1997. Vol. 6. № 4. P. 217–220.
25. *Cajochen C., Münch M., Knoblauch V. et al.* Age-related changes in the circadian and homeostatic regulation of human sleep // *Chronobiol. Int.* 2006. Vol. 23. № 1-2. P. 461–474.
26. *Chinoy E.D., Frey D.J., Kaslovsky D.N. et al.* Age-related changes in slow wave activity rise time and NREM sleep EEG with and without zolpidem in healthy young and older adults // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 9. P. 1037–1045.
27. *Lafortune M., Gagnon J.F., Latreille V. et al.* Reduced slow-wave rebound during daytime recovery sleep in middle-aged subjects // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 8. ID e43224.
28. *Edgar D.M., Dement W.C., Fuller C.A.* Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation // *J. Neurosci.* 1993. Vol. 13. № 3. P. 1065–1079.
29. *Dijk D.J., Czeisler C.A.* Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans // *J. Neurosci.* 1995. Vol. 15. № 5. Pt. 1. P. 3526–3538.
30. *Putilov A.A., Münch M.Y., Cajochen C.* Principal component structuring of the non-REM sleep EEG spectrum in older adults yields age-related changes in the sleep and wake drives // *Curr. Aging Sci.* 2013. Vol. 6. № 3. P. 280–293.
31. *Putilov A.A.* Principal component scoring of the resting EEG spectrum provides further evidence for age-associated disinhibition of the wake drive // *Healthy Aging Res.* 2015. Vol. 4. ID 35.
32. *Duffy J.F., Willson H.J., Wang W., Czeisler C.A.* Healthy older adults better tolerate sleep deprivation than young adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2009. Vol. 57. № 7. P. 1245–1251.
33. *Landolt H.P., Rétey J.V., Adam M.* Reduced neurobehavioral impairment from sleep deprivation in older adults: contribution of adenosinergic mechanisms // *Front. Neurol.* 2012. Vol. 3. ID 62.
34. *Klerman E.B., Dijk D.J.* Age-related reduction in the maximal capacity for sleep – implications for insomnia // *Curr. Biol.* 2008. Vol. 18. № 15. P. 1118–1123.

Age-Specific Relationship of Sleep Satisfaction with Sleep Quality and Sleep-Wake Pattern

A.A. Putilov

Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk

Contact person: Arkady Aleksandrovich Putilov, putilov@ngs.ru

Good sleep is absolutely crucial for health. Unfortunately, good night sleep is the exception rather than the norm for elderly people. On the other hand, a perceived level of sleep satisfaction is not necessarily linked to an age-associated deterioration of objective and subjective indicators of night sleep quality. To address a question of why sleep satisfaction does not accurately reflect the age-associated worsening of subjective and objective indicators of night sleep quality, age-specific relationships of night sleep satisfaction with sleep quality and sleep-wake pattern were examined. One hundred and sixty participants of the sleep deprivation experiment reported their sleep history for one week prior to the experiment. Sleep satisfaction score was calculated by averaging across the pre-experimental days. It was tested whether this score can be predicted by other averaged self-reports (sleepiness after sleepless night, nap frequency, sleep latency, total sleep duration, times for going to bed and awakening, and scores on scales for assessing morning and evening lateness, anytime and nighttime sleepability, and anytime and daytime wakeability). The results suggested that the characteristics of sleep-wake pattern were linked to a perception of good night sleep and that this link persisted across the lifespan despite notable changes in sleep-wake pattern. Perception of good night sleep remained adjusted across the lifespan to the age-specific sleep-wake pattern, and good night sleep was reported when sleep-wake pattern was typical for this age. In particular, the strongest predictor of sleep satisfaction score in the youngest participants was late awakening while morning earliness was the strongest predictor of this score in older participants. These findings can be explained by age-related changes in the opponent drives for wake and sleep. Sleep satisfaction does not attenuate in older adults due to an age-associated strengthening of their drive for wake relative to the weakened drive for sleep.

Key words: sleep, sleep disturbances, aging, circadian rhythm, chronotype

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Реклама

Вейновские
ЧТЕНИЯ

14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8–10 февраля
2018



Психологическая модель сновидения в норме и патологии

С.В. Авакумов

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

Статья представляет собой дайджест теоретических, эмпирических и экспериментальных работ автора в области психологии сновидений. В теоретической части рассматриваются такие аспекты психической деятельности в сновидении, как потребностная, восприятия и ощущения, эмоции, память, мышление, функция сновидений. В эмпирической части приводятся результаты исследований по следующим направлениям: контент-анализ отчетов о сновидениях, эмоциональные и когнитивные особенности психической деятельности в сновидениях, кластерный и факторный анализ содержания сновидений, взаимосвязь индивидуально-психологических особенностей субъекта и содержания его сновидений, проявление агрессивности в сновидениях, особенности обращения к памяти при формировании сюжетов сновидений, информационные свойства текстов – отчетов о сновидениях, ассоциативные реакции на слова из текстов – отчетов о сновидениях.

Ключевые слова: сон, сновидение, функция сновидения, контент-анализ

Введение

Статья представляет собой дайджест целого ряда теоретических, эмпирических и экспериментальных работ автора в области психологии сновидений. В первой части изложены работы, посвященные основным теоретическим аспектам психологической модели сновидения. Вторая часть отражает содержание основных эмпирических и экспериментальных исследований. В силу дайджестного характера статьи методические аспекты исследований приведены в максимально сокращенном виде. **Терминология.** Термины «норма» и «патология» в данной работе рассматриваются в медико-психологическом смысле. Под патологией понимается лишь уровень психических нарушений (невротический, психотический), а не содержательная ось этих нарушений (в тех случаях, когда это необходимо, такие нарушения оговариваются особо).

Теоретические аспекты психологической модели сновидения

Теоретические исследования показали, что сновидения могут рассматриваться как полноценный психический феномен, репрезентирующий бессознательные процессы и содержания [1–3]. Процессы сновидения обусловлены потребностной структурой субъекта, соответствующей состоянию сна, прежде всего потребностью во впечатлениях, диктуемой состоянием сенсорной депривации в этот период. Сновидение возникает как результат ассоциирования сенсорных, висцеральных и психических процессов с элементами памяти субъекта и сюжетирования полученного содержания для целей контроля и регуляции. В состоянии сна имеет место снятие порога, отделяющего осознаваемые и неосознаваемые процессы, а также порога «забывания» предыдущих

впечатлений, поэтому в сновидении наблюдается смешение известных и осознанных днем элементов и забытых или не воспринятых сознательно. Можно сказать, что в состоянии сна субъект получает доступ ко всему ресурсу памяти, из которого отбираются лишь те элементы-представления, которые соответствуют актуальным потребностям. Особенности эмоционального аспекта сновидений обусловлены, с одной стороны, удовлетворением/неудовлетворением потребностей, а с другой – архаическим характером мышления/воображения во сне с его высокой аффективностью. Ощущения и восприятие в состоянии сна со сновидениями связаны с процессами, происходящими во внутреннем мире субъекта. Внешние раздражители могут проявляться в сновидении, но не сами по себе, а в связи с представлениями, определенными контекстом сновидения. Соответственно, можно говорить, что восприятие во сне носит весьма искаженный субъективными факторами характер, обусловленный опосредованностью восприятия контекстными сновидению представлениями. Разного рода патологические процессы могут влиять на формирование сновидения на уровне его физиологических предпосылок, а также воздействуя на структуру потребностей субъекта, что будет отражаться в самом содержании сновидения. При этом, говоря о нормальных и патологических психических состояниях, можно выделить своеобразие нормальных, психотических и невротических организованных сновидений, которое будет описываться особенностями потребностной сферы, восприятия,



эмоций, мышления и памяти при таких нарушениях. Проведенные теоретические исследования позволили сформулировать психологическую модель сновидения в норме и при различных уровнях психопатологии. В обобщенном виде она приведена в таблице.

Разработанные в теоретической части аспекты модели сновидения в норме и при нервно-психической патологии были исследованы в эмпирической части работы.

Эмпирические исследования

В ходе эмпирических и экспериментальных исследований нами было проанализировано 1744 сновидения, 104 фрагмента мифов Древней Греции, 105 текстов русских народных сказок, 121 текст юридического содержания, два искусственных сновидения (фрагменты кинофильмов) [1]. Исследования проводились с использованием анкетирования, опросников видов агрессивности Басса – Дарки, ситуативной тревожности Тэйлора, типологического опросника Кейрси, сокращенного варианта Миннесотского многоаспектного личностного опросника, ассоциативного эксперимента К.Г. Юнга, методов корпусной лингвистики, клинических методов.

Основным методом исследования содержания сновидений был контент-анализ. Его базовый вариант [4], в частности, включает:

- выделение в тексте сновидения 13 групп персонажей, начиная с родителей и заканчивая неодушевленными объектами;
- выделение нескольких групп интеракций между ними: сближения, удаления, их конструктивности или деструктивности;
- выделение признаков когнитивной активности, эмоциональные реакции;
- общие характеристики сновидений (кошмар, сексуальность, успешность, искаженность фигуры самого сновидца, временная трансферентность и ряд других).

Второй вариант метода контент-анализа сновидений был построен на выделении в тексте сновидения фрагментов воспоминаний сновидца.

Анализ содержания сновидений в норме и патологии с помощью методов контент-анализа [1, 4, 5]

Численность персонажей в сновидении. Средняя численность объектов (персонажей) сновидений (n = 277) в норме и при патологии примерно равна 8,6 объекта (как одушевленных, так и неодушевленных) на одно сновидение, при невротическом уровне нарушений (n = 155) – 8,4 объекта, при психотическом уровне нарушений (n = 86) – 8,3 объекта. Это примерно соответствует объему оперативной памяти человека [6]. Однако в норме сновидения женщин наполнены большим числом объектов, чем у мужчин. Вид патологического состояния вносит свою специфику в численность объектов сновидений мужчин и женщин. Например, при неврастении у мужчин в сновидениях наблюдается в среднем около семи объектов, а у женщин – около 12. В то же время при обсессивно-фобических расстройствах численность объектов у мужчин сохраняется, а у женщин снижается более чем в два раза, в среднем до пяти. Можно говорить об альтернативном способе формирования сновидений у женщин при этих двух видах расстройств, что может указывать как на различия реакции на внутрипсихический

конфликт, сопровождающий эти расстройства, так и на существенное различие таких конфликтов.

Мужские и женские персонажи в сновидениях. Мужчины более склонны наполнять сновидения мужскими персонажами, а женщины – женскими. В среднем количество мужских персонажей в мужских сновидениях составляет примерно 1,8 (в расчете на одно сновидение), у женщин – 0,8. И напротив, женские персонажи в сновидениях мужчин составляют примерно 0,6 (на одно сновидение), у женщин – 1,5. Такое соотношение сохраняется и при различных уровнях психопатологии, но при некоторых конкретных формах расстройств оно нарушается.

Проведенный анализ показал, что социальный и семейный контекст существенным образом влияет на появление тех или иных объектов сновидений. Основной тенденцией здесь выступает прямое или символическое отражение социальной или семейной ситуации субъекта.

Специфические объекты и интеракции в сновидениях. Частые объекты сновидений лиц, не имеющих патологии, – родственники (редкие – мать и механические устройства). При неврозах чаще появляются элементы городского ландшафта и реже – знакомые сновидца. При

Модель сновидения в норме и при патологии

Психологические аспекты, значимые для формирования сновидения	Психические состояния		
	норма	невроз	психоз
Потребности, общие особенности	Информационная потребность (во впечатлениях, реакция на сенсорную депривацию). Контроль состояния. Потребности, актуализированные в состоянии сна		
Потребности специфические	Не реализованные днем	Невротические (неудача, страдание)	Примитивные (сексуальные, пищевые), вычурные
Восприятие, общие особенности	Переключение от внешних к внутренним источникам, высокая селективность, гиперболлизированность		
Специфика восприятия	Потребностная селективность	Больше ощущений	Искажения перцепции
Эмоции, общие особенности	Преобладание негативных эмоций, эмоциональная неадекватность к ситуации, снижение интереса		
Специфика эмоций	Чаще позитивные эмоции	Больше эмоций, чаще негативные, снижение положительных эмоций	Меньше эмоций, чаще негативные
Память	Ретроспекция	Проспекция	Неупорядоченность
Мышление	Ассоциативное, наглядно-образное	Элементы бодрственного мышления	Резкое снижение когнитивных реакций
Функции сновидения	Восстановление гомеостаза	Попытка решения невротического конфликта	Защитная



психозах чаще наблюдаются родители, знакомые, животные и фантазийные объекты, а реже – родственники и городской ландшафт.

В норме в сновидениях чаще отмечаются конструктивные взаимодействия между персонажами и реже – деструктивные проявления. При неврозе, наоборот, в отношениях между персонажами чаще проявляется деструктивность и реже – конструктивность. При психозах деструктивные интеракции между персонажами встречаются чаще, чем в норме, и в то же время сновидец гораздо реже пытается физически приблизиться к другим персонажам сновидения. Гораздо реже, чем в норме, имеют место конструктивные взаимодействия между персонажами.

Сюжет сновидения в норме редко содержит искажения времени или сцены поражения субъекта, при неврозе чаще наблюдаются кошмарные сюжеты и сцены поражения субъекта, при психозе – искажения схемы тела, сцены поражения и искажения времени действия сновидения.

Эмоциональные и когнитивные реакции в сновидениях

В данном разделе вызывает интерес сравнительный анализ представленности базовых эмоций (по К. Изард) во сне и бодрствовании [1, 2]. Центральная особенность эмоциональных реакций во сне по сравнению с бодрствованием – преобладание эмоций негативного спектра (70% сновидений) и уменьшение положительных эмоциональных реакций (14%) при общей тенденции к увеличению представленности эмоций в сновидениях (за исключением обсессивно-фобической симптоматики). При этом невротические сновидения чаще содержат эмоции гнева и страха. Сравнительный анализ эмоционального спектра в бодрствовании и состоянии сна показал, что во сне имеет место существенное усиление эмоций страха и снижение эмоции интереса.

Наиболее яркий дифференцирующий критерий «норма – патология» – эмоции и интенсивность когнитивных реакций во сне.

При психозах в сновидениях наблюдается общее снижение пред-

ставленности эмоций любого плана, а также резкое снижение частоты когнитивных реакций («узнал», «понял», «вспомнил», «осознал»). Комплексным дифференцирующим признаком групп расстройств «неврозы – психозы» выступает общее снижение эмоциональности сновидений и увеличение представленности в них смешанных эмоций при психозах. Дифференцирующим признаком «норма – психоз» выступает резкое снижение представленности когнитивных реакций во сне при психозах.

Кластерный анализ данных контент-анализа

В целях установления более общих признаков, которые могут стоять за выделяемыми в сновидениях методами контент-анализа классами объектов (персонажей), был проведен кластерный анализ выявленных особенностей для объектов сновидений в норме, результаты которого продемонстрировали определенные конфигурации, включающие объекты различных категорий в более общие паттерны или факторы [1]. Ряд из выделенных паттернов носит осмысленный характер и может быть интерпретирован с психологических позиций. Так, для мужчин были выделены два паттерна (кластера): «Партнерство»/«Подчиненность», для женщин – «Мужское начало»/«Женское начало». И в том, и в другом случае имеет место выраженная дихотомия паттернов, что может рассматриваться как наличие единого более общего паттерна (кластера) в бессознательной части психики мужчин («Лидерство») и женщин («Семья»).

Кластерный анализ интеракций в сновидениях показал, что для мужчин и женщин характерен целый ряд паттернов (кластеров) таких интеракций, причем, как и в случае с кластерами объектов, здесь тоже можно говорить о наличии единого, более общего кластера, охватывающего мужские и женские паттерны. В норме для мужчин наиболее общим кластером может стать «Прагматика», поскольку для них часто приоритет имеет эта сторона, а именно конструктивность/де-

структивность. Для женщин выделены три кластера, однако и они имеют общую компоненту, которую можно охарактеризовать как «Дистанция», здесь более важным выглядит физическое расстояние или динамика изменения этого расстояния, чем конструктивность или деструктивность отношений.

Таким образом, в самом общем виде результаты этого раздела можно сформулировать следующим образом: для бессознательной жизни мужчин характерна ориентация в отношениях на лидерство/подчинение и их прагматическую сторону, а для женщин – на семью и чувствительность к физической дистанции с объектом.

Исследования типологических и индивидуально-психологических особенностей сновидений в норме [1, 4]

Типологические особенности (в типологии К.Г. Юнга и модификации Маейрс – Бриггс). Психотип и степень выраженности типических черт отражаются в содержании сновидения и в общих его особенностях, в преобладающем типе интеракций между персонажами, а также в специфических персонажах.

Выраженность экстраверсии прямо зависит от появления родственников во сне. Выраженность интроверсии связана с конструктивным поведением объектов сновидений.

Сенсорный тип характеризуется избеганием фантастических образов и вниманием к частям тела. Интуитивный тип связан с уменьшением интеракций приближения к нему других объектов. Логический тип терпит поражение в сновидениях. Эмоциональный тип проявляет особую избирательность к интеракциям и образам сновидений. Рассудительный тип связан с появлением знакомых персонажей и собственной конструктивностью. Импульсивный тип видит отца, не склонен видеть других родственников, допускать приближение других к себе и часто успешен в сновидении.

Выраженные эмоциональные черты могут рассматриваться как своеобразный фильтр, задающий весьма специфические предпочтения в при-



влечении тех или иных образов сновидений и интеракций между ними. В качестве обобщающего вывода можно выдвинуть положение о том, что текст сновидения нагружен информацией о психотипе субъекта и, следовательно, может рассматриваться как информационно ценный с диагностической и терапевтической точек зрения. Специфика сновидений того или иного психотипа настолько выражена, что позволяет создать модель сновидения для соответствующего типа, что и было продемонстрировано в соответствующей работе. *Индивидуально-психологические особенности сновидений.* Исследование строилось по следующим направлениям:

- анализ влияния выраженности психологических черт на характер сновидения (невротический сверхконтроль, пессимистичность, эмоциональная лабильность, импульсивность, ригидность, тревожность, индивидуалистичность, оптимизм и активность) [4];
- исследование проявлений видов и выраженности агрессивности в сновидениях [7];
- анализ проявлений в сновидениях ситуативной тревожности [1, 5].

Обобщая результаты этой части исследования, можно сформулировать следующие основные позиции. Мужчины и женщины, обладая одинаковыми, выраженными психологическими чертами, по-разному строят сюжеты сновидений. Тревожные мужчины чаще привлекают в сновидения образы механизмов, чаще видят приближающиеся к ним объекты и сами проявляют деструктивность, чаще видят страшные сновидения, в сюжете которых терпят поражение. Тревожные женщины чаще включают в сюжет образ отца и чаще проявляют собственную деструктивность.

Индивидуалистичность проявляется в сновидениях мужчин нахождением в помещении и отсутствием незнакомцев, а также нахождением вместе с кем-либо, вместе с тем они физически дистанцируются с персонажами своих сновидений. Кроме того, они часто видят страшные сны со сценами поражения. В сновидени-

ях женщин индивидуалистичность проявляется образами матери и отца, несклонностью быть вместе с кем-либо, собственной деструктивностью.

Черты эмоциональной лабильности у женщин проявляются в образах знакомых людей и механических устройств, собственного ухода от объекта и сниженной численности женских персонажей. Женская импульсивность проявляется образами матери, животных и частей тела, собственной деструктивностью, пессимистичность – в более частых конструктивных со стороны сновидки интеракциях с другими персонажами (объектами) сновидений.

Факторный анализ для выраженных черт тревожности показал, что в содержании сновидения можно выделить три группы амбивалентных пар объектов сновидений: «свой – чужой», «хочу – должен», «активность – пассивность», которые могут представлять бессознательные конфликты, связанные с повышенной тревожностью [1].

Таким образом, можно отметить, что объекты сновидений и их интеракции – отражение или символические заместители как самих психологических черт субъекта, так и неосознаваемых конфликтных отношений между ними, что делает сновидения ценным материалом для психологического исследования, психокоррекции, психодиагностики и психотерапии.

Исследование взаимосвязи агрессивности и содержания сновидений
Обобщая результаты исследования взаимосвязей выраженности и форм проявления агрессивности и содержания сновидений, можно сформулировать следующие положения [7]. Бодрственный характер и особенности проявления агрессии в сновидении претерпевают определенные изменения. Чем менее субъект склонен выражать агрессию по отношению к другим людям в бодрствовании, тем чаще в сновидениях появляются угрожающие ему объекты. И наоборот, чем более субъект склонен к открытому проявлению агрессии, тем реже в сновидениях проявляются деструктивные объекты. Данная особенность позволяет говорить о том, что в сновидении проявляются

сдержанные в бодрствовании агрессивные импульсы, находящие выражение с помощью соответствующих представлений субъекта. В сновидении отражается потребность в объективации собственной сдержанной агрессии таким образом, чтобы оправдать ее в собственных глазах субъекта (агрессивен не сам сновидец, а другие). Эту особенность можно объяснить как при помощи психоаналитической концепции вытеснения агрессивных импульсов в сферу бессознательного, так и особенностью сновидческой активности, выражающейся в дополнении или обратности сновидческого опыта к опыту реальности. То же относится и к проявлению интеракций дистанцирования – более агрессивные люди в снах стремятся приблизиться к другим в противоположность их бодрственной установке.

Исследование специфики обращения к воспоминаниям в сновидениях

Цель этой части работы – исследование особенностей появления фрагментов бодрственных впечатлений (воспоминаний) в сновидении [8, 9]. Порядок следования фрагментов, связанных с воспоминаниями, вычислялся как индекс порядка S по формуле: $S = n_b/n_c$, где n_c – общее количество фрагментов в сновидении, связанных с дневными впечатлениями, n_b – количество фрагментов в последовательности воспоминаний в сновидении, воспроизводимых в непрерывном порядке, обратном к их появлению в бодрствовании. Индекс порядка S может изменяться от 0, соответствующего строгому порядку следования фрагментов воспоминаний, до 1, соответствующего строгому обратному порядку. Гипотеза неслучайности считалась подтвержденной в случае достоверного превышения средней величины индекса порядка среднего значения случайно распределенной величины в этом же диапазоне (от 0 до 1).

В данном исследовании было проанализировано 98 сновидений от 98 участников. Среднее количество ассоциированных с дневными событиями фрагментов сновидений составило 3,8. Минимальное коли-



чество фрагментов – два (случаи с единственным воспоминанием не учитывались по понятным причинам), максимальное – десять. Время от возникновения бодрственного впечатления до появления его в сновидении варьировалось от непосредственно перед засыпанием (не дольше одного часа) до нескольких лет.

Сравнительный анализ порядка появления фрагментов воспоминаний в сновидениях лиц без патологии и с пограничной нервно-психической патологией показал, что для нормы характерен обратный (ретроспективный) порядок обращения к памяти ($S = 0,86$). При неврозе ($S = 0,67$) наблюдается отказ от такого порядка в пользу прямого (проспективного) воспроизведения фрагментов воспоминаний, что было установлено в ходе дополнительного анализа. Он показал, что такое изменение происходит за счет появления большего числа сновидений с прямым порядком следования фрагментов дневного опыта, а не за счет увеличения хаотичности в обращении к памяти во сне. Следовательно, можно думать, что невротическая патология вынуждает субъекта по-иному обращаться к дневному опыту, а именно возвращаться к нему в том порядке, в котором он формировался, в то время как в норме этот порядок меняется на обратный.

Мужчины и женщины с невротической симптоматикой не демонстрируют достоверных различий ни по численности фрагментов дневных впечатлений, ни по их количеству в обратной последовательности.

Исследование информационных свойств отчетов о сновидениях

Исследование проводилось по следующим направлениям: сравнительный анализ информационной энтропии текстов сновидений (398 текстов) и текстов другой природы (330 текстов), сравнительный анализ отчетов (90 отчетов) о просмотре искусственных сновидений (фрагментов кинофильмов), исследование влияния биосоциальных и индивидуально-психологических особенностей на энтропию текстов сновидений [10]. Для вычисления

информационной емкости текстов использовалась программа в виде надстройки к Microsoft Word 2003, которая в соответствии с методами корпусной лингвистики подсчитывала одномерную (и двумерную) энтропию Шэннона для текстов по формуле:

$$H = -\sum_{i=1}^k p_i \text{Log}_2 p_i,$$

где p_i – вероятность появления буквы (двубуквенного сочетания в двумерном случае) алфавита, k – число букв (двубуквенных сочетаний в двумерном случае) алфавита. В качестве элементов (p_i) выступают вероятности появления каждой из 32 букв русского алфавита («е» и «ё» считались за одну букву, пробелы не учитывались) в исследуемом тексте.

Установлено, что наибольшей энтропией обладают тексты невротических сновидений. Энтропия текстов сновидений не отличается от таковой у сказочных и мифологических текстов, однако тексты определенного, специфического содержания – юридические имеют достоверно меньшие значения энтропии. С точки зрения теории информации это может означать, что юридические тексты передают существенно более определенную, специфическую информацию, но не слишком большого объема, а мифологические и сказочные тексты – существенно менее определенную информацию, в то же время ее объем значительно выше. Можно сказать, что тексты сновидений представляют собой высокоинформационно насыщенные сообщения, но с высокой неопределенностью передаваемой информации.

Сравнительный анализ информационных особенностей отчетов о просмотре фрагментов кинофильмов (один содержит сновидение, второй представляет собой реальную ситуацию) показал, что «искусственное сновидение» описывается более высокоэнтропийным языком, чем ситуация, близкая к реальности. Можно сделать вывод о том, что показатель энтропии объективно связан с характером описываемой ситуации.

Попытки выявить зависимость энтропии сновидений от пола, возраста, образования и ряда других параметров показали, что можно лишь отметить тенденцию к увеличению энтропии отчетов о сновидениях с возрастом, что может быть интерпретировано как увеличивающаяся способность к более полному и

образному описанию переживаний. Исследование информационных особенностей текстов сновидений особенностей текстов сновидений лиц, страдающих различными видами нервно-психической патологии, показало, что информационные характеристики текстов сновидений существенно зависят от наличия или отсутствия нервно-психического расстройства. При этом наибольших значений эти параметры достигают в невротических сновидениях, что позволяет рассматривать их как наиболее выразительное отражение внутриспихического конфликта, лежащего в основе невротического расстройства. У больных шизофренией сновидения по информационным характеристикам не отличаются от нормы, что объясняется, возможно, отсутствием проявления в них внутриспихического конфликта. Сновидения таких больных должны рассматриваться не как попытка совладания с напряженными бессознательными конфликтами, а как результат их разрушительного воздействия на психику. При расстройствах настроения сновидения по информационному потенциалу близки к невротическим и, следовательно, могут нести информацию о конфликте бессознательных мотивов, сопровождающей расстройства такого рода.

Таким образом, сновидения лиц, страдающих неврозами и расстройствами настроения, могут быть использованы в качестве материала для последующей психологической и психотерапевтической работы, в то время как шизофренические сновидения этим потенциалом не обладают.

Исследование ассоциативных реакций на слова из текстов – отчетов о сновидениях

Сравнительный анализ результатов ассоциативного эксперимента К.Г. Юнга на наборах нейтральных



слов и слов, взятых из текстов сновидений, для нормы и пограничной нервно-психической патологии (по 20 участников в каждой группе) показал, что слова-стимулы из сновидений имеют определенную специфику по сравнению с нейтральными для субъекта словами, которая выражается в увеличенном времени реакции на них [1]. Эта тенденция имеет место не только при патологии, но и в норме: в норме время реакции на нейтральные слова составляет 3,2 с, слова из сновидений – 3,8 с, при неврозе время реакции на нейтральные слова составляет 4,7 с, на слова из сновидений – 5,9 с. Время латентной реакции на слова-стимулы и нейтральные, и взятые из текстов сновидений в группе лиц с пограничной нервно-психической патологией увеличено, поэтому увеличение времени реакции на слова из сновидений нельзя рассматривать как спе-

цифический признак этих слов. Оно может объясняться определенным уровнем астенизации либо повышенным фоном негативных эмоций, приводящих к когнитивным затруднениям. Специфический признак слов из сновидений для лиц экспериментальной группы – увеличенный коэффициент вербальной регрессии: в норме он составляет 20,4, при неврозе – около 31,3 (в среднем). В данном случае такое увеличение может интерпретироваться как результат большей близости материала сновидений невротических больных к неосознаваемым аспектам психики, что делает эти сновидения наиболее информационно ценными для использования при психотерапии.

Заключение

Теоретическое и экспериментальное исследование показало, что сновидения, будучи полноценным

психическим феноменом, обладают выраженными особенностями, позволяющими выделить в отдельное психологическое направление нормальную и патологическую психологию сновидения. Высказанные в ходе теоретического исследования предположения были подтверждены эмпирическими исследованиями. В ряде случаев были получены новые данные, расширяющие имеющиеся представления о природе феномена сновидения. В ходе работы подтвержден высокий информационный потенциал сновидений для целей психотерапевтической и психодиагностической практики, а также дальнейших исследований. Полученные результаты могут быть использованы и в других отраслях, в частности прикладной психологии, исследовании художественного творчества, рекламы и иных творческих продуктов деятельности человека. *

Литература

1. Авакумов С.В. Психологическая модель сновидения в норме и патологии: автореф. ... дис. д-ра психол. наук. СПб., 2009.
2. Авакумов С.В. Сновидения в психологии и психотерапии. СПб.: ЭЛМОР, 2013.
3. Авакумов С.В. Теоретико-методологические аспекты построения модели сновидения в норме и патологии // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2009. № 112. С. 226–234.
4. Авакумов С.В., Уланова Н.В. Влияние индивидуально-психологических и биосоциальных особенностей субъекта на сновидения // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2007. № 7. С. 3–5.
5. Авакумов С.В. Особенности содержания сновидений лиц, страдающих неврозами // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2009. № 8. С. 3–5.
6. Немов Р.С. Психология: учеб. для студ. высш. пед. учеб. заведений. Кн. 1: Общие основы психологии. М.: ВЛАДОС, 2003.
7. Авакумов С.В. Особенности проявления агрессивности в сновидениях // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2009. № 6. С. 3–5.
8. Авакумов С.В. Порядок обращения к воспоминаниям в сновидениях // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2007. № 8. С. 3–6.
9. Авакумов С.В. Особенности воспроизведения воспоминаний в сновидениях // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2008. № 3. С. 29–32.
10. Авакумов С.В. Информационные особенности сновидений как психотерапевтический материал // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2008. № 1. С. 36–39.

Psychological Model of Dreaming in Normal and Pathological Conditions

S.V. Avakumov

East-European Psychoanalytic Institute, Saint Petersburg

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

The proposed article is a digest of a number of theoretical, empirical and experimental work of the author in the field of the psychology of dreams. Theoretical part describes the following aspects of mental activity in a dream: structure of needs, perceptions and sensations, emotions, memory, thinking, functions of dreams. Empirical part presents the results of research in the following areas: content analysis reports about dreams, emotional and cognitive features of mental activity in dreams, cluster and factor analysis of the content of dreams, the correlations of the individual psychological characteristics of the person and content of his dreams, a manifestation of aggressiveness in dreams, especially memory when generating stories of dreams, information properties of the texts-reports about dreams, associative reactions to words from the texts-reports about dreams.

Key words: sleep, dream, function of dreaming, content analysis



Нарколепсия: современные представления о патофизиологии и методах лечения

А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева, И.Е. Повереннова, Т.В. Романова

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

Термин «нарколепсия» впервые ввел J.V. Gelineau, описывая в 1880 г. патологическое состояние, характеризующееся непреодолимыми кратковременными повторяющимися в течение дня эпизодами сна. Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (2014), выделяют нарколепсию первого (с катаплексией) и второго (без катаплексии) типа. Катаплексия, типичный для заболевания симптом, встречается у 60–70% пациентов с нарколепсией. Распространенность последней в общей популяции (без учета гендерных различий) составляет 0,02–0,06%. Современные возможности терапии позволяют дифференцированно подходить к различным типам заболевания. Цель всех терапевтических подходов – оптимизировать контроль симптомов нарколепсии, улучшить качество жизни, поддерживать социальную и профессиональную активность пациентов.

Ключевые слова: сон, нарколепсия, катаплексия, избыточная дневная сонливость, лечение

Введение

Как заболевание нарколепсия впервые была описана французским врачом J.V. Gelineau в 1880 г. Отдельные симптомы состояния упомянуты английским врачом T. Willis еще в 1672 г. [1], ирландским хирургом R.J. Graves в 1851 г. и немецким психоневрологом C. Westphal в 1871 г. [2]. Именно T. Willis впервые охарактеризовал состояние внезапного падения вследствие снижения тонуса скелетной мускулатуры и засыпания [3].

В 1926 г. английский врач W. Adie выделил заболевание в самостоятельную нозологическую единицу. До настоящего времени среди множества причин нарколепсии фигурировали самые нелепые и курьезные. Например, считалось, что нарколепсия может быть проявлением шизофрении и психосоматического расстройства, клиническим симптомом эпилепсии, истерии или энцефалита, следствием нарушения сексуального поведения в подростковом возрасте и нарушения нейрохи-

мического равновесия в головном мозге, результатом вирусной инфекции [4].

Эпидемиология и патофизиология

В общей популяции распространенность нарколепсии составляет 0,03–0,16%. Однако в ряде стран этот показатель варьируется: в Америке – 0,5–1 на 1000 жителей [5], Японии – 1 на 600 человек [6], Израиле – 1 на 500 тыс. [7]. Данных о распространенности заболевания в России нет.

У 50% пациентов заболевание дебютирует в возрасте 15 лет. В ряде случаев (менее 10%) имеет место более раннее начало [8].

Основную причину клинических проявлений нарколепсии (императивной сонливости и катаплексии) связывают с нарушением системы запуска фазы быстрого сна. В норме система «сон – бодрствование» стабильна и сбалансирована. При нарколепсии баланс нарушается, появляются резкие переходы между сном и бодрствованием. Спонтанное засыпание сопровождается физиологическими изменениями, например снижением мышечного тонуса, сновидениями. Таким образом, реализуются дневные проявления заболевания, а именно императивная сонливость, приступы катаплексии. При нарушении стабильности поддержа-



ния сна развиваются клинические симптомы в ночное время: фрагментированность и непродуктивность ночного сна.

Снижение мышечного тонуса – следствие активации глицинергических нейронов каудальных отделов ствола головного мозга, ГАМКергических нейронов преоптической области переднего гипоталамуса и торможения норадренергических нейронов области «голубого пятна» [9].

С открытием в 1989 г. системы орексиновых нейронов, главным нейромедиатором которой считается орексин, или гипоталамический секретин (гипокретин), представления о патофизиологии нарколепсии несколько изменились [10, 11]. Орексинергические нейроны, равно как и аминергические, немногочисленны (в мозге человека всего 80 тыс.), однако их аксоны взаимодействуют с нейронами различных отделов мозга, выделяющих основные медиаторы: ацетилхолин, глутамат, мозговые амины [12]. При этом орексиновые нейроны лишены реципрокных связей с ГАМКергическими нейронами преоптической области переднего гипоталамуса и являются внешними регуляторами по отношению к триггерному механизму «сон – бодрствование» [13].

Основное свойство орексиновой системы состоит в дополнительной активации пробуждающих норадренергических систем головного мозга. Тем самым она стабилизирует состояние системы «сон – бодрствование», не позволяя аминергическим нейронам внезапно «замолкать». Собственно орексиновые нейроны получают возбуждающие сигналы из районов мозга, связанных с циркадными ритмами. С орексиновыми нейронами тесно взаимодействуют нейроны, выделяющие пептид, называемый мелатонин-концентрирующим гормоном. Максимальная концентрация таких нейронов отмечается в латеральном гипоталамусе и неопределенной зоне (zona incerta) субталамической области, ретикулярной формации и каудальной части латеродорзальной покрывки моста.

Данная система реципрокна по отношению к орексиновой и максимально активна во время быстрого сна [14].

Известно несколько причин возникновения нарколепсии: орексинлигандная недостаточность, дегенерация орексиновых нейронов, избыточная экспрессия искусственно введенного гена атаксина 3. Патофизиологический механизм нарколепсии связан с орексинлигандной недостаточностью и дегенерацией орексиновых нейронов. Редко нарколепсия обусловлена мутацией гена препрогипокретина (предшественника орексина) [15]. В отсутствие орексиновых нейронов в мозге или при снижении их количества плавные и циклические переходы в системе «сон – бодрствование» сменяются неожиданными резкими переходами (flip-flop) от одного состояния к другому.

В анализе крови пациентов с нарколепсией отмечается снижение концентрации орексина менее 0,5 пг/мл. В то же время у здоровых лиц в состоянии бодрствования этот показатель равен 50 пг/мл. Снижение уровня орексина А (гипокретина 1) в цереброспинальной жидкости менее 110 пг/мл, также характерное для нарколепсии, свидетельствует об орексиновой недостаточности [16].

Ген HLA DQB1*06:02 служит специфическим маркером для всех этнических групп и обнаруживается у 95% пациентов с нарколепсией первого типа (с катаплексией). У пациентов с нарколепсией второго типа (без катаплексии) только в 40% случаев выявляется ген DQB1*06:02. У детей и жителей Восточной Азии установлена связь заболевания с генами DQB1*06:02 и DQB1*03:01 системы тканевой совместимости человека [17].

Результаты отдельных исследований указывают на аутоиммунный характер заболевания, демонстрируя развитие нарколепсии после иммунизации, а также перенесенной стрептококковой инфекции верхних дыхательных путей [18]. Так, D. Oberle и соавт. оценивали появление нарколепсии после вакцинации против сезонного и пан-

демического гриппа. Исследователи установили увеличение риска нарколепсии в 3,9 раза (95%-ный доверительный интервал 1,8–8,5) после вакцинации [19].

Клинические проявления и диагностика

Согласно Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (2014), выделяют нарколепсию первого типа (с катаплексией) и нарколепсию второго типа (без катаплексии) [20].

Существует и другая классификация заболевания, представленная в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5, 2013):

- нарколепсия без катаплексии с дефицитом гипокретина;
- нарколепсия с катаплексией без дефицита гипокретина;
- аутосомно-доминантная мозжечковая атаксия, глухота и нарколепсия;
- аутосомно-доминантная нарколепсия, ожирение и сахарный диабет второго типа;
- вторичная нарколепсия вследствие других заболеваний [21].

Электрэнцефалографическая регистрация приступов нарколепсии показывает, что подобные состояния – результат внезапного наступления сна (как правило, стадии быстрого сна) непосредственно во время бодрствования. Нарколепсия характеризуется пароксизмальной патологической сонливостью и приступами катаплексии (снижением мышечного тонуса).

Заболевание обычно начинается с патологической сонливости. Впоследствии присоединяются приступы катаплексии. Начало заболевания с катаплексии наблюдается крайне редко. Каких-либо отличий в распространенности заболевания по гендерному признаку не установлено. Что касается семейных случаев развития нарколепсии, увеличение риска ее развития в 20–40 раз наблюдается при первой степени родства пробаанда с большим нарколепсией.



Патологическая сонливость выражается в повторных (как правило, каждые два часа) эпизодах засыпания продолжительностью 10–20 минут. Сонливость возрастает при пассивном участии пациента в происходящем во время лекций, просмотра фильмов в кинотеатре, спектаклей в театре. На такую сонливость в отличие от сонливости при апноэ или парасомниях пациент влиять не может. Приступы пароксизмальной императивной сонливости могут застать его в самых неподходящих местах или при выполнении определенных действий (еда, прогулка, разговор и т.д.). Катаплексия – это обычно двустороннее снижение мышечного тонуса на фоне эмоционального потрясения или волнения. В данном случае эмоциональный фактор, инициирующий приступ катаплексии, ключевой. Если уменьшение мышечного тонуса скелетной мускулатуры носит локальный характер, следует говорить о фокальном проявлении катаплексии. При классическом катаплексическом приступе пациент падает. Продолжительность такого приступа, как правило, от нескольких секунд до нескольких минут. Степень снижения мышечного тонуса меняется – от легкой (в виде слабости в мышцах шеи, сопровождаемой кивком головы, отвисанием нижней челюсти, дизартрией) до полной потери тонуса постуральной мускулатуры с последующим падением.

К сопутствующим симптомам заболевания относят паралич сна, гипнагогические, гипнопомпические галлюцинации, автоматическое поведение и нарушение ночного сна. Гипнагогические (предшествующие сну) или гипнопомпические (по окончании сна) галлюцинации могут включать в себя зрительную, тактильную и слуховую модальность. Данные состояния также сопровождаются вегетативными проявлениями страха.

Паралич сна выражается в неспособности двигаться или говорить в течение непродолжительного периода (одна или несколько минут). У большинства пациентов паралич сна, особенно в сочетании с гипнагогическими или гипнопомпическими галлюцинациями, вызывает испуг. Больные нарколепсией могут жаловаться на провалы памяти и непроизвольное поведение. К редким симптомам относят птоз, двоение в глазах.

Практически все пациенты указывают на нарушение сна в виде трудности засыпания, поддержания сна и частых ночных пробуждений. Данные симптомы могут создавать видимость первичности инсомнических нарушений при объяснении причин патологической пароксизмальной дневной сонливости.

Основными методами диагностики нарколепсии признаны инструментальные: полисомнография, множественный тест латентности сна (МТЛС) и тест поддержания бодрствования. Полисомнография

позволяет исключить вторичный генез дневной гиперсомнии. В этом случае гиперсомния может быть обусловлена соннозависимыми дыхательными расстройствами, инсомнией, различными формами парасомний. Собственно полисомнографические изменения при нарколепсии не носят специфического характера.

Нарколепсия может быть одним из клинических симптомов дегенеративных, инфекционных заболеваний головного мозга, гидроцефалии, рассеянного склероза, саркоидоза, травмы головного мозга, мульти-системной дегенерации, болезни Паркинсона и т.д. [22, 23].

Обязательными диагностическими критериями нарколепсии служат чрезмерная сонливость, возникающая почти ежедневно в течение по крайней мере трех месяцев, внезапная двусторонняя потеря мышечного тонуса, развивающаяся в ответ на интенсивные эмоции (катаплексия).

Факультативные диагностические признаки включают в себя сонный паралич, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, автоматическое поведение, нарушение ночного сна.

По данным МТЛС, латентность сна не превышает восьми минут, два или более эпизода засыпания начинаются со стадии быстрого сна. По данным полисомнографического исследования, латентность быстрого сна не превышает 15 минут [20].

Тяжесть нарколепсии оценивают по выраженности сонливости на основании Эпвортской шкалы [24] и МТЛС. Критерии представлены в таблице.

Выделяют острый период заболевания (длительность не более шести месяцев), подострый (до 12 месяцев) и хронический (свыше 12 месяцев).

Тест поддержания бодрствования чаще используется для оценки эффективности проводимой терапии в отношении дневной сонливости.

Лечение

Главная цель терапии нарколепсии – максимально улучшить качество

Классификация нарколепсии по степени тяжести

Степень	Характеристика
Легкая	Легкая сонливость, сопровождаемая засыпанием только во время отдыха или в случае снижения концентрации внимания. Приводит к незначительным нарушениям социальной или профессиональной деятельности. По данным МТЛС, латентность сна составляет от 10 до 15 минут. Приступы катаплексии наблюдаются реже одного раза в неделю. Уровень сонливости по Эпвортской шкале – 10–12 баллов
Средняя	Засыпание при очень легкой физической нагрузке, требующей умеренной концентрации внимания. Приводит к умеренным нарушениям социальной или профессиональной деятельности. По данным МТЛС, латентность составляет 5–10 минут. Приступы катаплексии имеют место как минимум один раз в неделю. Уровень сонливости по Эпвортской шкале – 13–17 баллов
Тяжелая	Засыпание во время физической деятельности, требующей легкой или умеренной концентрации внимания. Приводит к значительной социальной и профессиональной дезадаптации. По данным МТЛС, латентность менее 5 минут. Приступы катаплексии отмечаются как минимум один раз в день. Уровень сонливости по Эпвортской шкале – 17 баллов и выше



жизни пациента. Терапевтический алгоритм предполагает уменьшение дневной сонливости, повышение уровня дневного бодрствования, снижение частоты приступов катаплексии [25–27].

Наличие трех ведущих симптомов заболевания: избыточной сонливости и атаки сна, катаплексии, нарушения ночного сна – определяет выбор терапии [28].

Препаратами первой линии терапии дневной сонливости у взрослых с нарколепсией являются модафинил и армодафинил, состоящий только из R-энантиомера рацемического модафинила. Эффект модафинила реализуется за счет увеличения количества дофамина в полосатом теле и прилежащем ядре, норадреналина в гипоталамусе и вентролатеральном преоптическом ядре и серотонина в миндалевидном теле и коре лобных долей [29]. Модафинил в дозе 200–400 мг/сут уменьшает дневную сонливость, увеличивает среднюю латентность сна и способность к поддержанию бодрствования [30]. К препаратам первой линии лечения катаплексии относится оксibuтират натрия – метаболит гамма-аминомасляной кислоты [31]. Добавление оксibuтирата натрия к модафинилу сопровождается уменьшением субъективных и объективных показателей выраженности сонливости по сравнению с монотерапией модафинилом [32].

Препаратами второй линии терапии избыточной дневной сонливости при нарколепсии признаны метилфенидат, амфетамины (сочетание декстроамфетамина или амфетамина и декстроамфетамина либо амфетамина сульфата).

Препаратами второй линии терапии катаплексии, также эффективными при сонном параличе и гипнагогических галлюцинациях, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина или трициклические антидепрессанты. В частности, речь идет о селективных ингибиторах обратного захвата серотонина с активирующим действием – флуоксетине 20–60 мг/сут и подобных ему препаратах, венлафаксине 75–300 мг/сут, имипрамина 25–200 мг/сут, кломипрамина 25–200 мг/сут. Возможно применение антиконвульсантов, например карбамазепина в дозе 200–400 мг/сут.

Для купирования нарушения ночного сна используются также гипнотики – имидазопиридины в дозе 5–10 мг/сут, циклопирролоны в дозе 7,5 мг/сут. Возможно использование препаратов мелатонина в дозе 2–3 мг/сут.

При нарколепсии особую роль играет поведенческая терапия, предполагающая соответствующие рекомендации для пациента и направленная на уменьшение выраженности симптомов заболевания.

К сожалению, существующие методы лечения имеют ряд ограничений (плохая переносимость, сложный режим приема, низкая эффективность и др.), что требует поиска более эффективных лекарственных препаратов [33].

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением принципиально новых лекарственных препаратов, воздействующих на основные симптомы заболевания. Имеются в виду как орексиновые (гипокретиновые), так и неорексиновые (негипокретиновые) средства.

К препаратам негипокретиновой терапии относят:

- блокаторы гистаминовых рецепторов – H₃-антагонисты (обратные агонисты);
- моноаминергические ингибиторы обратного захвата, ориентированные на конкретные медиаторы.

Питолисант (pitolisant) – обратный агонист рецептора H₃, получение в Европейском союзе в марте 2016 г. для лечения взрослых пациентов с нарколепсией первого и второго типов. Прием препарата начинают с дозы 9 мг/сут, затем в течение недели доза титруется до максимальной 36 мг/сут. В ряде случаев питолисант эффективен уже в дозе 4,5 мг/сут [34].

В настоящее время еще несколько антагонистов H₃-рецепторов проходят клинические испытания (BF2.649, PF-03654746, GSK189254, GSK239512, MK-0249, MK-3134, JNJ-17216498 и АВТ-286). Например, действие препарата JZP-110 – селективного ингибитора обратного захвата дофамина/норэпинефрина направлено на снижение выраженности дневной сонливости и повышение уровня дневного бодрствования [35]. Лечение орексином, генная терапия и иммунотерапия пока находятся в экспериментальной стадии.

Заключение

Появление новых классов препаратов для лечения нарколепсии призвано улучшить качество жизни пациентов. Фармакология продолжает развиваться. И не исключено, что в ближайшем будущем появятся принципиально новые препараты, которые будут созданы на основе геноинженерных (биотехнологических) и медицинских технологий. *

Литература

1. *Lennox W.G.* Thomas Willis on narcolepsy // Arch. Neurol. Psychiatry. 1939. Vol. 41. P. 348–351.
2. *Westphal C.* Eignenthumliche mit Einschlafen verbundene Anfälle // Arch. Psychiat. Nervenkr. 1877. Vol. 7. P. 681–683.
3. *Gelineau J.B.* De la narcolepsie // Gaz. des Hopitaux. 1880. Vol. 54. P. 635–637.
4. *Bassetti C., Aldrich M.S.* Narcolepsy // Neurol. Clin. 1996. Vol. 14. № 3. P. 545–571.
5. *Mitler M.M., Hajdukovic R., Erman M., Koziol J.A.* Narcolepsy // J. Clin. Neurophysiol. 1990. Vol. 7. № 1. P. 93–118.
6. *Honda Y.* Clinical features of narcolepsy: Japanese experiences // Honda Y., Juiji T. HLA in Narcolepsy. Berlin: Springer-Verlag, 1988. P. 24–57.
7. *Lavie P., Peled R.* Narcolepsy is a rare disease in Israel // Sleep. 1987. Vol. 10. № 6. P. 608–609.
8. *Aran A., Einen M., Lin L. et al.* Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children // Sleep. 2010. Vol. 33. № 11. P. 1457–1464.



9. John J., Wu M.F., Boehmer L.N., Siegel J.M. Cataplexy-active neurons in the hypothalamus: implications for the role of histamine in sleep and waking behavior // *Neuron*. 2004. Vol. 42. № 4. P. 619–634.
10. Sakurai T. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis // *Sleep Med. Rev.* 2005. Vol. 9. № 4. P. 231–241.
11. Kilduff T.S. Hypocretin/orexin: maintenance of wakefulness and a multiplicity of other roles // *Sleep Med. Rev.* 2005. Vol. 9. № 4. P. 227–230.
12. Siegel J.M. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology // *Annu. Rev. Psychol.* 2004. Vol. 55. P. 125–148.
13. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрорхимия цикла «бодрствование – сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. С. 44–68.
14. Torterolo P., Sampogna S., Morales F.R., Chase M.H. MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: searching for a role in the control of sleep and wakefulness // *Brain Res.* 2006. Vol. 1119. № 1. P. 101–114.
15. Baumann C.R., Bassetti C.L. Hypocretins (orexins): clinical impact of the discovery of a neurotransmitter // *Sleep Med. Rev.* 2005. Vol. 9. № 4. P. 253–268.
16. Bourgin P., Zeitzer J.M., Mignot E. CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 7. P. 649–662.
17. Cao M. Advances in narcolepsy // *Med. Clin. North Am.* 2010. Vol. 94. № 3. P. 541–555.
18. Ahmed I., Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy // *Clin. Chest. Med.* 2010. Vol. 31. № 2. P. 371–381.
19. Oberle D., Pavel J., Mayer G. et al. Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany // *Sleep Med.* 2017. Vol. 34. P. 71–83.
20. The international classification of sleep disorders third edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
21. American Psychiatric Association. DSM-V, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
22. Болезни нервной системы. Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. Т. 2. С. 414–426.
23. Вейн А.М. Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974. С. 154–225.
24. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep.* 1991. Vol. 14. № 6. P. 540–545.
25. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017.
26. Billiard M., Bassetti C., Dauvilliers Y. et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy // *Eur. J. Neurol.* 2006. Vol. 13. № 10. P. 1035–1048.
27. Morgenthaler T.I., Kapur V.K., Brown T. et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin // *Sleep.* 2007. Vol. 30. № 12. P. 1705–1711.
28. Keam S., Walker M.C. Therapies for narcolepsy with or without cataplexy: evidence-based review // *Curr. Opin. Neurol.* 2007. Vol. 20. № 6. P. 699–703.
29. Thorpy M., Zhao C.G., Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy // *Sleep Med.* 2013. Vol. 14. № 4. P. 367–376.
30. Schwartz J.R., Feldman N.T., Bogan R.K. Dose effects of modafinil in sustaining wakefulness in narcolepsy patients with residual evening sleepiness // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2005. Vol. 17. № 3. P. 405–412.
31. Alshaiikh M.K., Tricco A.C., Tashkandi M. et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Sleep Med.* 2012. Vol. 8. № 4. P. 451–458.
32. Black J., Houghton W.C. Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy // *Sleep.* 2006. Vol. 29. № 7. P. 939–946.
33. Thorpy M.J., Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16. № 1. P. 9–18.
34. Szakacs Z., Dauvilliers Y., Mikhaylov V. et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* 2017. Vol. 16. № 3. P. 200–207.
35. Brioni J.D., Esbenshade T.A., Garrison T.R. et al. Discovery of histamine H3 antagonists for the treatment of cognitive disorders and Alzheimer's disease // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011. Vol. 336. № 1. P. 38–46.

Narcolepsy: Modern Ideas about Pathophysiology and Methods of Treatment

A.V. Zakharov, Ye.V. Khivintseva, I.Ye. Poverennova, T.V. Romanova

Samara State Medical University

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

Gélineau first coined the term narcolepsy in 1880 to designate a pathologic condition characterized by irresistible and brief episodes of sleep attack at close intervals. The third edition of the International Classification of Sleep Disorders reclassified this syndrome into narcolepsy type 1 (with cataplexy) and narcolepsy type 2 (without cataplexy). Cataplexy occurs in 60 to 70% of narcolepsy patients. Narcolepsy has a population prevalence of 0.02 to 0.06% and affects both sexes equally. Modern possibilities in therapy allow to differentiate approach to various types of disease. The goal these approaches is to optimize control of symptoms giving the patient possibility for full personal and professional life.

Key words: sleep, narcolepsy, cataplexy, excessive daytime sleepiness, treatment



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

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

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

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



В отделении проводится КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ ПРИЕМ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ СНА:

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



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



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

При гиперсомниях проводится МНОЖЕСТВЕННЫЙ ТЕСТ ЛАТЕНТНОСТИ СНА (МТЛС)

Используются нелекарственные техники когнитивно-поведенческой терапии ИНСОМНИЙ

Реклама

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

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



К вопросу оценки истинной распространенности и последствий для здоровья так называемого неосложненного храпа

А.Ю. Мельников, С.О. Бормина

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

Сложившееся представление о высокой распространенности постоянного храпа, не сопровождающегося синдромом обструктивного апноэ сна (изолированного, или неосложненного, храпа), не подтверждается результатами эпидемиологических исследований. В статье приведены данные о частоте встречаемости неосложненного храпа. Рассматривается роль храпа в патогенезе различных заболеваний. Подчеркивается необходимость диагностики интенсивного храпа с помощью полисомнографии или респираторной полиграфии и его коррекции.

Ключевые слова: сон, храп, апноэ, синдром обструктивного апноэ сна, полисомнография

Распространенность храпа среди взрослого населения, по результатам разных популяционных исследований, достигает 14–84% [1]. Традиционно считается, что большая часть храпящих не страдает синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), поэтому такой храп не опасен для здоровья и является лишь раздражающим фактором и фактором социальной дезадаптации. Однако, согласно современным представлениям, у большинства пациентов с храпом имеются нарушения дыхания во сне вне зависимости от степени тяжести СОАС, и такой храп может выступать в качестве самостоятельного патологического фактора. Рассмотрим аргументы в пользу данной точки зрения.

Определение и виды храпа

Храп – звуковое явление, возникающее в результате вибрации

мягкотканых структур глотки. В процессе храпа также нарушается ламинарность (равномерность) воздушного потока, что обуславливает его связь с обструктивными нарушениями дыхания во сне. В зависимости от частоты процесса выделяют эпизодический (интермиттирующий) и постоянный (по разным определениям – либо ежедневно, либо не менее трех раз в неделю) храп. Первый может возникать практически у всех людей и быть следствием употребления алкоголя, простудных заболеваний, депривации сна и других провоцирующих факторов. Храп, не сопровождающийся СОАС, получил название изолированного (простого, первичного), в русскоязычной литературе также употребляется термин «неосложненный храп». В Международной классификации нарушений сна третьего пересмотра изолиро-

ванный храп отнесен к подразделу «Изолированные симптомы и варианты нормы» раздела «Нарушения дыхания во сне» [2]. В статье рассмотрены вопросы, связанные преимущественно с постоянным храпом. Постоянный храп в сочетании с индексом апноэ – гипопноэ (ИАГ) или дыхательными событиями по результатам полисомнографии или домашнего тестирования апноэ во сне ≤ 5 эпизодов в час служит основанием для постановки диагноза СОАС.

Методы оценки

Основным способом установления частоты, постоянства и интенсивности храпа остаются опросники. Сами опрашиваемые обычно не могут сказать, храпят они или нет [3, 4]. Определяющим становится наличие свидетелей сна пациента, а также чувствительность и качество их сна. Результаты опроса нередко отличаются от результатов полисомнографии, однако в этом случае целесообразно учитывать вариабельность храпа [5]. Для длительной оценки храпа все чаще стали применяться смартфоны и созданные для них приложения [6]. При проведении полисомнографии в качестве датчиков храпа допустимо использовать акустические сенсоры (микрофоны), пьезоэлектрические сенсоры и носовые канюли (преобразователи давления дыхательного потока) [7]. Пьезоэлектрические сенсоры и но-



совые канюли обладают меньшей чувствительностью и фиксируют колебания, не превышающие 100 Гц, уступая по всем параметрам акустическим сенсорам [8]. Результаты последних в большей степени зависят от расположения и расстояния до источника звука – храпящего. Все это усложняет стандартизированную оценку храпа. Необходимо отметить, что современные стандарты обработки результатов полисомнографии (например, руководство по оценке сна и связанных со сном событий Американской академии медицины сна) не предусматривают параметров оценки храпа и обязательности его мониторинга [7]. Акустический анализ храпа позволяет оценить громкость (интенсивность) в дБ, частоту отдельных событий (индекс храпа в единицу времени сна или исследования), его общую продолжительность относительно времени сна, а также частотные параметры [9]. Последние могут указывать на локализацию источника храпа [10]. Ни одна из существующих полисомнографических и респираторных полиграфических систем не предусматривает исследование этих характеристик. В то же время для получения клинических и прогностических корреляций храпа с другими патологическими состояниями сочетание компонентов храпа, таких как интенсивность и продолжительность, может быть важно.

Эпидемиология храпа и синдрома обструктивного апноэ сна

Распространенность постоянного храпа в общей популяции зависит от возраста, этнической принадлежности и пола. В среднем он отмечается у 40% мужчин и 20% женщин в возрасте от 30 до 60 лет. Одной из причин формирования представления о высокой частоте встречаемости изолированного храпа стали результаты Висконсинского когортного исследования сна (1997), в котором более чем 3,5 тыс. участникам выполнена полная полисомнография [11]. У 44% мужчин и 28% женщин выявлен постоянный храп, у 4%

мужчин и 2% женщин – СОАС [12]. Однако храп оценивался только по данным опросников, для диагностики СОАС обязательной была дневная сонливость – субъективный и необязательный критерий, исходя из современной классификации нарушений сна.

В популяционных исследованиях с помощью полисомнографии зафиксирована более высокая частота регистрации ИАГ > 5 эпизодов в час: 26,2% мужчин и 28,0% женщин в исследовании J. Duran и соавт. [13], 46,6 и 30,5% соответственно в исследовании S. Tufik и соавт. [14] и 84 и 61% соответственно в исследовании R. Heinzer и соавт. [15]. С учетом высокой распространенности нарушений дыхания во сне у большинства пациентов с постоянным храпом можно предполагать ИАГ > 5 эпизодов в час, то есть СОАС. Этот вывод подтверждается при полисомнографической и полиграфической оценке частоты дыхательных нарушений у пациентов с постоянным храпом. Так, J. Rich и соавт. с помощью респираторного мониторинга диагностировали СОАС разной степени тяжести у 81,3% из 77 260 пациентов с постоянным храпом [10]. N. Maimon и R. Hanly при проведении полисомнографии зафиксировали ИАГ > 5 эпизодов в час у 87,3% из 1643 пациентов с постоянным храпом [16]. Кроме того, при акустическом анализе храпа обнаружена корреляция между степенью тяжести СОАС и интенсивностью храпа.

Необходимо учитывать, что значения ИАГ и, следовательно, степень тяжести СОАС могут оказаться выше – до 90%, если используются современные критерии определения гипопноэ [17], и до 140%, если применяется полная полисомнография вместо опросника [18]. При соблюдении обоих условий количество пациентов с изолированным храпом может оказаться минимальным. Так, в нашей лаборатории при 405 последовательных полисомнографиях у пациентов с постоянным храпом лишь у 13 (3,2%) больных ИАГ не превышал 5 эпизодов в час, то есть СОАС отсутствовал. В указанных случаях

интенсивность храпа не достигала существенных значений.

Храп как самостоятельный патогенетический фактор

Известно, что у супруга(и) храпящего в три раза чаще отмечаются инсомния, в том числе связанная с поддержанием непрерывности сна, и неосвежающий сон, в два раза чаще – утомляемость и избыточная дневная сонливость [19]. У 35% супружеских пар, в которых один из партнеров храпит, возникают проблемы в семейных отношениях [20]. В 2,9 раза чаще в таких парах супруги спят в разных комнатах [21]. Это в свою очередь снижает качество жизни, увеличивает риск тревожных и депрессивных расстройств [22].

Продолжительный интенсивный храп может привести к снижению слуха и у партнера, и у самого храпящего. Необходимо отметить, что подобных исследований немного и результаты их противоречивы [23–26].

Храп может стать причиной вибрационной травмы гортани и прилегающих к ней структур. В работе S.A. Lee и соавт. показано, что храп независимо от степени тяжести СОАС и выраженности ночной гипоксемии обуславливает развитие каротидного атеросклероза [27]. Последний чаще развивался при увеличении продолжительности храпа, зафиксированном с помощью полисомнографии. В то же время связь между храпом и феморальным атеросклерозом не отмечена.

Результаты дальнейших исследований не подтвердили ассоциацию храпа с каротидным атеросклерозом, однако полисомнография в них не проводилась, а параметры храпа определялись по опросникам [28, 29].

J. Kim и соавт. зафиксировали повышение толщины комплекса «интима – медиа» при увеличении продолжительности храпа (по данным полисомнографии) только у женщин [30].

Обсуждается влияние вибрации, связанной с храпом, на состояние и тонус мышц глотки, учитывая важную роль снижения мышечного то-

сомнология



нуса и ремоделирования верхних дыхательных путей в патогенезе СОАС. В исследовании Н. Larsson и соавт. продемонстрировано снижение температурной чувствительности структур ротоглотки у пациентов с храпом и СОАС [31].

В работе R. Kimoff и соавт. отмечено повышение порога вибрационной чувствительности при храпе и СОАС [32].

Интенсивный храп приводит к гистопатологическим изменениям в тканях глотки, нарушению микроциркуляции, отеку тканей, поражению афферентных нервов и развитию моторной невропатии мышц глотки [33]. Это может обуславливать прогрессирование обструктивного поражения верхних дыхательных путей, проявление СОАС и увеличение его тяжести. G. Berger и соавт. при наблюдении за пациентами с постоянным храпом и легкой степенью СОАС в течение пяти-шести лет отметили значительное повышение индекса дыхательных расстройств, при этом индекс массы тела увеличился несущественно [34]. Косвенно о постепенном снижении тонуса мышц глотки в результате вибрационной травмы, связанной с постоянным храпом, может свидетельствовать увеличение распространенности СОАС в старшей возрастной группе.

Современное состояние проблемы

Храп – яркий маркер обструкции верхних дыхательных путей.

Пациентов с постоянным храпом на предмет СОАС обследуют (полисомнография, домашнее тестирование апноэ сна или скрининги), как правило, в тех случаях, когда храп сочетается с другими предрасполагающими факторами и клиническими проявлениями СОАС, такими как избыточная дневная сонливость, ожирение, артериальная гипертензия, ретрогнатия. Чаше храп расценивают как один из факторов риска, а не абсолютный признак СОАС, пример – опросники NoSAS [35].

В то же время приведенные нами данные свидетельствуют, что постоянный храп, особенно высокой интенсивности, служит высокоспецифичным признаком СОАС. Изолированный храп скорее исключение, и пациенты с постоянным интенсивным храпом, но без апноэ сна встречаются значительно реже. Интенсивный храп может способствовать снижению тонуса мышц глотки и прогрессированию обструкции, независимо от выраженности апноэ. Нельзя исключить и патологическое воздействие связанной с храпом вибрации на состояние крупных сосудов, находящихся в непосредственной близости от источника храпа.

Все это в сочетании с негативным влиянием храпа на окружающих обуславливает необходимость диагностики и коррекции этого состояния.

Выявление и коррекция СОАС у пациентов с храпом может быть эф-

фективным способом улучшения прогноза жизни, предупреждения сердечно-сосудистых катастроф и метаболических расстройств.

Степень тяжести СОАС, установленная при помощи методов домашнего тестирования апноэ сна, таких как респираторное и кардиореспираторное мониторирование (респираторная полиграфия), может быть значительно ниже истинной, что приведет к неверной тактике лечения.

Если респираторная полиграфия не обнаруживает у пациента с интенсивным храпом признаков тяжелого апноэ, целесообразно уточнить диагноз при помощи полисомнографии – наиболее точного метода диагностики нарушений дыхания во сне. Полисомнография также показана при существенной коморбидной сердечно-сосудистой и неврологической патологии, повышающей риск центральных нарушений дыхания во сне и затрудняющей их диагностику. Однако не все методы на сегодняшний день являются доступными и широко применяются в клинической практике.

Учитывая, что СОАС в клинике внутренних болезней занимает такое же место (по распространенности и значимости), как и эссенциальная артериальная гипертензия, методы сомнологической диагностики должны стать столь же доступными современному врачу, как тонометр, а лечение нарушений дыхания во сне – столь же активным, как гипотензивная терапия. *

Литература

1. Amara A.W., Maddox M.H. Epidemiology of sleep medicine // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. P. 627–637.
2. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. O'Connor G.T., Lind B.K., Lee E.T. et al. Variation in symptoms of sleep-disordered breathing with race and ethnicity: the Sleep Heart Health Study // Sleep. 2003. Vol. 26. № 1. P. 74–79.
4. Nagayoshi M., Tanigawa T., Yamagishi K. et al. Self-reported snoring frequency and incidence of cardiovascular disease: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) // J. Epidemiol. 2012. Vol. 22. № 4. P. 295–301.
5. Stoohs R., Gold A.R. Snoring and upper airway resistance syndromes // Principles and practice of sleep medicine / ed. by M. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017. P. 1088–1101.
6. Nakano H., Hirayama K., Sadamitsu Y. et al. Monitoring sound to quantify snoring and sleep apnea severity using a smartphone: proof of concept // J. Clin. Sleep Med. 2014. Vol. 10. № 1. P. 73–78.
7. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Ver. 2.3. American Academy of Sleep Medicine, 2015.
8. Arnardottir E.S., Isleifsson B., Agustsson J.S. et al. How to measure snoring? A comparison of the microphone, cannula and piezoelectric sensor // J. Sleep Res. 2016. Vol. 25. № 2. P. 158–168.
9. Pevernagie D., Aart R.M., De Meyer M. The acoustics of snoring // Sleep Med. Rev. 2010. Vol. 14. № 2. P. 131–144.
10. Rich J., Raviv A., Raviv N., Brietzke S.E. An epidemiologic study of snoring and all-cause mortality // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011. Vol. 145. № 2. P. 341–346.



11. Quan S.F., Howard B.V., Iber C. et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods // *Sleep*. 1997. Vol. 20. № 12. P. 1077–1085.
12. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. № 17. P. 1230–1235.
13. Durán J., Esnaola S., Rubio R., Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 163. № 3. Pt. 1. P. 685–689.
14. Tufik S., Santos-Silva R., Taddei J.A., Bittencourt L.R. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 5. P. 441–446.
15. Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study // *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol. 3. № 4. P. 310–318.
16. Maimon N., Hanly P.J. Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea? // *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. № 5. P. 475–478.
17. Duce B., Milosavljevic J., Hukins C. The 2012 AASM respiratory event criteria increase the incidence of hypopneas in an adult sleep center population // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 12. P. 1425–1431.
18. Escourrou P., Grote L., Penzel T. et al. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea // *J. Sleep Res.* 2015. Vol. 24. № 6. P. 730–738.
19. Ulfberg J., Carter N., Talbäck M., Edling C. Adverse health effects among women living with heavy snorers // *Health Care Women Int.* 2000. Vol. 21. № 2. P. 81–90.
20. Virkkula P., Bachour A., Hytönen M. et al. Patient- and bed partner-reported symptoms, smoking, and nasal resistance in sleep-disordered breathing // *Chest*. 2005. Vol. 128. № 4. P. 2176–2182.
21. Billmann S.J., Ware J.C. Marital satisfaction of wives of untreated sleep apneic men // *Sleep Med.* 2002. Vol. 3. № 1. P. 55–59.
22. Doherty L.S., Kiely J.L., Lawless G., McNicholas W.T. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Chest*. 2003. Vol. 124. № 6. P. 2209–2214.
23. Sardesai M.G., Tan A.K., Fitzpatrick M. Noise-induced hearing loss in snorers and their bed partners // *J. Otolaryngol.* 2003. Vol. 32. № 3. P. 141–145.
24. Ekin S., Turan M., Arisoy A. et al. Is there a relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and hearing loss? // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 3124–3128.
25. Hwang J.H., Chen J.C., Hsu C.J., Liu T.C. Association of obstructive sleep apnea and auditory dysfunctions in older subjects // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 144. № 1. P. 114–119.
26. Casale M., Vesperini E., Potena M. et al. Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for auditory pathway? // *Sleep Breath.* 2012. Vol. 16. № 2. P. 413–417.
27. Lee S.A., Amis T.C., Byth K. et al. Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis // *Sleep*. 2008. Vol. 31. № 9. P. 1207–1213.
28. Ramos-Sepulveda A., Wohlgemuth W., Gardener H. et al. Snoring and insomnia are not associated with subclinical atherosclerosis in the Northern Manhattan Study // *Int. J. Stroke*. 2010. Vol. 5. № 4. P. 264–268.
29. Li Y., Liu J., Wang W. et al. Association of self-reported snoring with carotid artery intima-media thickness and plaque // *J. Sleep Res.* 2012. Vol. 21. № 1. P. 87–93.
30. Kim J., Pack A.I., Riegel B.J. et al. Objective snoring time and carotid intima-media thickness in non-apneic female snorers // *J. Sleep Res.* 2017. Vol. 26. № 2. P. 147–150.
31. Larsson H., Carlsson-Nordlander B., Lindblad L.E. et al. Temperature thresholds in the oropharynx of patients with obstructive sleep apnea syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992. Vol. 146. № 5. Pt. 1. P. 1246–1249.
32. Kimoff R.J., Sforza E., Champagne V. et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol. 164. № 2. P. 250–255.
33. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2005. Vol. 147. № 2–3. P. 263–272.
34. Berger G., Berger R., Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnoea: the role of increasing weight and time // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33. № 2. P. 338–345.
35. Marti-Soler H., Hirotsu C., Marques-Vidal P. et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol. 4. № 9. P. 742–748.

СОМНОЛОГИЯ

Concerning the True Prevalence and Health Consequences of So-Called 'Uncomplicated' Snoring

A.Yu. Melnikov, S.O. Bormina

Otorhinolaryngology Clinical Research Center of the Federal Medico-Biological Agency, Moscow

Contact person: Aleksander Yuzefovich Melnikov, nosnore@yandex.ru

The current view of high prevalence of habitual snoring without obstructive sleep apnea syndrome (so called isolated or uncomplicated snoring) is not confirmed in actual epidemiological studies of snoring and sleep apnea. The review considers evidences of quite low real prevalence of isolated snoring. This implies that snoring is an independent pathologic factor. We assume that in patients with intensive habitual snoring it is necessary to perform polysomnography or respiratory polygraphy with following treatment of snoring or sleep apnea.

Key words: sleep, snoring, apnea, obstructive sleep apnea syndrome, polysomnography



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

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

Дифференциальная диагностика нарушений движений нижних конечностей во сне у взрослых

М.В. Тардов¹, Д.И. Бурчаков²

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

Некоторые болевые синдромы и нарушения движений нижних конечностей связаны со сном. Их дифференциальная диагностика должна опираться на Международную классификацию расстройств сна, а клиницисту следует быть особенно внимательным, дифференцируя «боль» и «неприятные ощущения». В настоящем обзоре представлены клинические особенности различных синдромов, критерии их диагностики и принципы дифференциации.

Ключевые слова: сон, крампи, синдром беспокойных ног, миоклония, синдром периодических движений конечностей

Нарушения движений и сон тесно связаны. Некоторые формы патологической двигательной активности во сне угасают. К ним относятся тремор, хорей, дистония и тики. Иные двигательные расстройства, напротив, активируются. В эту группу входят периодические движения конечностей, ритмическое расстройство движений, бруксизм и нарушение поведения в быстром сне. Жалобы на «боли в ногах» или «подергивания ног» в ночное время нередки на приеме невролога. В то же время больные могут обратиться с такими жалобами и к другим врачам. Поскольку некоторые из расстройств, о которых пойдет речь ниже, часто встречаются у беременных, акушерам-гинекологам следует быть настороже и более внимательно расспрашивать пациенток. Для точной диагностики этих рас-

стройств необходимо задать уточняющие вопросы, основываясь на Международной классификации расстройств сна (МКРС) третьего пересмотра (2014) [1].

В настоящей статье рассмотрены основные клинические характеристики часто встречающихся нарушений двигательной активности нижних конечностей во сне, как правило связанных с болями или парестезиями.

Крампи

Одно из наиболее распространенных состояний данной группы – сонзависимые икроножные крампи, регистрируемые в общей популяции с частотой до 60% [2]. С возрастом частота встречаемости синдрома повышается, он доминирует среди женщин. Крампи представляют собой внезапные непроизвольные болезненные сокращения мышц голени и стоп,

сохраняющиеся в течение ограниченного времени и разрешающиеся спонтанно. При этом сокращение мышцы может быть изометрическим или сопровождаться движением конечности. Спазм длится до десяти минут, после чего в течение нескольких часов может сохраняться резидуальная боль, что в совокупности существенно ухудшает качество сна [3]. Прервать приступ можно с помощью усиленного растяжения мышцы. Мышца при крампи гипертонусна: частота сокращения единичного волокна достигает 300 Гц по сравнению с 10–50 Гц при произвольном мышечном сокращении.

Согласно МКРС, выделяются следующие критерии диагностики крампи.

А. Возникновение неприятных ощущений в ногах, сопровождающихся уплотнением и напряжением мышц.

В. Мышечные сокращения чаще возникают в постели в состоянии бодрствования или во сне.

С. Боль и мышечное сокращение облегчаются усиленным растяжением соответствующей мышцы.

Причина крампи в большинстве случаев остается неизвестной, и состояние расценивается как идиопатическое. Однако идентифицированы следующие провоцирующие факторы: дегидратация, электролитный и минеральный дисбаланс, мышечное утомление и снижение периферического кро-



вотока. Икроножные крампи могут быть связаны со спинальным стенозом, периферической невропатией, длительным неподвижным положением ног, злоупотреблением алкоголем, циррозом печени, хроническим гемодиализом, венозной недостаточностью нижних конечностей, терапией онкозаболеваний и др. [4]. Спазмы мышц голени также могут быть обусловлены внутривенным введением препаратов железа, конъюгированных эстрогенов, холестерина-снижающих препаратов, ралоксифена, напроксена и терипаратида. Существенно реже крампи сопровождают прием других лекарств.

В третьем триместре от крампи страдает около 30% беременных. Считается, что причина заключается в дефиците магния, необходимого для нормального развития плаценты, сдерживания роста артериального давления и профилактики судорог. Сульфат магния по сей день широко применяется для лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии. Согласно данным систематического обзора P. Sebo и соавт. (2014), различные органические соли магния для перорального приема способны снижать частоту и интенсивность крампи. Этот эффект наблюдается только у беременных [5]. Акушеру-гинекологу следует внимательно расспрашивать пациенток о нарушениях сна и судорогах. На фоне дефицита магния, который провоцирует крампи икроножных мышц, порой возникают болезненные ощущения и в других мышцах, в том числе в малом тазу. Такие симптомы можно ошибочно истолковать как угрозу спонтанного аборта. Дифференциальная диагностика здесь возможна только постфактум, а потому врач, чтобы не допустить прерывания беременности, будет вынужден «перестраховаться» и госпитализировать женщину, что приводит к лишним материальным расходам и значительному стрессу для женщины. Диагностика основывается на данных опроса пациента.

Инструментальные и лабораторные тесты (анализы крови на кре-

атинфосфокиназу, альдолазу, электролиты, электронейромиография) используются для уточнения причин вторичного синдрома ночных крампи.

В популяции также встречается относительно редкий синдром крампи-фасцикуляций, характеризующийся болезненными спазмами мышц голени, фасцикуляциями, скованностью и парестезиями. Этот синдром относится к группе синдромов периферической невралгической гипервозбудимости и связан с нарушением функции вольтаж-зависимых калиевых каналов. Он может быть предвестником болезни мотонейрона [6] и в ряде случаев генетически обусловлен [7]. Поддается терапии карбамазепином.

Синдромы беспокойных ног и периодических движений конечностей

Другое частое нарушение движений во сне – синдром беспокойных ног (СБН), или болезнь Виллиса – Экбома, известная с 1865 г. В литературе встречаются данные о распространенности СБН в популяции с частотой от 3 до 29% [8–10]. Такой разброс объясняется различием критериев диагностики в разных эпидемиологических исследованиях [11]. СБН чаще поражает женщин, особенно беременных и находящихся в постменопаузе. По данным M. Sarberg и соавт. (2012), распространенность синдрома достигает 17% в первом триместре, 27,1% – во втором и 29,6% – в третьем [12]. Известны случаи начала заболевания в детском возрасте, тогда его нередко квалифицируют как «боли, связанные с ростом». Течение заболевания хроническое, но возможны спонтанные ремиссии на периоды длительностью до месяца. Основное последствие – тяжелое расстройство сна, вызванное неприятными ощущениями.

В 50% случаев СБН имеет ауто-сомно-доминантный тип наследования и связан с полиморфизмом нескольких генов. Из причинных генов наиболее часто встречается ген BTBD9 на хромосоме 6p [13]. Наследственный вариант

рассматривается как первичный СБН, для него характерно раннее начало – до 45 лет. После 45 лет, как правило, встречается вторичный СБН, который может быть ассоциирован с целым рядом нозологий, но клинически не отличается от первичного синдрома [14]. Среди причин вторичного СБН следует отметить приобретенный дефицит железа, хроническую почечную недостаточность, артериальную гипертензию, инфаркт миокарда, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, различные виды гиповитаминоза, люмбосакральную радикулопатию и спинальный стеноз, гипогликемию, гипотиреоз и ожирение, периферические невропатии, окклюзирующие заболевания периферических сосудов. Имеет значение избыточное употребление кофе и применение некоторых лекарственных препаратов: антидепрессантов, нейролептиков и антигистаминных средств.

Патофизиология СБН связана с низким уровнем интрацеребрального железа в базальных ганглиях, по-видимому обусловленным нарушением транспортировки ионов железа через гематоэнцефалический барьер [15]. Кроме того, имеют значение нарушения в дофаминовой системе: предположительно снижение активности D₂-рецепторов [16]. В пользу преимущественно центрального генеза этого синдрома говорят случаи фантомного СБН у пациентов, перенесших ампутацию. Эти больные хорошо отвечали на стандартную терапию [17, 18]. Прогрессирование СБН во время беременности объясняется, вероятно, дефицитом железа, который нарастает по мере того, как растущий плод требует все больше и больше питания. У женщин в постменопаузе СБН может протекать тяжелее на фоне системного дефицита эстрогенов, защищающих нигростриарные нейроны от токсических воздействий [19]. Описанные явления существенно нарушают структуру сна [20]. Диагностические критерии СБН по МКРС таковы.



Дифференциальная диагностика болевых и судорожных синдромов нижних конечностей у взрослых

Заболевание	Клиническая характеристика	Диагностика
Перебегающая хромота	Глубинные боли в мышцах ног, возникающие при нагрузке и регрессирующие в покое	История болезни Атеросклероз Лодыжечно-брахиальный индекс Контрастные исследования
Мышечные спазмы, связанные с нагрузкой	Болезненные спазмы в момент или сразу после нагрузки Уплотнение мышцы	Описание
Миозит, фибромиалгия	Глубинная ноющая боль, не связанная с нагрузкой Слабость, низкая переносимость нагрузки	История болезни Прием статинов Уровень креатинфосфокиназы Тесты на полимиозит и дерматомиозит
Периферическая невропатия	Неприятные ощущения в ногах Возможны мышечные спазмы без связи с нагрузкой и временем суток	История болезни Сахарный диабет, алкоголизм, дефицит витамина В ₁₂ , вирус иммунодефицита человека Электронейромиография Биопсия нерва
Венозный лимфостаз	Ноющие боли и чувство тяжести в ногах: хуже при опускании, легче при движении, в приподнятом положении	Отеки, варикозные узлы Ультразвуковое сканирование
Синдром периодических движений конечностей	Безболезненные движения ног во сне, не пробуждающие пациента Дневная утомляемость	Описание (членами семьи) Полисомнография
Расстройство с ритмичными движениями во сне	Стереотипные ритмичные движения – сокращения больших мышечных групп во сне или при засыпании	Описание Стресс Отсутствие эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме
Синдром беспокойных ног	Непреодолимая потребность движений ногами в ночное время. Не болезненное, но неприятное чувство	Описание Отсутствие мышечного напряжения Обмен железа, глюкозы крови, витамина В ₁₂
Синдром ночных крампи	Внезапные болезненные мышечные спазмы, пробуждающие пациента или мешающие уснуть	Описание Предрасполагающие факторы Дефицит магния
Проприоспинальные миоклонии засыпания	Непроизвольное вздрагивание в момент засыпания, может будить пациента	Описание (членами семьи)
Старты сна (миоклонии засыпания)	Короткие одновременные сокращения мышц всего тела или нескольких сегментов при засыпании	Интенсивные нагрузки Стресс Употребление стимуляторов, депривация сна
Избыточные фрагментарные миоклонии	Мелкие движения мышц углов рта, пальцев рук и ног Отсутствие видимой активности крупных мышечных групп	Обычно случайная находка при полисомнографии
Гипнагогический тремор стоп и чередующаяся активация мышц ног во сне	Активация большеберцовых мышц, ритмичные движения стоп и пальцев при засыпании	Часто случайная находка при полисомнографии Прием антидепрессантов
Синдром болезненных ног и двигающихся пальцев	Сегментарные боли в ногах и движения пальцев стоп: сгибание – разгибание, отведение – приведение	Травмы поясницы, нижних конечностей Радикулопатии Полиневропатии

А. Потребность двигать ногами, которая обычно связана с некомфортными и неприятными ощущениями в ногах:

- симптомы возникают или усиливаются в состоянии покоя, отдыха;
- симптомы частично или полностью купируются при движениях (ходьбе или вытягивании ног) как минимум на время движения;
- симптоматика развивается или усиливается вечером или ночью.

В. Симптомы не рассматриваются исключительно как первичные в случае наличия других медицинских проблем (крампи или позиционного дискомфорта).

С. Симптомы вызывают дистресс, нарушение сна или дневного функционирования человека.

Необходимо дифференцировать СБН с такими состояниями, как ночные крампи, позиционный дискомфорт, привычное покачивание ног, фибромиалгия, артрит, венозный стаз, отеки ног, болезненная периферическая полиневропатия [21]. Для подтверждения вторичных форм СБН проводится обследование, соответствующее предполагаемому заболеванию.

В последние годы в литературе обсуждается вопрос атипичной локализации СБН. Симптомы заболевания могут манифестировать в необычных местах (лицо, спина, живот) и распространяться в эти зоны после дебюта в ногах [22]. В частности, предложена новая нозологическая форма – синдром беспокойных гениталий, который включает в себя все неуточненные случаи дискомфорта в области гениталий: дизестезии вульвы, кожные болевые ощущения в области пениса и мошонки, а также устойчивое возбуждение гениталий. Этот синдром чаще встречается у женщин, отвечает на те же схемы лечения, что и СБН.

В 80% случаев СБН сочетается с периодическими движениями конечностей [23]. Как отдельный синдром эта форма двигательного расстройства описана около 50 лет назад. Обычно движения регистрируются членами семьи, а не самим пациентом.



Синдром периодических движений конечностей встречается в любом возрасте и диагностируется, согласно МКРС, в следующих случаях.

А. Регистрируемые при полисомнографии периодические движения конечностей, определяемые по критериям Американской академии медицины сна.

В. Не менее пяти движений в час у детей и 15 движений в час у взрослых.

С. Нарушения сна или дневного функционирования.

Д. Невозможность объяснения симптоматики иными медицинскими причинами.

Синдром периодических движений конечностями чаще встречается при синдроме обструктивного апноэ сна, нарколепсии, болезни Паркинсона. Распространенность увеличивается с возрастом и составляет 45–58% у лиц старше 60 лет [24]. Полисомнографические критерии диагностики включают не менее четырех движений ног подряд в течение сна длительностью от 0,5 до 5 с, сопровождающихся подъемом кривой электромиограммы не менее 25% от исходной и разделенных периодами от 5 до 90 с.

Другие синдромы

Расстройство с ритмичными движениями во сне заключается в возникновении стереотипных сокращений больших мышечных групп во время дремоты или сна с частотой 0,5–2,0 Гц. Обычно возникает во время медленного сна и может продолжаться до 15 минут. Варианты движений включают раскачивание головы или туловища из стороны в сторону, сгибание и разгибание ног. Состояние может быть квалифицировано как синдром в соответствии с МКРС при наличии следующих признаков.

А. Совершение пациентом повторяющихся стереотипных и ритмичных движений с вовлечением больших мышечных групп.

В. Возникновение этих движений во сне или в процессе засыпания.

С. Развитие нарушений сна или дневного бодрствования, а также

травматизация, связанная с движениями.

Д. Невозможность объяснения движений другими двигательными расстройствами или эпилепсией.

Ритмичные движения во сне встречаются в раннем возрасте (в полтора года – 33%, в пять лет – 5%) и крайне редко во взрослом состоянии.

Более редкая патология, сходная по клиническим проявлениям с ритмичными движениями во сне, – проприоспинальные миоклонии засыпания, представляющие собой миоклонические вздрагивания. Характерно вовлечение аксиальной мускулатуры и последующее распространение в ростральном или каудальном направлении. Дебютирует синдром у взрослых и далее протекает хронически. Проприоспинальные миоклонии засыпания возникают чаще при переходе от бодрствования ко сну и реже при пробуждении, прерываются при умственном напряжении или после пробуждения и не отмечаются во сне.

Критерии диагностики по МКРС.

А. Жалобы пациента на вздрагивания мышц туловища, живота, шеи.

В. Возникновение эпизодов в состоянии расслабленного бодрствования или дремоты.

С. Прекращение эпизода при умственном напряжении или после засыпания.

Д. Мышечные спазмы нарушают засыпание.

Е. Состояние не объясняется иными медицинскими причинами или приемом лекарств.

От эпилептических миоклоний проприоспинальные миоклонии засыпания отличаются прекращением мышечных подергиваний при пробуждении или умственной деятельности и отсутствием электроэнцефалографических коррелятов. Дифференциальный диагноз также проводится со стартами сна (миоклониями засыпания), избыточными фрагментарными миоклониями, гипнагогическим тремором стоп и синдромом «болезненные ноги – движущиеся пальцы» (таблица).

Заключение

Трудности диагностики двигательных и сенсорных синдромов нижних конечностей во взрослой популяции связаны с несколькими причинами.

Первая – нечеткость описания пациентом собственной проблемы [25]. Порой термином «боль» страдающий человек характеризует самые разные ощущения и даже двигательные феномены. Вот почему от врача требуется скрупулезный опрос, чтобы конкретизировать жалобы пациента.

Вторая сложность связана с тем, что одна и та же клиническая картина может соответствовать как первичному заболеванию, так и вторичному патологическому процессу, который должен быть подтвержден соответствующими тестами.

Третий фактор, вносящий путаницу в диагностический процесс, – обилие стертых и сочетанных форм нарушений движений во сне. Стертые формы одного заболевания могут мимикрировать под другую нозологию, а при сочетании нескольких расстройств у одного больного только тщательная детализация ощущений позволяет очертить все компоненты страдания.

Правильная оценка патологических движений, связанных со сном, очень важна, поскольку в большинстве случаев на сегодняшний день доступны фармакологические стратегии, позволяющие купировать или хотя бы облегчить расстройство. Задержка адекватной диагностики, напротив, приводит не только к ухудшению характеристик сна, но и к нарушению дневного функционирования, что неизбежно отрицательно сказывается на качестве жизни. В настоящее время в России развивается сомнологическое консультирование, что позволяет направить больного с определенными жалобами к специалисту по расстройствам сна, а ключом к правильной диагностике и назначению индивидуально подобранного лечения служит МКРС с соответствующими критериями. *



Литература

1. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016.
2. Monderer R.S., Wu W.P., Thorpy M.J. Nocturnal leg cramps // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010. Vol. 10. № 1. P. 53–59.
3. Hallegraeff J., de Greef M., Krijnen W. et al. Criteria in diagnosing nocturnal leg cramps: a systematic review // *BMC Fam. Pract.* 2017. Vol. 18. № 1. ID 29.
4. Allen R.E., Kirby K.A. Nocturnal leg cramps // *Am. Fam. Physician.* 2012. Vol. 86. № 4. P. 350–355.
5. Sebo P., Cerutti B., Haller D.M. Effect of magnesium therapy on nocturnal leg cramps: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis using simulations // *Fam. Pract.* 2014. Vol. 31. № 1. P. 7–19.
6. Lagueny A. Cramp-fasciculation syndrome // *Rev. Neurol. (Paris).* 2005. Vol. 161. № 12. Pt. 1. P. 1260–1266.
7. Nirenberg M.J., Chaouni R., Biller T.M. et al. A novel TRPA1 variant is associated with carbamazepine-responsive cramp-fasciculation syndrome // *Clin. Genet.* 2017. [Epub. ahead of print].
8. Allen R.P., Stillman P., Myers A.J. Physician-diagnosed restless legs syndrome in a large sample of primary medical care patients in Western Europe: prevalence and characteristics // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 1. P. 31–37.
9. Innes K.E., Selfe T.K., Agarwal P. Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review // *Sleep Med.* 2011. Vol. 12. № 7. P. 623–634.
10. Innes K.E., Flack K.L., Selfe T.K. et al. Restless legs syndrome in an appalachian primary care population: prevalence, demographic and lifestyle correlates, and burden // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9. P. 1065–1075.
11. Ohayon M.M., Bagai K., Roberts L.W. et al. Refining duration and frequency thresholds of restless legs syndrome diagnosis criteria // *Neurology.* 2016. Vol. 87. № 24. P. 2546–2553.
12. Sarberg M., Josefsson A., Wiréhn A.B. et al. Restless legs syndrome during and after pregnancy and its relation to snoring // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012. Vol. 91. P. 850–855.
13. Trenkwalder C., Hogl B., Winkelmann J. Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome // *J. Neurol.* 2009. Vol. 256. № 4. P. 539–553.
14. Yeh P., Ondo W.G., Picchiotti D.L. et al. Depth and distribution of symptoms in restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease // *J. Clin. Sleep Med.* 2016. Vol. 12. P. 1669–1680.
15. Connor J.R., Ponnuru P., Wang X.S. et al. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome // *Brain.* 2011. Vol. 134. Pt. 4. P. 959–968.
16. Connor J.R., Wang X.S., Allen R.P. et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome // *Brain.* 2009. Vol. 132. Pt. 9. P. 2403–2412.
17. Vetrugno R., Alessandria M., D'Angelo R. et al. «Phantom» restless legs syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010. Vol. 81. № 1. P. 122–123.
18. Giunmarra M.J., Bradshaw J.L. The phantom of the night: restless legs syndrome in amputees // *Med. Hypotheses.* 2010. Vol. 74. № 6. P. 968–972.
19. Callier S., Morissette M., Grbois M. et al. Stereospecific prevention by 17beta-estradiol of MPTP-induced dopamine depletion in mice // *Synapse.* 2000. Vol. 37. № 4. P. 245–251.
20. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В. и др. Особенности паттерна сна при беременности // *Вестник РАМН.* 2014. Т. 69. № 1-2. С. 93–97.
21. Rana A.Q., Khan F., Mosabbir A., Ondo W. Differentiating nocturnal leg cramps and restless legs syndrome // *Expert Rev. Neurother.* 2014. Vol. 14. № 7. P. 813–818.
22. Turrini A., Raggi A., Calandra-Buonaura G. et al. Not only limbs in atypical restless legs syndrome // *Sleep Med. Rev.* 2017. [Epub. ahead of print].
23. Montplaisir J., Boucher S., Poirier G. et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria // *Mov. Disord.* 1997. Vol. 12. № 1. P. 61–65.
24. Ancoli-Israel S., Kripke D.F., Klauber M.R. et al. Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly // *Sleep.* 1991. Vol. 14. № 6. P. 496–500.
25. Silber M.H. Sleep-related movement disorders // *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2013. Vol. 19. № 1 (Sleep Disorders). P. 170–184.

Differential Diagnosis of Sleep Related Limb Movement Disturbances in Adults

M.V. Tardov¹, D.I. Burchakov²

¹ L.I. Sverzhovsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow

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

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

Some pain and movement disorders are associated with sleep. The diagnostic process should be based on International Classification of Sleep Disorders. Clinician has to be vigilant in differentiation of 'pain' and 'unpleasant sensations'. The review provides the diagnostic criteria for various syndromes, presenting its brief portrait and clinical features.

Key words: sleep, cramps, restless legs syndrome, myoclonus, periodic limb movements syndrome

МОСКВА,
ЦЕНТР
МЕЖДУНАРОДНОЙ
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская
набережная,
д. 12



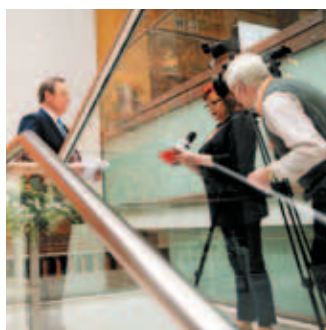
XXV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

9–12 апреля 2018 года



РЕГИСТРАЦИЯ
И ЗАЯВКИ
УЧАСТНИКОВ
НА САЙТЕ
chelovekilekarstvo.ru

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения конгресса – в холле первого этажа конгресс-центра
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ
ПРАКТИКУЮЩИХ
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 1 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru

II СЪЕЗД
МОЛОДЫХ
ТЕРАПЕВТОВ

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии



Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, офис 202, тел./факс +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru



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

Применение препарата Соннован для лечения расстройств сна

П.В. Пчелина

Адрес для переписки: Полина Валерьевна Пчелина, polbox@mail.ru

Инсомния и расстройства суточного цикла «сон – бодрствование» широко распространены у лиц молодого и среднего возраста и могут сочетаться.

Большое значение для здорового сна имеет секреция мелатонина, который обладает снотворным, антиоксидантным и другими эффектами.

Применение препаратов мелатонина безопасно и обосновано как при инсомнии, так и при расстройствах циркадианного ритма.

Ключевые слова: инсомния, расстройства циркадианного ритма, нарушение цикла «сон – бодрствование», мелатонин

Актуальность расстройств инсомнического спектра и расстройств суточного цикла «сон – бодрствование» связана с их высокой распространенностью. В общей популяции хронической инсомнией страдают 6% взрослых людей, синдром задержки фазы сна особенно часто встречается среди молодежи – 7–16%. Оба заболевания значительно снижают качество жизни, влияют на самочувствие и работоспособность пациентов после «плохой ночи». Кроме того, хроническая недостаточность ночного сна, характерная для пациентов с инсомнией, ассоциируется с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями, тревожно-депрессивными расстройствами.

Расстройства суточного ритма цикла «сон – бодрствование» клинически похожи на инсомнию: пациенты могут предъявлять жалобы на трудности засыпания, частые ночные пробуждения, раннее утреннее пробуждение. Вместе с тем такими же симптомами проявляются работа по сменному графику и быстрая смена часовых поясов.

«Внутренние часы» организма находятся в супрахиазмных ядрах гипоталамуса. Эти структуры получают сигнал об изменении уровня освещенности по зрительному нерву, после чего сигнал передается по симпатическим путям в эпифиз – главный источник мозгового мелатонина. Мелатонин выполняет

множество функций, наиболее известна его роль стабилизатора внутренних часов, гуморальным путем передающего сигнал об изменении уровня освещенности.

Один из наиболее эффективных и безопасных методов лечения инсомнии – воздействие на циркадианную систему путем изменения содержания мелатонина в крови в вечернее время. Наилучшую секрецию собственного мелатонина можно обеспечить, уменьшая уровень освещенности за два часа до и создавая полное затемнение после укладывания в постель. Прием в вечернее время дополнительно экзогенного мелатонина сопровождается сокращением времени засыпания и увеличением времени ночного сна, что особенно значимо для людей старших возрастных групп, у которых собственная секреция этого гормона снижена. Эффективность препаратов мелатонина при инсомнии подтверждена как в зарубежных, так и в отечественных исследованиях [1, 2]. Показано, что длительное применение не сопровождается снижением эффективности или развитием серьезных нежелательных явлений [3].

СОННОВАН®



регулятор сна и бодрствования

Легко уснуть.

Легко проснуться!



Реклама

www.sonnovan.ru

 **КАНОНФАРМА**
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru

РУ: ЛП-003425 Товарный знак №242687



Препарат Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн») – полный аналог естественного мелатонина, идентичный по химической структуре и фармакологическому профилю другим содержащим мелатонин препаратам. Относится к адаптогенным средствам, регулирует цикл «сон – бодрствование», нормализует ночной сон, улучшает интеллектуально-мнестические функции, положительно влияет на эмоционально-личностную сферу, регулирует нейроэндокринные функции, адаптирует организм к изменениям погодных условий при метеочувствительности. Применяется в дозировке 3 мг (одна таблетка) за 30–40 минут до укладывания в течение месяца при инсомнии и хронических расстройствах цикла «сон – бодрствование» или в течение трех дней при расстройстве цикла в результате смены часовых поясов [4].

Препараты мелатонина, в частности Соннован, также активно используются для лечения большинства расстройств цикла «сон – бодрствование». Например, при синдроме задержки фазы сна Соннован следует принимать по одной таблетке с 19:00 до 21:00 в течение месяца [5]. Лечение должно сопровождаться соблюдением правил гигиены сна (постоянное время укладывания и подъема в будни и выходные, соблюдение режима физической и социальной активности), а также повторными консультациями врача. Это позволяет синхронизировать цикл «сон – бодрствование» с социально приемлемым временем, дает человеку возможность активно учиться (работать), несмотря на особенности деятельности внутреннего времязадавателя. Соннован демонстрирует положительный эффект при расстройствах сна, вызванных смен-

ной работой или сменой часовых поясов, при нерегулярном цикле сна – бодрствования в пожилом возрасте.

В настоящее время активно обсуждаются и другие функции мелатонина в организме человека. Это вещество – естественный антиоксидант, активность которого выше, чем у токоферола (витамина Е). Добавление Соннована к стандартной терапии, назначаемой при боли в спине, обуславливает более выраженный анальгетический эффект [6]. Кроме этого, известно иммуномодулирующее, антиагрегантное действие мелатонина, а также его положительное влияние на углеводный и липидный обмен [7].

Отечественный препарат мелатонина Соннован – яркий пример эффективного и безопасного лекарственного средства, применяемого при различных расстройствах сна. *

Литература

1. 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.
2. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 9. С. 26–31.
3. Andersen L.P., Gögenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. The Safety of melatonin in humans // Clin. Drug Investig. 2016. Vol. 36. № 3. P. 169–175.
4. Соннован // www.canonpharma.ru/ru/drugs/neurology/sonnovan.
5. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleepwake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11. № 10. P. 1199–1236.
6. Курганова Ю.М. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017.
7. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Дефицит мелатонина, ожирение и инсулинорезистентность: очевидные и неочевидные взаимосвязи // Вопросы диетологии. 2017. Т. 7. № 2. С. 23–32.

Sonnovan for the Treatment of Sleep Disorders

P.V. Pchelina

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

Contact person: Polina Valeryevna Pchelina, polbox@mail.ru

Insomnia and disorders of circadian sleep-wake rhythm are highly prevalent among young and middle-aged people. They may occur separately or in combination. Melatonin secretion is essential for healthy sleep since it has hypnotic antioxidant and other effects. Melatonin drugs administration is appropriate and safe both for insomnia and circadian rhythm disorders.

Key words: insomnia, circadian rhythm disorders, sleep-wake disorders, melatonin



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

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

Секция сомнологии Физиологического общества им. И.П. Павлова РАН

приглашают принять участие в

ХI ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОМНОЛОГИИ»

15–16 ноября 2018 года

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

СОСТАВ ОРГАНИЗАЦИОННОГО КОМИТЕТА

Председатели: проф. В.Л. Голубев,

доц. М.Г. Полуэктов

Секретарь: к.м.н. К.Н. Стрыгин

Члены: проф. Р.В. Бузунов, проф. Е.В. Вербицкий,

д.б.н. В.Б. Дорохов, проф. А.В. Голенков,

д.б.н. В.М. Ковальзон, проф. Е.А. Корабельникова,

проф. О.В. Курушина, проф. О.С. Левин,

д.м.н. И.М. Мадаева, д.м.н. В.А. Михайлов,

проф. В.А. Парфенов, д.б.н. Ю.Ф. Пастухов,

д.б.н. И.Н. Пигарев, д.м.н. Ю.В. Свиряев,

проф. В.М. Свистушкин, д.м.н. О.В. Тихомирова,

проф. А.Н. Шеповальников, проф. Э.З. Якупов

ТЕМЫ СИМПОЗИУМОВ

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

Материалы конференции будут опубликованы в печатном издании.

Окончание приема тезисов 30 сентября 2018 года.

Участие в конференции **БЕСПЛАТНОЕ**.

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

По вопросам участия в конференции и специализированной выставке обращаться в конгресс-центр ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России:

+7 (495) 609-14-00, доб. 3288, pimenova.congress@mail.ru, Пименова Елена.

По вопросам формирования научной программы конференции:

+7 (499) 248-69-68, strygin67@mail.ru, Стрыгин Кирилл Николаевич.



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

Расстройства суточного ритма сна – бодрствования

И.В. Пудиков

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

Описываются клиническая типология и проявления нарушений суточного ритма сна – бодрствования. Рассматриваются хронобиологические аспекты этиологии и патогенеза этих расстройств. Кратко излагаются методы диагностики и терапии с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: циркадианные ритмы, сон, сомнология, нарушения суточного ритма сна – бодрствования, мелатонин, фототерапия

Введение

Расширение диагностических возможностей, связанное с внедрением новых медицинских технологий в повседневную клиническую практику, приводит к необходимости уточнения и дифференциации ранее имевшихся квалификационно-диагностических рубрик, а также выделения новых, ранее отсутствовавших категорий. Одной из сфер специализированной помощи, активно развивающейся в последнее десятилетие, является сомнология – медицинская дисциплина, изучающая расстройства сна. Прогресс в этой области медицинского знания привел к появлению соответствующих разделов в современных диагностических системах (Международной классифика-

ции болезней 10-го пересмотра, Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам IV). Однако клиническая практика представляет обширный материал, требующий дальнейшего совершенствования систематики.

Физиологическая потребность во сне, а точнее ритм «сон – бодрствование», имеет циклическую структуру и суточную организацию, а цикл сна и бодрствования (цикл сна) – одна из наиболее стабильных биологических характеристик. Известно, что большинство людей имеют устойчивые предпочтения в режиме сна и бодрствования («сова», «жаворонок»), которые определяются паттерном хронофизиологических процессов (биологических ритмов). Помимо

физиологических особенностей организации биоритма сна широко распространены клинически наблюдаемые и инструментально верифицируемые патологические и условно патологические вариации цикла сна. В то же время вопросы патологии ритма сна остаются мало изученными, в отечественной медицинской литературе им посвящены единичные работы [1].

Этиология и патогенез

Инициация и поддержание сна (фаза сна в суточном цикле «сон – бодрствование») подчиняется определенным закономерностям. Вероятность заснуть выше в определенное время суток – интервалы, благоприятствующие сну, предваряются эпизодом повышенной активности (рисунок). В процессе жизни формируется относительно устойчивый паттерн сна – бодрствования, который тем не менее может нарушиться под воздействием внутренних или внешних причин. У лиц с нормальным суточным ритмом эпизод повышенной активности приходится на время между 18:00 и 21:00, сон обычно длится с 23:00–24:00 до 06:00–07:00, а максимальное давление



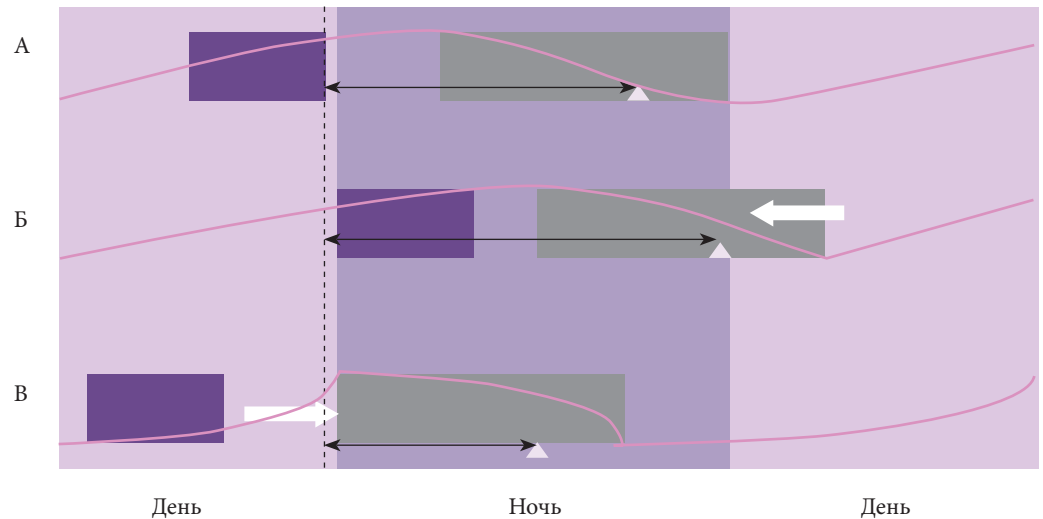
сна (вероятность стабильного сна) связано с минимальной базальной температурой тела (T_{\min}) [2]. Ритм базальной температуры тела в наибольшей степени соответствует интегральному биологическому ритму, обеспечивая «среду» протекания физиологических реакций [3, 4]. Инициация сна – сложный и гетерогенный физиологический процесс, в котором совмещены гомеостатические и циркадианные механизмы. Пробуждение обычно происходит вскоре после того, как температура тела начинает расти.

Определенную функцию в циркадианной настройке физиологических реакций выполняет также гормон эпифиза мелатонин, роль которого большинство зарубежных исследователей, похоже, преувеличивают. Однако считается, что регулярные изменения концентрации мелатонина в течение суток дают возможность точнее рассчитывать циркадианную фазу интегрального биологического ритма. У здоровых людей концентрация мелатонина в крови днем пренебрежительно мала и начинает расти вечером. Увеличение секреции мелатонина, как правило, происходит в одно и то же время (за один-два часа до обычного для конкретного человека сна) и поэтому используется в биоритмологии в качестве циркадианного маркера – времени начала секреции мелатонина.

Циркадианные маркеры (время T_{\min} , начало секреции мелатонина, их фазовое отношение) хорошо коррелируют с поведенческими проявлениями сна в норме и патологии, могут быть легко зафиксированы [2]. Особое значение для всех видов нарушений ритма сна имеет соотношение времени T_{\min} и времени начала секреции мелатонина, по которому определяется обобщенное понятие циркадианной фазы.

Для определения циркадианной фазы, помимо измерения температуры и концентрации мелатонина, применяется полисомнография – современный метод нейрофизиологической диагностики, позво-

- Фаза сна
- Эпизод повышенной активности
- ▲ Минимальное значение базальной температуры тела за сутки
- Гомеостатическое изменение давления сна
- Примерное время начала секреции мелатонина
- ◀ Фазовый угол между моментом начала секреции мелатонина и моментом минимальной базальной температуры тела
- ◻ Примерное время и направление светолечения



Соотношение биоритмологических событий и времени суток при нормальном ритме сна – бодрствования (А), синдроме задержки сна (Б), синдроме преждевременного сна (В)

ляющий надежно регистрировать во сне изменения мышечного тонуса, «глубину» сна, появление быстрых движений глаз и на этой основе определять в реальном времени начало и продолжительность различных фаз и стадий сна [5]. Время, продолжительность полисомнографических событий и их фазовые отношения также могут рассматриваться в качестве циркадианных маркеров [3, 4]. Используется и актиграфия – регистрация двигательной активности субъекта с помощью надежного на запястье компактного устройства [5].

В терапии пациентов с нарушением ритма сна широко применяются светолечение (фототерапия) [6], мелатонин [5, 7], его агонисты [8], планирование режима сна [7, 9], снотворные и стимулирующие бодрствование препараты [9], регуляция режима освещения [7, 9]. За рубежом диагностика и терапия нарушений ритма сна идут по пути выработки стандартов на основе принципов доказательной медицины. Американская академия

медицины сна определила уровни рекомендаций по диагностике и лечению нарушений ритма сна на основе Оксфордской системы доказательной медицины (табл. 1) [7]. В зависимости от степени достоверности выделяется три уровня рекомендаций: «стандарт» (основной метод в диагностике или терапии, его эффективность подтверждена средствами доказательной медицины), «рекомендовано» (не основной метод в диагностике или терапии, но может принести определенную пользу), «дополнительно» (эффективность метода не подтверждена).

В дальнейшем для выработки рекомендаций по лечению нарушений ритма сна Американская академия медицины сна создала группу экспертов. Они проанализировали 2063 источника по теме терапии нарушений ритма сна и, руководствуясь формализованной системой «Разработка, оценка и экспертиза степеней обоснованности клинических рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development, and



Evaluation) [10], выработали рекомендации по терапии нарушений ритма сна (табл. 2) [8].

Основные типы нарушений ритма сна

Знание типологии нарушений ритма сна и условий, определяющих их развитие, способствует не только правильной и своевременной диагностике инсомнии

в широком смысле этого слова, но и ее профилактике, а в некоторых случаях и предотвращению аварий и сбоев в работе человека-оператора.

Клиническая типология нарушений ритма сна включает:

- ✓ синдром задержки сна (СЗС) [11, 12];
- ✓ синдром преждевременного сна (СПС) [12];

✓ синдром не 24-часового периода сна – бодрствования (не24ПСБ) [12];

✓ синдром нерегулярного периода сна – бодрствования (НПСБ) [12];

✓ изменения режима сна в связи с ночными дежурствами (РСНД) [13];

✓ изменения режима сна в связи с быстрой сменой часовых поясов (РССЧП) [14].

Таблица 1. Уровни доказательности рекомендаций Американской академии медицины сна по лечению нарушений ритма сна (2006)¹

Инструменты оценки	РСНД	РССЧП	СПС	СЗС	не24ПСБ	НПСБ
<i>Диагностика</i>						
Полисомнография	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)
Вопросник циркадианного типа сна	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)
Маркеры фазы	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Недостаточно доказательств для рекомендаций (дополнительно)
Актиграфия, диагностика	Показано (дополнительно)	В некоторых случаях для ДД (стандарт)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)
Актиграфия, оценка терапии	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)
Дневник сна	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)	Показано (рекомендовано)
<i>Терапия</i>						
Планирование режима сна	Показано (стандарт)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно/рекомендовано) ²
Режим освещения	Показано (рекомендовано)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Показано (рекомендовано)	Показано (дополнительно)	Показано (дополнительно)
Мелатонин	Показано (рекомендовано)	Показано (стандарт)	Показано (дополнительно)	Показано (рекомендовано)	Показано (дополнительно/рекомендовано) ¹	Показано (дополнительно) ³
Гипнотики	Показано (рекомендовано)	Показано (дополнительно)	Доказательства отсутствуют	Не показано (дополнительно)	Доказательства отсутствуют	Доказательства отсутствуют
Стимуляторы	Показаны кофеинсодержащие (дополнительно)	Показано (дополнительно)	Доказательства отсутствуют	Доказательства отсутствуют	Доказательства отсутствуют	Доказательства отсутствуют

¹ Показано (дополнительно) для зрячих людей. Показано (рекомендовано) для слепых людей.

² Показано (дополнительно) для лиц с умеренной и тяжелой умственной отсталостью. Показано (рекомендовано) для пациентов пожилого возраста с психическими расстройствами.

³ Прием мелатонина в определенное время может быть эффективен у лиц с умеренной и тяжелой умственной отсталостью, но в настоящее время не рекомендуется для пациентов пожилого возраста в психиатрических учреждениях и домах престарелых (дополнительно).

Примечание. ДД – дифференциальная диагностика.



Таблица 2. Рекомендации Американской академии медицины сна по лечению нарушений ритма сна (2015)

Метод терапии	СПС	СЗС	не24ПСБ	НПСБ
Планирование режима сна	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
Светолечение	Слабо за (взрослые)	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Слабо за (пожилые люди с деменцией)
Прием снотворных препаратов	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Сильно против (пожилые люди с деменцией)
Прием мелатонина или его агонистов	Нет рекомендаций	Слабо за (взрослые с депрессией и без нее) Слабо за (дети/подростки без сопутствующих заболеваний) Слабо за (дети/подростки с психическими расстройствами)	Слабо за (для слепых людей) Нет рекомендаций (для зрячих людей)	Слабо против (пожилые люди с деменцией) Слабо за (дети/подростки с неврологическими расстройствами)
Прием стимуляторов	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций
Комбинированная терапия	Нет рекомендаций	Нет рекомендаций (взрослые) Слабо за (светолечение + поведенческие вмешательства для детей/подростков)	Нет рекомендаций	Слабо против (светолечение + мелатонин у пожилых пациентов с деменцией)

Нарушения ритма сна также важно различать по генезу (этиологии). Выделяют эндогенные и экзогенные нарушения ритма сна. К первым относятся СЗС, СПС, не24ПСБ, НПСБ [12], ко вторым – РСНД и РСЧП [14].

Экзогенные нарушения ритма сна первоначально носят физиологический, адаптивный характер, формируются под воздействием средовых, экологически неблагоприятных факторов, далеко не сразу приобретая патологическое значение. Эндогенные нарушения ритма сна, как правило, возникают без видимых причин (СПС, СЗС) или вторичны по отношению к органической патологии (не24ПСБ, НПСБ), имеют хроническое течение. В настоящей статье рассматриваются эндогенные нарушения циркадианного ритма сна как имеющие наибольшее клиническое значение.

Синдром задержки фазы сна

СЗС описан С.А. Czeisler и соавт. и Е.Д. Weitzman и соавт. – учеными из медицинской школы

А. Энштейна (Нью-Йорк) в 1981 г. [11, 15]. Расстройство характеризуется значительно более поздним временем начала сна по сравнению с социальными условиями и длительной задержкой сна при попытке заснуть в обычное время сна. Задержка сна обычно достигает двух – четырех часов и носит устойчивый характер. Из 450 пациентов с проблемами сна, которых наблюдали С.А. Czeisler и соавт. и Е.Д. Weitzman и соавт., у 30 (6,7%) отмечалась задержка сна, которая вызывала дискомфорт при необходимости раннего утреннего пробуждения [15].

Распространенность СЗС, согласно разным источникам, варьируется от 0,17 [16] до 0,34–1,53% [17]. СЗС, как правило, отмечается в подростковом возрасте (14–18 лет) – от 3,3 до 8,4% [18]. Частота СЗС значительно уменьшается среди людей старше 20 лет [23]. Большинство исследователей связывают это явление с периодом полового созревания [18]. Однако нельзя полностью исключить и социальные факторы.

Регулярная задержка фазы сна в течение продолжительного времени может вызвать постоянные проблемы со здоровьем и социальные нарушения, что существенно ухудшает качество жизни [19]. Нарушения ритма сна существенным образом влияют на здоровье человека [20]. Пациенты с СЗС могут испытывать социальные трудности и дневную сонливость. Они меньше занимаются спортом [21], чаще употребляют табак, алкоголь и кофеин, а также снотворные препараты. Подростки с СЗС хуже учатся, чаще прогуливают занятия, а взрослые люди – теряют работу [18]. Имеются данные о коморбидности СЗС и сезонного аффективного расстройства [22].

В патогенезе СЗС предполагают участие механизмов циркадианной регуляции, включающей активность внутреннего пейсмейкера (водителя ритма), расположенного в супрахиазмальных ядрах гипоталамуса и шишковидной железы (эпифиза) [24].



Способность ко сну определяется множеством физиологических процессов, часть из которых регулируется гомеостатическим (процесс S), а часть – циркадианными механизмами (процесс C) [25]. Чувство сонливости, как и чувство голода (пример гомеостатической регуляции), – функция времени, проведенного без сна или во сне [24]. Давление сна увеличивается в бодрствовании и уменьшается во время сна [25].

Задержка сна может быть вызвана замедленной аккумуляцией (накоплением) гомеостатического давления в бодрствующем состоянии, что нашло подтверждение в экспериментах с искусственным режимом сна – бодрствования. При депривации сна пациенты с СЗС не так эффективно используют возможность дневного сна, чем лица из группы контроля [26]. М. Uchiyama и соавт. обнаружили, что у пациентов с СЗС начало сна оказывается более поздним, но и его длительность больше, то есть речь идет не только о замедленной аккумуляции (накоплении) сна, но и о более медленном рассеивании (диссипации) сна [26]. Расширение интервалов бодрствования и сна закономерно вызывает увеличение всего периода сна – бодрствования (> 24 часов) и ежедневное нарастание рассогласования с социальным ритмом отдыха – активности [24]. Об этом свидетельствуют и данные полисомнографических исследований. У людей, страдающих СЗС, отмечается снижение эффективности сна и продолжительности дельта-сна, увеличение общего времени сна и продолжительности первой стадии сна [27]. S. Ozaki и соавт. выявили при СЗС увеличение интервала между временем T_{\min} и временем пробуждения [28].

Собственно циркадианная регуляция сна основывается на чувствительности центрального пейсмейкера к свету и потому связана с продолжительностью светового дня, а также спектром и интенсивностью искусственного ос-

вещения [1]. У людей с хорошим сном физиологическое превышение 24-часового периода сна – бодрствования при относительно позднем засыпании (обычно через несколько часов после заката и наступления темноты) компенсируется пробуждением с рассветом, что останавливает дальнейшую задержку фазы сна. У пациентов с СЗС повышена восприимчивость центрального пейсмейкера к вечернему свету [29]. Японские исследователи определили, что у пациентов с СЗС свет в большей степени подавляет выработку ночного мелатонина [29]. Повышенная чувствительность к вечернему свету тоже может вносить вклад в задержку фазы сна (см. рисунок).

Для терапии пациентов с СЗС используются мелатонин, светолечение, планирование режима сна, снотворные и стимулирующие препараты [8]. Доказана терапевтическая эффективность препаратов мелатонина [8, 30] и комбинации мелатонина и светолечения [5].

Группа ученых Северо-Западного университета (США) в исследовании с доказательным дизайном определила, что для терапевтического эффекта важно время приема мелатонина относительно момента начала секреции мелатонина [31]. Группа ученых из университета Торонто в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании при назначении 5 мг мелатонина с 19:00 до 21:00 в течение месяца получила существенное смещение фазы сна на раннее время [32]. Другая группа канадских ученых на основе метаанализа результатов рандомизированных плацебоконтролируемых исследований выявила, что у пациентов с СЗС при приеме мелатонина сон наступал раньше в среднем на 38,8 минуты [33]. Выполненный позднее метаанализ результатов плацебоконтролируемых исследований, охвативший 1683 пациента с СЗС, также показал более раннее, хотя и не столь значительное (7,06 минуты)

наступление сна у лиц, принимающих мелатонин [34].

Синдром преждевременного сна

СПС характеризуется стабильным паттерном сна, который развивается на несколько часов раньше желаемого (принятого в обществе) времени. Не существует четкого определения того, насколько преждевременно должен развиваться сон, чтобы состояние было квалифицировано как патологическое. Диагноз во многом зависит от степени субъективного дискомфорта, который испытывает человек с СПС [12]. Считается, что СПС встречается гораздо реже, чем СЗС, но поскольку раннее пробуждение приводит к меньшим социальным проблемам, чем позднее (обычно людей не наказывают за то, что они слишком рано приходят на работу), то распространенность СПС может быть оценена неверно.

Имеются отдельные указания на то, что преждевременный сон развивается при старении [35]. Так, сопоставление дневников сна и результатов полисомнографии 110 здоровых взрослых людей в возрасте 20–59 лет показало, что с возрастом увеличилось количество людей «утреннего» типа (для которого характерно раннее пробуждение). По данным К. Ando и соавт., скрининговый опрос подтвердил, что в возрастной группе 40–64 лет жалобы на раннее пробуждение встречаются более чем в два раза чаще (7,4% респондентов) жалоб на позднее пробуждение [36]. Однако возрастной фактор не исчерпывает всего многообразия этиологии СПС. Описан семейный синдром преждевременной фазы сна, при котором определяется короткий период цикла сна – бодрствования [37]. Вероятно, патогенез первичного СПС связан с реализацией генетической предрасположенности. Определенную роль в развитии СПС, возможно, играет и световое «загрязнение» больших городов в ночное время [38].

Для лечения СПС рекомендуется использовать искусственное осве-



щение (фототерапию) в вечернее время [8, 12]. В отношении других методов коррекции рекомендации не разработаны, хотя имеются указания на эффективное сочетание мелатонина и светолечения [39]. Рекомендации основаны на рандомизированных исследованиях светолечения при этом виде нарушений ритма сна – бодрствования [40]. Известно об эффективном лечении вечерним искусственным светом (4000 люкс) с 20:00 до 23:00 в течение 12 последовательных дней. Светолечение вызвало задержку сна на 30 минут, а времени T_{\min} – на два часа, на 13% повысилась эффективность сна, сходным образом сократилось время бодрствования в результате пробуждений после начала сна. Изменения в архитектуре сна после лечения выразились в увеличении латентности сна с быстрыми движениями глаз, уменьшении представленности первой стадии и увеличении второй стадии сна. В контрольной группе существенных изменений показателей сна и циркадианных маркеров не отмечалось [41]. Не менее впечатляющие результаты продемонстрированы и в другой работе, где использовался искусственный свет (2500 люкс) с 20:00 до 01:00. В результате у пациентов с СПС время T_{\min} , как и начало секреции мелатонина, определялось на два часа позже, чем до лечения, существенно сократилось и время бодрствования в результате пробуждений после засыпания.

Синдром не 24-часового периода сна – бодрствования

Синдром не24ПСБ развивается, когда центральный пейсмейкер не синхронизируется с 24-часовым внешним периодом [42]. В результате люди могут страдать от ночной бессонницы и дневной сонливости, поскольку суточные ритмы склонности ко сну дрейфуют относительно экзогенного периода [8]. Очевидно, что в этиологии не24ПСБ существенную роль играет нарушение светочувствительности (центральной или периферической), поскольку более половины

случаев этого расстройства описано у людей с полной слепотой [42]. Патогенез не24ПСБ у зрячих людей не известен [8]. М. Uchiyama и соавт. выявили, что у пациентов с не24ПСБ интервал между началом сна и T_{\min} значительно короче, а интервал между T_{\min} и окончанием сна значительно длиннее, чем в контрольной группе [43]. Исследователи предполагают, что этим объясняется аномальная продолжительность цикла «сон – бодрствование».

Доказана эффективность мелатонина и его агонистов у слепых пациентов с не24ПСБ. Несмотря на то что в отношении зрячих пациентов с этим расстройством убедительных данных по терапии недостаточно, имеются многочисленные свидетельства эффективности вечернего приема мелатонина. Например, японские исследователи сообщили об эффективности как утреннего светолечения, так и вечернего приема мелатонина [44]. Схожие результаты получили и европейские ученые. Ежедневный прием мелатонина (0,5 мг в 21:00) в течение четырех недель стабилизировал период сна – бодрствования на уровне примерно 24,1 часа, как и светолечение интенсивностью 2500 люкс, меньшая интенсивность освещения не давала подобного эффекта [45]. Сообщается и о благотворном воздействии при не24ПСБ витамина B_{12} [46], вальпроевой кислоты [47].

Синдром нерегулярного периода сна – бодрствования

Синдром НПСБ характеризуется несколькими эпизодами сна в течение суток в сочетании с симптомами бессонницы в виде нарушения засыпания или поддержания сна и чрезмерной дневной сонливости [48].

Несмотря на то что НПСБ может встречаться у разных групп пациентов, наиболее часто эта патология наблюдается у пожилых пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (болезнью Альцгеймера). Реже НПСБ сопутствует умственной отсталости.

В некоторых случаях НПСБ развивается после черепно-мозговой травмы [8].

Высказывается предположение, что НПСБ – результат сочетания дегенерации или снижения активности нейронов супрахиазмального ядра гипоталамуса и снижения чувствительности центрального пейсмейкера к внешним регуляторам ритма – освещению и физической активности, что в совокупности вызывает десинхроноз. Именно НПСБ можно рассматривать как модель системного десинхроноза, в котором сочетаются как биологические, так и социальные факторы. На модели НПСБ выявляется структурирующая (ритμο-задающая) роль социальной и физической активности.

Лечение НПСБ направлено на консолидацию ночного сна и поддержание дневного бодрствования [7, 8, 12]. Несмотря на то что Американская академия медицины сна не приводит рекомендаций по терапии НПСБ на основе принципов доказательной медицины [8], несколько работ указывают на положительный эффект мелатонина и его агонистов [49, 50]. Схожие результаты получены и при светолечении [50].

В Российской Федерации одним из доступных препаратов мелатонина является Соннован (ЗАО «Канонфарма продакшн») (мелатонин 3 мг). Препарат представляет собой синтетический аналог мелатонина и показан:

- при расстройстве нормального циркадного ритма (десинхроноз) вследствие быстрого перемещения между часовыми поясами Земли, проявляющемся повышенной утомляемостью;
- нарушении сна (в том числе у пациентов пожилого возраста);
- депрессивных состояниях, имеющих сезонный характер.

Препарат противопоказан при аллергических заболеваниях, лимфоме, аутоиммунных заболеваниях, лимфогранулематозе, лейкозе, миеломе, эпилепсии, сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, беременности, лактации [51].

**Заключение**

Современная диагностика и лечение нарушений ритма сна опираются на дифференцированный подход и принципы доказательной медицины. В этио-

логии и патогенезе нарушений ритма сна значительную роль играют хронофизиологические факторы, через них реализуется и лечебный потенциал терапевтических методов. Ведущее

место в терапии нарушений ритма сна занимают фототерапия (лечение искусственным светом) и прием мелатонина, приуроченные к определенному времени суток. *

Литература

1. Пудиков И.В. Нарушения ритмики сна // Актуальные вопросы военной медицины. Сборник тезисов и статей 42-й итоговой научно-практической конференции научно-педагогического состава Самарского военно-медицинского института. Самара: СамВМИ, 2009. С. 256–257.
2. Benloucif S., Guico M.J., Reid K.J. et al. Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans // *J. Biol. Rhythms*. 2005. Vol. 20. № 2. P. 178–188.
3. Gilbert S.S., van den Heuvel C.J., Ferguson S.A., Dawson D. Thermoregulation as a sleep signalling system // *Sleep Med. Rev.* 2004. Vol. 8. № 2. P. 81–93.
4. Lack L.C., Gradisar M., Van Someren E.J. et al. The relationship between insomnia and body temperatures // *Sleep Med. Rev.* 2008. Vol. 12. № 4. P. 307–317.
5. Magee M., Marbas E.M., Wright K.P. et al. Diagnosis, cause, and treatment approaches for delayed sleep-wake phase disorder // *Sleep Med. Clin.* 2016. Vol. 11. № 3. P. 389–401.
6. Fahey C.D., Zee P.C. Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 989–1007.
7. Morgenthaler T.I., Lee-Chiong T., Alessi C. et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 11. P. 1445–1459.
8. Auger R.R., Burgess H.J., Emens J.S. et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: Advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. An American Academy of Sleep medicine clinical practice guideline // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 10. P. 1199–1236.
9. Yamadera H., Takahashi K., Okawa M. A multicenter study of sleep-wake rhythm disorders: therapeutic effects of vitamin B12, bright light therapy, chronotherapy and hypnotics // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1996. Vol. 50. № 4. P. 203–209.
10. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. et al. GRADE guidelines: 1. Introduction GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *J. Clin. Epidemiol.* 2011. Vol. 64. № 4. P. 383–394.
11. Czeisler C.A., Richardson G.S., Coleman R.M. et al. Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia // *Sleep*. 1981. Vol. 4. № 1. P. 1–21.
12. Sack R.L., Auckley D., Auger R.R. et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 11. P. 1484–1501.
13. Marqueze E.C., Vasconcelos S., Garefelt J. et al. Natural light exposure, sleep and depression among day workers and shiftworkers at Arctic and equatorial latitudes // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 4. ID e0122078.
14. Sack R.L., Auckley D., Auger R.R. et al. Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 11. P. 1460–1483.
15. Weitzman E.D., Czeisler C.A., Coleman R.M. et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1981. Vol. 38. № 7. P. 737–746.
16. Schrader H., Bovim G., Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes // *J. Sleep Res.* 1993. Vol. 2. № 1. P. 51–55.
17. Paine S.J., Fink J., Gander P.H., Warman G.R. Identifying advanced and delayed sleep phase disorders in the general population: a national survey of New Zealand adults // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31. № 5. P. 627–636.
18. Sivertsen B., Pallesen S., Stormark K.M. et al. Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study // *BMC Public Health*. 2013. Vol. 13. ID 1163.
19. Crowley S.J., Acebo C., Carskadon M.A. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence // *Sleep Med.* 2007. Vol. 8. № 6. P. 602–612.
20. Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health // *Int. Rev. Psychiatry*. 2014. Vol. 26. № 2. P. 139–154.
21. Lovato N., Gradisar M., Short M. et al. Delayed sleep phase disorder in an Australian school-based sample of adolescents // *J. Clin. Sleep Med.* 2013. Vol. 9. № 9. P. 939–944.
22. Lee H.J., Rex K.M., Nievergelt C.M. et al. Delayed sleep phase syndrome is related to seasonal affective disorder // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 133. № 3. P. 573–579.
23. Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P. et al. A marker for the end of adolescence // *Curr. Biol.* 2004. Vol. 14. № 24. P. R1038–1039.
24. Micic G., Lack L., Lovato N. et al. The etiology of delayed sleep phase disorder // *Sleep Med. Rev.* 2016. Vol. 27. P. 29–38.
25. Борбелли А. Тайна сна. М.: Знание, 1989.
26. Uchiyama M., Okawa M., Shibui K. et al. Poor compensatory function for sleep loss as a pathogenic factor in patients with delayed sleep phase syndrome // *Sleep*. 2000. Vol. 23. № 4. P. 553–558.
27. Watanabe T., Kajimura N., Kato M. et al. Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome // *Sleep*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 657–661.



28. Ozaki S., Uchiyama M., Shirakawa S., Okawa M. Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome // *Sleep*. 1996. Vol. 19. № 1. P. 36–40.
29. Aoki H., Ozeki Y., Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome // *Chronobiol. Int.* 2001. Vol. 18. № 2. P. 263–271.
30. Saxvig I.W., Wilhelmsen-Langeland A., Pallesen S. et al. A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31. № 1. P. 72–86.
31. Munday K., Benloucif S., Harsanyi K. et al. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin // *Sleep*. 2005. Vol. 28. № 10. P. 1271–1278.
32. Rahman S.A., Kayumov L., Shapiro C.M. Antidepressant action of melatonin in the treatment of delayed sleep phase syndrome // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 2. P. 131–136.
33. Buscemi N., Vandermeer B., Hooton N. et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2005. Vol. 20. № 12. P. 1151–1158.
34. 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.
35. Carrier J., Monk T.H., Buysse D.J., Kupfer D.J. Sleep and morningness-eveningness in the 'middle' years of life (20–59 y) // *J. Sleep Res.* 1997. Vol. 6. № 4. P. 230–237.
36. Ando K., Kripke D.F., Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms // *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 2002. Vol. 39. № 1. P. 11–18.
37. Jones C.R., Campbell S.S., Zone S.E. et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans // *Nat. Med.* 1999. Vol. 5. № 9. P. 1062–1065.
38. Doljansky J.T., Kannety H., Dagan Y. Working under daylight intensity lamp: an occupational risk for developing circadian rhythm sleep disorder? // *Chronobiol. Int.* 2005. Vol. 22. № 3. P. 597–605.
39. Revell V.L., Burgess H.J., Gazda C.J. et al. Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 1. P. 54–59.
40. Palmer C.R., Kripke D.F., Savage H.C.Jr. et al. Efficacy of enhanced evening light for advanced sleep phase syndrome // *Behav. Sleep Med.* 2003. Vol. 1. № 4. P. 213–226.
41. Campbell S.S., Dawson D., Anderson M.W. Alleviation of sleep maintenance insomnia with timed exposure to bright light // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1993. Vol. 41. № 8. P. 829–836.
42. Sack R.L., Lewy A.J., Blood M.L. et al. Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75. № 1. P. 127–134.
43. Uchiyama M., Okawa M., Shibui K. et al. Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans // *Neurosci. Lett.* 2000. Vol. 294. № 2. P. 101–104.
44. Hayakawa T., Kamei Y., Urata J. et al. Trials of bright light exposure and melatonin administration in a patient with non-24 hour sleep-wake syndrome // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998. Vol. 52. № 2. P. 261–262.
45. McArthur A.J., Lewy A.J., Sack R.L. Non-24-hour sleep-wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment // *Sleep*. 1996. Vol. 19. № 7. P. 544–553.
46. Kamgar-Parsi B., Wehr T.A., Gillin J.C. Successful treatment of human non-24-hour sleep-wake syndrome // *Sleep*. 1983. Vol. 6. № 3. P. 257–264.
47. Kurita M., Moriya T., Nishino S. et al. Non-24-hour sleep-wake syndrome improved by low-dose valproic acid: a case report // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2016. Vol. 12. P. 3199–3203.
48. Abbott S.M., Zee P.C. Irregular sleep-wake rhythm disorder // *Sleep Med. Clin.* 2015. Vol. 10. № 4. P. 517–522.
49. Serfaty M., Kennell-Webb S., Warner J. et al. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2002. Vol. 17. № 12. P. 1120–1127.
50. Dowling G.A., Burr R.L., Van Someren E.J. et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. № 2. P. 239–246.
51. Соннован (Sonnovan): описание лекарственного препарата // www.vidal.ru/drugs/sonnovan.

Disorders of Sleep-Wake Daily Rhythm

I.V. Pudikov

Alekseev's Clinical Psychiatric Hospital, Moscow

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

Clinical types and manifestations of disturbances of the circadian rhythm of sleep-wakefulness are described. Chronobiological aspects of the etiology and pathogenesis of these disturbances together with brief review of the methods of diagnosis and therapy in terms of evidence-based medicine are presented.

Key words: circadian rhythms, sleep, somnology, disorders of sleep-wake circadian rhythm, melatonin, bright light therapy



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

Кардиореспираторное мониторирование в диагностике синдрома обструктивного апноэ сна

А.Д. Пальман

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

Синдром обструктивного апноэ сна – широко распространенное патологическое состояние, ассоциированное с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Стационарная полисомнография давно признана золотым стандартом диагностики расстройств дыхания во время сна. Но в последние годы стало очевидным, что провести полисомнографию всем нуждающимся пациентам невозможно как с технической, так и с экономической точки зрения. В результате среди специалистов возрос интерес к более простым и дешевым портативным кардиореспираторным устройствам. В целом ряде исследований было показано, что кардиореспираторное мониторирование дает возможность достоверно выявлять дыхательные нарушения во время сна у пациентов с высокой претестовой вероятностью диагноза, то есть при подозрении на обструктивное апноэ сна средней и тяжелой степени. Это позволяет рекомендовать портативные кардиореспираторные системы к более широкому применению.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, полисомнография, кардиореспираторное мониторирование

Под синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) понимают патологическое состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами

полной или частичной окклюзии верхних дыхательных путей при сохраняющихся дыхательных усилиях (обструктивными апноэ и гипопноэ), которые вызывают

нарушение нормальной структуры сна и часто сопровождаются снижением насыщения крови кислородом, что внешне проявляется храпом, дневной сонливостью и другими симптомами [1].

Согласно недавним исследованиям, распространенность СОАС в экономически развитых странах возрастает и на сегодняшний день составляет 14% среди мужского и 5% среди женского населения [2]. Это значительно превосходит те цифры, которые немногим более десяти лет назад фигурировали в медицинской литературе. Скорее всего, сложившаяся ситуация объясняется увеличением в популяции числа людей с избыточной массой тела. Следует отметить, что обструктивное апноэ ухудшает качество жизни пациентов и существенно увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3]. Таким образом, СОАС – не только самое часто встречающееся, но и, принимая во внимание его последствия, одно из наиболее



значимых с клинической точки зрения патологических состояний, непосредственно связанных со сном.

На сегодняшний день общепризнано, что симптомы и клинические признаки, выявляемые при сборе анамнеза или с помощью специальных опросников, позволяют определить пациента в группу риска, но не могут служить единственным методом для постановки окончательного диагноза СОАС. Апноэ сна обязательно должно быть подтверждено инструментально [4].

Если строго следовать всем пунктам клинического определения СОАС, то для полноценной диагностики обструктивного апноэ надо зарегистрировать сам патологический респираторный эпизод, возникающую в итоге реакцию мозговой активации – микропробуждение и ассоциированную с дыхательной паузой гипоксемию. В этой связи золотым стандартом диагностики СОАС справедливо считается полисомнография, которая позволяет выявить наличие, характер и длительность апноэ и гипопноэ, сопутствующее снижение насыщения крови кислородом, а также соотношение всех этих феноменов с длительностью и структурой сна. Кроме того, только полисомнографическая техника при необходимости дает объективную оценку избыточной дневной сонливости с помощью так называемого множественного теста латентности сна [5].

Для определения реально эффективных диагностических стратегий в повседневной врачебной практике принципиально важен тот факт, что возможности проведения полисомнографии на сегодняшний день ограничены. И это объясняется не только высокой стоимостью необходимой аппаратуры, технической сложностью самой процедуры, а значит, и высокой конечной ценой диагностического исследования. Прежде всего нет достаточного количества медицинских учреждений, которые могут проводить

полную полисомнографию. И эта проблема характерна не только для России. Например, в рекомендациях Канадского торакального общества (2011) отмечено, что пациентам приходится долго ждать очереди, прежде чем пройти полисомнографию, и перечислены регионы, где полноценное сомнологическое обследование не проводится. Авторы руководства заключают, что для пациентов с СОАС выходом из этой ситуации может стать выбор альтернативных, более простых и доступных методов диагностики [6]. Таким образом, реалии современной медицины сна обуславливают необходимость широкого использования упрощенных по сравнению с классической полисомнографией диагностических систем, которые регистрируют меньшее число физиологических параметров, могут применяться без наблюдения медперсонала в амбулаторных условиях и стационаре, но при этом демонстрируют приемлемые чувствительность и специфичность результатов.

В настоящее время существует целый ряд значительно отличающихся по техническим характеристикам устройств, позволяющих с разной степенью объективности измерять различные параметры дыхания во время сна и с той или иной точностью выявлять имеющиеся респираторные нарушения. Согласно наиболее часто употребляемой на практике классификации, предложенной Американской академией медицины сна еще в 1994 г., диагностические сомнологические системы принято подразделять на четыре типа [7].

Первый тип – стационарная полисомнографическая система, исследование проводится в условиях специализированной лаборатории под постоянным контролем квалифицированного медицинского персонала. Второй тип – мобильная полисомнографическая система, исследование проводится без пос-

тоянного контроля персонала (в стационаре или амбулаторно). Третий тип – полиграфическая система, регистрирующая ограниченный набор параметров, предназначена для кардиореспираторного мониторинга, когда в процессе исследования регистрируются только параметры дыхания и сердечной деятельности, но не происходит объективная оценка самого процесса сна (рис. 1). Четвертый тип – скрининговая система, позволяющая определять сатурацию кислорода во время сна, оценивать респираторный поток или их комбинацию. И если исследования четвертого типа большинством авторов признаются не соответствующими современным требованиям, предъявляемым к диагностике апноэ сна, то информативность кардиореспираторного мониторинга в целом ряде научных работ показала себя сравнимой с результатами классической полисомнографии [8]. М. El Shayeb и соавт. (2014), проанализировав результаты 59 исследований, посвященных диагностике СОАС с помощью устройств первого и третьего типов, пришли к заключению, что кардиореспираторное мониторинг во время сна обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для установления клинически значимого СОАС [9].

В результате даже такое традиционно консервативное медицинское сообщество, как Американская академия медицины сна, в последних рекомендациях признает, что устройства третьего типа могут использоваться для постановки окончательного диагноза СОАС, но с двумя оговорками [4]. Первая – они должны применяться преимущественно в случае высокой претестовой вероятности положительных результатов исследования или, иными словами, при подозрении на нарушения дыхания во время сна средней или тяжелой степени тяжести. Вторая – не рекомен-



дуются использовать их у диагностически неясных пациентов с атипичной симптоматикой.

Авторы сопровождают эти рекомендации рядом справедливых комментариев. Во-первых, оптимальный кандидат для проведения именно кардиореспираторного мониторинга – это пациент с жалобами на дневную сонливость, храп и, возможно, с указаниями на дыхательные паузы во время сна, пробуждениями с чувством нехватки воздуха или страдающий артериальной гипертонией, то есть с подозрением на клинически значимый СОАС. Отдельно указывается, что тяжелая сердечно-сосудистая, бронхолегочная или неврологическая патология, которая потенциально может быть ассоциирована с центральными нарушениями дыхания или ночной гипоксемией, может отрицательно сказаться на достоверности результатов такого исследования. Во-вторых, диагностическое устройство должно как минимум регистрировать воздушный поток через нос, дыхательные усилия – движения грудной клетки и живота, а также сатурацию кислорода. При этом длительность анализируемой записи должна быть не менее четырех часов. В-третьих, оценивать и интер-

претировать результаты исследования должен квалифицированный врач.

Конечно, это не означает, что можно поставить знак равенства между устройствами первого и третьего типа по способности выявлять СОАС. Диагностическая точность кардиореспираторного мониторинга напрямую зависит от исходной степени нарушения дыхания во время сна: если при тяжелом апноэ результат обычно мало отличается от получаемого при полисомнографии, то при СОАС средней тяжести информативность такого исследования становится ниже, а в легких случаях его итог может казаться недостоверным [10].

Недавно были получены данные о том, что даже среднетяжелая форма СОАС, по всей видимости, не приводит к опасным сердечно-сосудистым осложнениям [11] и поэтому иногда, вероятно, вообще не требует специфического лечения. С одной стороны, существующая на сегодняшний день доказательная база позволяет говорить только о достоверной ассоциации между тяжелой формой апноэ сна и значимо возрастающим риском инфарктов и инсультов [12]. Значит, внимание и усилия практических врачей должны быть сосредоточены на первоочередном выявлении

именно этой категории больных. Применительно к решению данной задачи возможностей кардиореспираторного мониторинга в подавляющем большинстве случаев оказывается достаточно. С другой стороны, следует согласиться, что отрицательный результат такого исследования у пациента с характерными симптомами болезни и, соответственно, с исходно высокой претестовой вероятностью СОАС не дает полностью исключить этот диагноз и пациент нуждается в повторном обследовании, предпочтительно полисомнографии.

Типичными представителями диагностических мониторов третьего типа являются портативные системы для ночного кардиореспираторного мониторинга MediByte фирмы Braebon (Канада): 6-канальный монитор MediByte MP-5 (Junior) (рис. 1) и 12-канальный монитор MediByte MP-8. В ходе клинической апробации на базе лаборатории расстройств сна Кингстонского клинического госпиталя и медицинского факультета Королевского университета провинции Онтарио это диагностическое оборудование показало сравнимую со стандартной полисомнографией чувствительность и специфичность результатов исследований для пациентов с индексом апноэ – гипопноэ более 15 в час, то есть для больных с клинически значимым СОАС [8]. В опубликованной по итогам исследования статье авторы заключают, что при правильном применении обученными специалистами диагностическая система MediByte достаточно эффективна и ее применение в клинической практике можно считать рациональным. Модель MediByte MP-5 (Junior) – классический кардиореспираторный монитор, регистрирующий базовые диагностические параметры (рис. 2):

- назальный или ороназальный в зависимости от типа исполь-



Рис. 1. MediByte MP-5 (Junior) (Braebon, Канада): миниатюрный и функциональный монитор третьего типа, который может использоваться как в лаборатории медицины сна, так и в амбулаторной практике



- зумом датчика воздушный поток;
- храп, также выделяемый из специфических колебаний воздушного потока;
- сатурация кислорода;
- частота пульса (пульсоксиметрия);
- грудное дыхательное усилие (респираторная индуктивная плетизмография);
- положение тела.

Кроме того, еще один канал позволяет синхронизировать диагностическое устройство с аппаратом СИПАП для оценки эффективности проводимого лечения.

MediByte MP-5 (Junior) обеспечивает отличное качество сигналов. Его особенность – легкость и миниатюрность, блок регистратора легко помещается на ладони. Препарат технически прост в использовании и потому может одинаково легко применяться как в стационаре, так и в амбулаторной практике. Благодаря емкому аккумулятору пациент при домашнем тестировании сможет сделать две последовательные ночные записи без промежуточного визита к лечащему врачу.

Модель MediByte MP-8 имеет столь же компактные размеры, но ощутимо выходящий функционал (рис. 3). Кроме датчика носового давления в виде назальной канюли в комплекте появился термодатчик для регистрации воздушного потока. Добавлены еще один датчик дыхательного усилия (теперь можно оценить

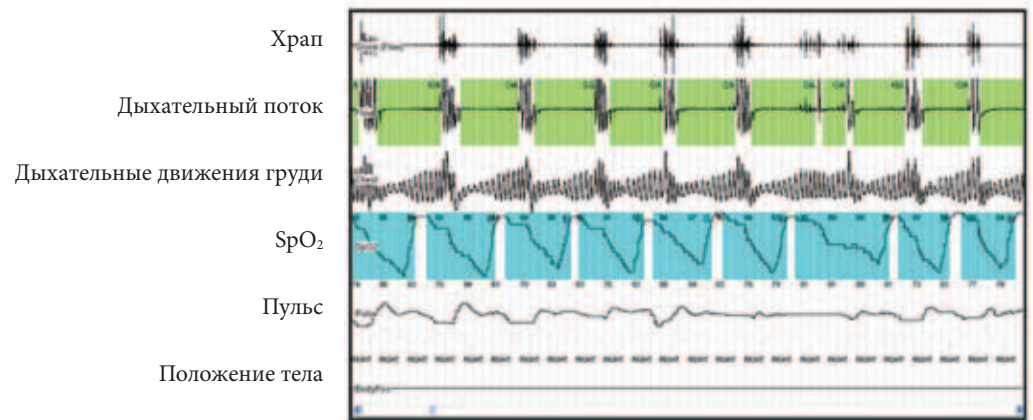


Рис. 2. Результат ночного кардиореспираторного мониторинга пациента с СОАС портативным регистратором MediByte MP-5 (Junior) (Braebon, Канада)

дыхательные движения не только груди, но и живота), канал электрокардиограммы, благодаря которому можно диагностировать ассоциированные с нарушениями дыхания во время сна ночные нарушения сердечного ритма и проводимости, а также акустический микрофон для записи звука храпа. Однако в этой модели не просто увеличено количество фиксируемых параметров, аппарат также позволяет регистрировать энцефалограмму, миограмму и окулограмму. В устройстве реализован принцип модульности, благодаря которому врач может выбирать ту конфигурацию, которая необходима ему в каждом конкретном случае в рамках решаемых диагностических задач. Например,

через универсальный коннектор к регистратору можно подключить необходимый набор дополнительных датчиков, тем самым превратив его в холтеровский монитор, или, что особенно интересно, зарегистрировать процесс сна, трансформируя обычный кардиореспираторный регистратор в упрощенный аналог полисомнографа. Все это позволяет использовать MediByte MP-8 для полноценной диагностики не только обструктивных, но и центральных нарушений дыхания во время сна.

Оборудование полностью соответствует мировым стандартам и требованиям Американской академии медицины сна, прошло процесс регистрации и официально поставляется в нашу

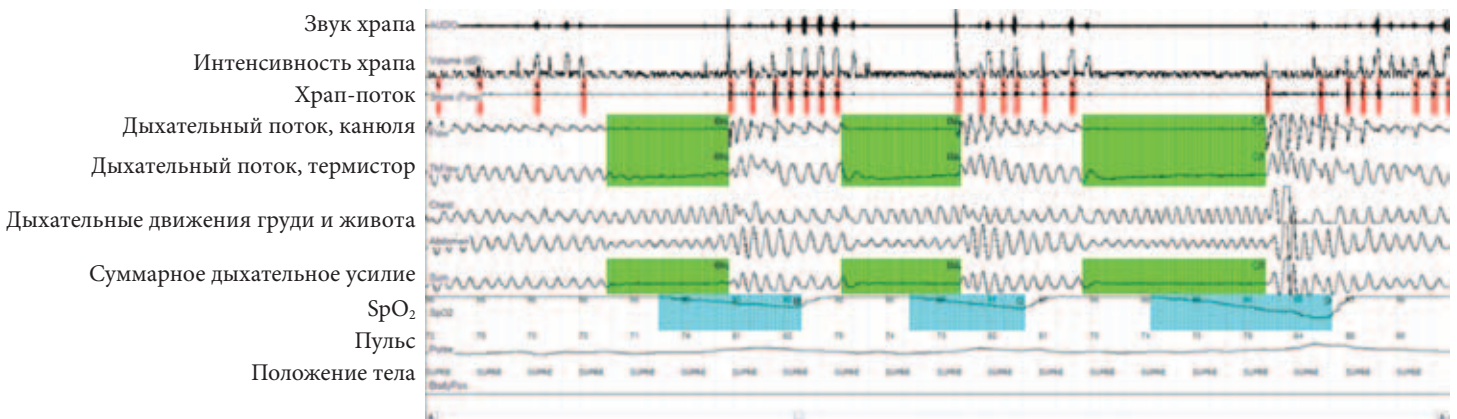


Рис. 3. Результат ночного кардиореспираторного мониторинга пациента с СОАС портативным регистратором MediByte MP-8 (Braebon, Канада)



страну, что автоматически предполагает гарантийные обязательства, квалифицированный сервис и информационную поддержку. Таким образом, существуют все основания для того, чтобы рекомендовать кардиореспираторное мониторирование широкому кругу врачей для использования его в качестве рутинной диагностической процедуры. В итоге мы

возвращаемся к предложенной L. Grote и соавт. (1993) концепции ступенчатой диагностики СОАС. Сначала с помощью оценки симптомов, факторов риска и индивидуальных особенностей определяются пациенты с высокой претестовой вероятностью последующего обнаружения СОАС. Далее они проходят скрининговое исследование,

например кардиореспираторное мониторирование, что в большинстве случаев позволяет врачу определиться с диагнозом. Если есть основания полагать, что полученный результат ложноотрицателен или исходно диагноз неясен, то прибегают к более информативному с медицинской точки зрения исследованию – полисомнографии [13]. *

Литература

1. Пальман А.Д. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна в амбулаторной практике // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. С. 475–507.
2. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H. et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults // Am. J. Epidemiol. 2013. Vol. 177. № 9. P. 1006–1014.
3. 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. P. 1071–1078.
4. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // J. Clin. Sleep Med. 2017. Vol. 13. № 3. P. 479–504.
5. Романов А.И., Белов А.М., Каллистов Д.Ю. и др. Организация сомнологического центра. Управление, бюджет, методология. М.: Слово, 1997.
6. Fleetham J., Ayas N., Bradley D. et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing // Can. Respir. J. 2011. Vol. 18. № 1. P. 25–47.
7. Ferber R., Millman R., Coppola M. et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice // Sleep. 1994. Vol. 17. № 4. P. 378–392.
8. Driver H.S., Pereira E.J., Bjerring K. et al. Validation of the MediByte® type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea // Can. Respir. J. 2011. Vol. 18. № 3. P. 137–143.
9. El Shayeb M., Topfer L.A., Stafinski T. et al. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. 2014. Vol. 186. № 1. P. E25–51.
10. Verse T., Pirsig W., Junge-Hülsing B., Kroker B. Validation of the POLY-MESAM seven-channel ambulatory recording unit // Chest. 2000. Vol. 117. № 6. P. 1613–1618.
11. McEvoy R.D., Antic N.A., Heeley E. et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 375. № 10. P. 919–931.
12. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9464. P. 1046–1053.
13. Grote L., Penzel T., Peter J.H. Ambulatory diagnosis of sleep-related breathing disorders in a stepwise diagnostic concept // Lung Respir. 1993. Vol. 10. P. 16–17.

Cardiorespiratory Monitoring for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

A.D. Palman

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

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

Obstructive sleep apnea syndrome is a widespread pathological condition that is associated with a high risk of cardiovascular morbidity and mortality. In-lab polysomnography has long been the gold standard for the diagnosis of sleep disordered breathing. But in recent years it became obvious that it is impossible to carry out polysomnography to all patients who need it, both from technical and economical point of view. As a result, among specialists we see an increasing interest in more simple and cheap portable cardiorespiratory devices. A number of studies have shown that cardiorespiratory monitoring can reliably detect respiratory disturbances during sleep in patients with a high pretest probability of diagnosis, i.e. with suspected moderate to severe obstructive sleep apnea. This makes it possible to recommend portable cardiorespiratory systems for a wider application.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, polysomnography, cardiorespiratory monitoring



С-Инструментс Медикал предлагает широкий спектр качественного, сертифицированного диагностического и лечебного оборудования от ведущих мировых производителей для оснащения клиник, сомнологических центров, кабинетов функциональной диагностики, а также для использования пациентами на дому.

iSleep[®]

by Breas



BRAEVBON

For Today's Business of Sleep™



Реклама



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

Инсомния как симптом при расстройствах сна

К.Н. Стрыгин

Адрес для переписки: Кирилл Николаевич Стрыгин, strygin67@mail.ru

В статье инсомния рассматривается как одно из проявлений других нарушений сна: двигательных расстройств, нарушений дыхания во сне, нарколепсии. Приводятся диагностические критерии, представления о патофизиологии, патогенезе и особенностях структуры ночного сна при этих заболеваниях. Обсуждается использование в лечении инсомнии препаратов разных фармакологических групп.

Ключевые слова: сон, инсомния, синдром беспокойных ног, синдром обструктивного апноэ сна, нарколепсия, доксиламин

В Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (2014) инсомния определяется как синдром с характерными повторяющимися нарушениями инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающими несмотря на наличие условий и достаточного количества времени для сна и проявляющимися различными нарушениями дневной деятельности [1]. По одному из пунктов диагностических критериев, диагноз инсомнии ставится при отсутствии расстройств сна из других разделов классификации. Однако в некоторых случаях именно инсомния остается ведущей жалобой и заставляет пациента обратиться за помощью к врачу. При этом нарушения сна, несмотря на инсомнический характер,

имеют различия и в клинической картине, и в терапии.

Инсомния при расстройствах движений во сне

Расстройства движений, связанные со сном, – состояние, при котором пациент совершает относительно простые, как правило, стереотипные движения, нарушающие сон или засыпание. Синдром беспокойных ног (СБН), или синдром Уиллиса – Экбома, и синдром периодических движений конечностей во сне чаще других расстройств движений во сне ведут к нарушениям сна и значительно влияют на качество жизни [2, 3].

Синдром беспокойных ног. Это сенсомоторное расстройство характеризуется непреодолимым желанием совершать движения,

сопровождающимся неприятными ощущениями, как правило, в ногах. Симптомы появляются в состоянии покоя, вечернее и ночное время, вынуждают больного совершать облегчающие их движения и приводят к нарушению сна. По данным популяционных исследований, распространенность СБН среди взрослого населения индустриально развитых стран Европы составляет 5–10%, азиатских стран – 0,1–0,7% [4]. У пожилых людей синдром наблюдается в 10–15% случаев, причем женщины страдают им в два раза чаще.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный СБН. Для первичного СБН типично более раннее начало (в первые три десятилетия жизни), он может иметь наследственный характер. Вторичный (симптоматический) СБН обычно возникает при беременности, уремии, железодефицитных состояниях. Риск развития СБН увеличивается при периферических невропатиях, болезни Паркинсона, спиноцереbellарной атаксии, нарколепсии, рассеянном склерозе, мигрени, боковом амиотрофическом склерозе, болезни Крона, ревматоидном артрите, фибромиалгии, диабете, тревожных расстройствах, депрессии [5]. Симптомы СБН



могут появляться или утяжеляться на фоне приема медикаментов: нейрореплетиков, антидепрессантов (трициклических, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина), препаратов лития, метоклопрамида, блокаторов кальциевых каналов, антигистаминных препаратов, кофеина.

В настоящее время патофизиология СБН неизвестна. По мнению ряда исследователей, ведущую роль в патогенезе СБН играет дисфункция нисходящих диэнцефально-спинальных дофаминергических путей, источником которых служит группа дофаминергических нейронов, расположенных в каудальном отделе таламуса и перивентрикулярном сером веществе среднего мозга [6]. Еще одна причина развития СБН – дефицит железа как основного кофактора синтеза дофамина в центральной нервной системе. Связь между СБН и низким содержанием железа в головном мозге подтверждена данными аутопсии, магнитно-резонансной томогра-

фии и анализами спинномозговой жидкости.

В клинической картине СБН выделяют две основные группы тесно взаимосвязанных симптомов: избыточную двигательную активность (навязчивые побуждения к движению) и субъективные патологические ощущения. Эти симптомы могут локализоваться в любой части ног: бедрах, голенях, стопах, но чаще вовлекаются дистальные отделы. В некоторых тяжелых случаях беспокойство охватывает и руки, реже – другие части тела. Сенсорные симптомы всегда крайне тягостны и неприятны, описываются больными как покалывание, жжение, подергивание, действие разряда электрического тока, шевеление под кожей, ползание мурашек, дрожь и т.д. Треть пациентов характеризуют эти ощущения как болевые.

При СБН могут отмечаться ремиссии длительностью от нескольких дней до нескольких лет, во время которых проявления синдрома значительно ослабевают или исчезают полностью.

Возникновение СБН в возрасте до 45 лет характеризуется медленным

прогрессированием, незначительной выраженностью симптомов, а в более позднем возрасте – быстрым прогрессированием и более тяжелым течением.

Нарушения сна при СБН имеют ряд особенностей. Для большинства больных наиболее проблематичен момент укладывания в постель, когда одновременно действуют два фактора – состояние покоя и вечернее время. В результате увеличивается время засыпания, больные часто засыпают под утро, когда уменьшается выраженность симптомов. Из-за периодических движений конечностями изменяется архитектура сна.

Результаты исследования, проведенного для сравнения показателей полисомнографии больных с идиопатическим СБН и здоровых испытуемых, показывают, что структура сна пациентов с СБН значительно нарушена (табл. 1) [7]. Увеличены время засыпания, количество пробуждений, индексы активаций и число периодических движений конечностями. Наблюдались многочисленные периоды бодрствования внутри сна,

Таблица 1. Параметры сна пациентов с СБН и здоровых испытуемых

Показатель	Здоровые испытуемые	Пациенты с СБН	Уровень достоверности различий, р
Время периода сна, мин	462,8 ± 30,1	454,9 ± 26,6	0,186
Общее время сна, мин	425,4 ± 34,3	383,9 ± 67,0	< 0,001
Длительность засыпания, мин	17,1 ± 12,2	19,9 ± 24,5	0,536
Время наступления устойчивого сна, мин	25,4 ± 17,8	41,6 ± 44,6	0,004
Латентный период ФБС, мин	70,0 ± 30,3	92,4 ± 76,3	0,044
Доля первой стадии (от времени периода сна), %	8,6 ± 5,1	9,8 ± 3,6	0,042
Доля второй стадии (от времени периода сна), %	56,2 ± 7,8	50,6 ± 10,8	< 0,001
Доля фазы быстрого сна (от времени периода сна), %	21,7 ± 4,6	19,0 ± 6,0	0,001
Доля времени бодрствования (от времени периода сна), %	23,8 ± 8,7	31,6 ± 11,0	< 0,001
Количество пробуждений из сна	20,8 ± 16,2	26,8 ± 11,7	0,005
Индекс фрагментаций сна, эпиз./ч	23,8 ± 8,7	31,6 ± 11,0	< 0,001
Индекс периодических движений конечностями, эпиз./ч	0,6 ± 1,2	22,9 ± 31,8	< 0,001
Индекс активаций из-за периодических движений, эпиз./ч	0,1 ± 0,3	8,1 ± 12,1	< 0,001
Индекс активаций, эпиз./ч	12,4 ± 7,2	23,4 ± 12,6	< 0,001
Индекс эффективности сна (общее время сна/время в постели), %	87,6 ± 7,6	80,0 ± 13,9	< 0,001



уменьшение продолжительности и эффективности сна. Нарушения касались как медленного сна, так и фазы быстрого сна (ФБС). Удлинялся латентный период ФБС и уменьшалась его представленность.

Синдром периодических движений конечностей во сне. Периодические движения конечностями представляют собой непроизвольные повторяющиеся стереотипные движения во сне, обычно ног, включают тыльное сгибание больших пальцев стопы, иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием всей стопы. В более тяжелых случаях происходит также сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах, редко движения могут наблюдаться и в руках. Движения, как правило, сопровождаются активациями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) или могут приводить к пробуждениям пациентов. Периодические движения конечностей отмечаются у 80% больных СБН, но могут существовать и как самостоятельный синдром (у 6% популяции) и быть причиной инсомнии. Больные жалуются на нарушения

сна, невосстанавливающий сон или дневную сонливость. На рисунке 1 представлен фрагмент полиграммы пациентки 42 лет с вышеуказанными жалобами, на котором зафиксированы периодические движения конечностей в медленном сне, сопровождающиеся активациями на ЭЭГ. В структуре сна выявлены увеличение количества пробуждений и снижение представленности дельта-сна.

Лечение. Терапевтическая тактика СБН зависит от причин заболевания (идиопатический или вторичный синдром) и выраженности клинических симптомов. Перед началом терапии важно исключить дефицит железа. Наиболее надежный показатель запасов железа в организме – уровень ферритина в сыворотке крови. При концентрации ферритина < 75 мкг/л назначают препараты железа из расчета 50–60 мг элементарного железа в сочетании с витамином С три раза в день [8]. Повторное определение ферритина проводят через три месяца.

В настоящее время в международной практике для фармакотерапии СБН рекомендованы

две группы препаратов (табл. 2), эффективность которых доказана многочисленными исследованиями [5]. Первая – агонисты дофаминовых рецепторов прамипексол, ропинирол, ротиготин, вторая – антиконвульсанты (альфа-2-дельта-лиганды) габапентин, габапентин энакарбил, прегабалин. Медикаментозное лечение СБН рекомендуется начинать с монотерапии с учетом коморбидных заболеваний и клинической картины, постепенно увеличивая дозу до достижения терапевтического эффекта. Агонисты дофаминовых рецепторов используются в качестве препаратов первой линии у пациентов с очень тяжелыми симптомами СБН, сопутствующей депрессией, повышенным риском падений или когнитивными нарушениями. При парестезиях болевого характера, выраженных нарушениях сна, высокой тревоге, импульсивно-компульсивных расстройствах в анамнезе предпочтительно применение антиконвульсантов [9].

Инсомния при нарколепсии

Нарколепсия – заболевание из группы гиперсомний, характеризующееся чрезмерной дневной сонливостью, приступами полной или частичной утраты мышечного тонуса (катаплексией) и другими феноменами, связанными с ФБС. Клиническая картина нарколепсии хорошо изучена и проявляется рядом основных симптомов, которые получили название «нарколептическая пентада» [10]:

- ✓ дневная сонливость, императивные засыпания;
- ✓ приступы катаплексии (внезапная кратковременная полная или частичная потеря мышечного тонуса при сохранении сознания);
- ✓ гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации;
- ✓ катаплексии пробуждения (паралич сна);
- ✓ нарушения ночного сна.

Для постановки диагноза нарколепсии необязательно наличие всех перечисленных симптомов.

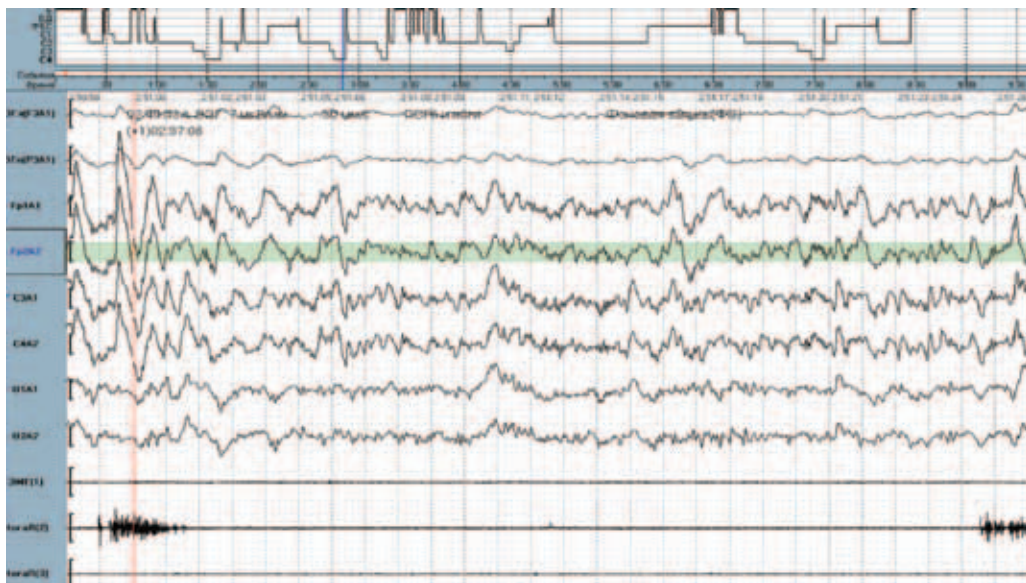


Рис. 1. Полиграмма больной с синдромом периодических движений конечностей во сне. На второй кривой снизу, представляющей электромиограмму передней большеберцовой мышцы левой конечности, видны эпизоды повышения мышечного тонуса, повторяющиеся каждую эпоху (30 секунд) анализа. ЭЭГ соответствует четвертой стадии медленного сна



Таблица 2. Препараты, рекомендованные для терапии СБН

Препарат	Доза	Диапазон титрования	Побочный эффект
Прамипексол	0,125–1,00 мг ежедневно за один – три часа до сна	0,25 мг каждые четыре – семь дней	Тошнота, сонливость, утомляемость, головная боль, импульсивно-компульсивные расстройства, гипотония. Возможно развитие аугментации
Ропинирол	0,50–4,00 мг ежедневно за один – три часа до сна	0,25 мг каждые четыре – семь дней	
Ротиготин (трансдермальный пластырь 1 мг)	1–3 мг ежедневно	1 мг каждые семь дней	
Габапентин	300–1200 мг/сут	300 мг каждые семь дней	Сонливость, головокружение, суицидальные мысли
Габапентина энакарбил*	300–1200 мг ежедневно за час до сна	300 мг каждые семь дней	
Прегабалин	150–300 мг/сут	50 мг каждые семь дней	Сонливость, головокружение, увеличение массы тела, суицидальные мысли

* В Российской Федерации не зарегистрирован.

В настоящее время выделяют две формы заболевания – нарколепсию первого типа (нарколепсия с катаплексией) и нарколепсию второго типа (нарколепсия без катаплексии).

Распространенность нарколепсии в разных популяциях составляет от 0,02 до 0,18%, из них на долю нарколепсии второго типа приходится 15–25%. Дебют заболевания в большинстве случаев происходит в возрасте 10–25 лет. Доказано, что нарколепсия первого типа связана с недостатком гипокретина из-за избирательной потери гипокретиновых нейронов, основная функция которых заключается в поддержании стабильности функциональных состояний человека – бодрствования и сна.

Нарколепсия, возможно, аутоиммунное заболевание. У 90% больных нарколепсией первого типа имеет место особая разновидность группы генов человеческого лейкоцитарного антигена подтипов DR2/DRB1*1501 и DQB1*0602, а в целом у населения эта разновидность встречается от 12 до 38% случаев. Белки, кодируемые генами этой области, участвуют в предъявлении антигенов клеткам иммунной системы. Патогенез нарколепсии второго типа до сих пор неясен. Скорее всего, это гетерогенное заболевание, однако есть сведения, что оно может быть вызвано час-

тичной потерей гипокретиновых нейронов [11].

Нарушение ночного сна при нарколепсии – важный клинический симптом. Более 70% больных не удовлетворены своим сном. Иногда нарушение ночного сна, с которым больные связывают сонливость в течение дня, становится причиной обращения к врачу. Ведущие жалобы пациентов – частые пробуждения, трудности при повторных засыпаниях, плохое качество сна. В отличие от первичной инсомнии при нарколепсии время засыпания редко превышает восемь минут. В 50% случаев отмечается раннее наступление ФБС (≤ 15 минут), при этом пробуждения более частые, но менее длительные. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с нарколепсией увеличены количество пробуждений, время бодрствования внутри сна, представленность первой стадии сна, количество ЭЭГ-активаций, снижена представленность дельта-сна (рис. 2), зафиксирована более высокая двигательная активность [12].

В 50% случаев отмечается раннее наступление ФБС (≤ 15 минут), при этом пробуждения более частые, но менее длительные. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с нарколепсией увеличены количество пробуждений, время бодрствования внутри сна, представленность первой стадии сна, количество ЭЭГ-активаций, снижена представленность дельта-сна (рис. 2), зафиксирована более высокая двигательная активность [12].

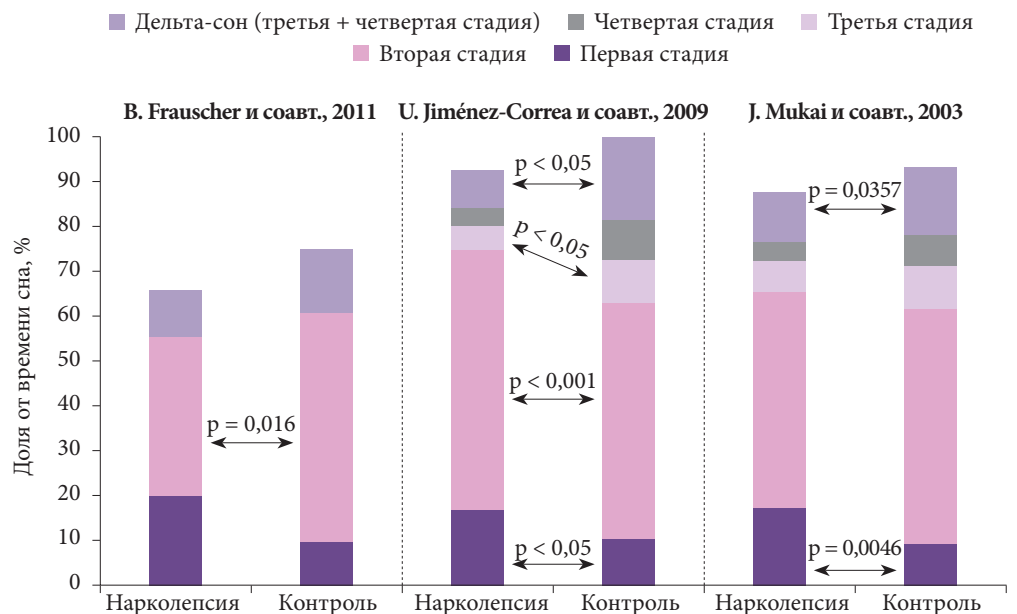


Рис. 2. Представленность стадий медленного сна больных нарколепсией и здоровых людей



Инсомния при нарколепсии – не коморбидное расстройство, а симптом заболевания, коррелирующий с выраженностью дневной сонливости, снижающий качество жизни больных и требующий терапии. Кроме того, при нарколепсии часто обнаруживаются сопутствующие расстройства сна. Ученые из Инсбрука продемонстрировали, что из 100 пациентов с диагнозом нарколепсии, обследованных при помощи полисомнографии, у 24% был диагностирован синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) разной степени тяжести, у 34% – парасомнии (24% ФБС без атонии и 10% – парасомнии, не связанные с ФБС) [13]. Двигательные расстройства отмечались у 55% пациентов, из них у 31% – бруксизм, у 24% – СБН.

Лечение нарколепсии симптоматическое и ведется по трем основным направлениям: уменьшение выраженности дневной сонливости, предупреждение катаплексии и улучшение ночного сна. Наиболее часто используются модафинил, оксibuтират натрия и антидепрессанты с активирующим эффектом [14]. Опыт показывает, что стимулирующий эффект модафинила достаточен более чем в 50% случаев (модафинил в Российской Федерации не зарегистрирован). Оксibuтират натрия (гамма-оксимасляная кислота) увеличивает длительность и представленность как дельта-сна, так и ФБС, снижает давление сна в течение дня и уменьшает выраженность сонливости. Кроме того, гамма-оксимасляная кислота эффективна в отношении других симптомов нарколепсии: катаплексии, паралича сна, гипнагогических галлюцинаций. Стимулирующие антидепрессанты незначительно воздействуют на сонливость, зато эффективны при сопутствующих симптомах нарколепсии: катаплексии, параличе сна, гипнагогических галлюцинациях. Препаратами выбора на сегодняшний день являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: венлафаксин

от 37,5 до 150 мг утром, реже дулоксетин. Флуоксетин (20–60 мг/сут) с учетом более длительного периода действия препарата оправдан при сопутствующих нарколепсии депрессивных или тревожных симптомах. Кроме того, возможен прием кломипрамина или имипрамина (25–200 мг/сут). Помимо медикаментозной терапии важна индивидуальная адаптация пациента, включающая профессиональную и социальную реабилитацию, направленную на сохранение социального статуса больного, трудоустройство в доступной профессии, психологическую коррекцию, другие меры социальной помощи. В качестве поведенческой терапии используют методику запланированных дневных засыпаний (организация дневного сна один – три раза в день по 20–30 минут).

Инсомния при синдроме обструктивного апноэ сна

СОАС характеризуется повторяющимися эпизодами полной (апноэ) или частичной (гипопноэ) обструкции верхних дыхательных путей во время сна длительностью более 10 секунд. Эпизоды сопровождаются недостаточным насыщением крови кислородом (десатурацией) и, как правило, кратковременными пробуждениями.

Механизм развития обструктивных апноэ во сне связан с физиологическим явлением: снижением мышечного тонуса во время сна, в том числе мышц глотки. При предрасполагающих факторах дальнейшее сужение просвета верхних дыхательных путей под воздействием создаваемого легкими во время вдоха отрицательного давления воздуха может приводить к полному спаданию верхних дыхательных путей и наступлению эпизода обструкции. Развивающаяся в результате гипоксемия вызывает активацию нервной системы и кратковременное пробуждение, что позволяет возобновить дыхание, но ведет к нарушению структуры и качества сна.

Ожирение, увеличение объема мягких тканей глотки, гипертрофия аденоидов и миндалин, особенности строения лицевого черепа, например микрогнатия, миотоническая дистрофия, эндокринные расстройства (акромегалия и гипотиреоз), нарушения регуляции дыхания во время сна – факторы риска развития СОАС. Симптомы СОАС могут усиливаться при употреблении перед сном алкоголя и седативных препаратов, нарушении носового дыхания. Со временем в отсутствие адекватного лечения СОАС медленно прогрессирует и значительно снижает качество жизни, возрастает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Клинические и эпидемиологические данные свидетельствуют, что СОАС – ведущий фактор риска развития системной гипертензии, не связанный с ожирением и курением, независимый фактор риска развития ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и инсульта. СОАС также ассоциируется с диабетом второго типа. Кроме того, у больных с СОАС часто наблюдаются гастроэзофагеальный рефлюкс, никтурия, эмоциональные расстройства, эректильная дисфункция.

Эпидемиологические исследования показывают, что СОАС, сочетающийся с дневной сонливостью, отмечается у 3–7% взрослых мужчин и 2–5% взрослых женщин (риск развития апноэ после менопаузы значительно выше). При этом распространенность СОАС увеличивается с возрастом.

Дифференциальную диагностику СОАС необходимо проводить с ночными паническими атаками, ночным гастроэзофагеальным рефлюксом, астмой, пароксизмальной ночной одышкой на фоне застойной сердечной недостаточности и ночной стенокардией.

Нарушения ночного сна при СОАС имеют выраженный характер и зачастую наряду с дневной сонливостью являются ведущими жалобами больных. При проведении полисомнографии на фоне нарушений дыхания регистрируются ЭЭГ-активации и микро-



пробуждения. Они сопровождаются резким повышением уровня ЭМГ-активности, что указывает на активацию мышц верхних дыхательных путей, непосредственно предшествующую возобновлению нормального дыхания. Во время пробуждений часто отмечаются всплеск симпатической активности и повышение артериального давления. В целом структура сна больных СОАС нарушена за счет повышения количества пробуждений, обусловленных дыхательными расстройствами, увеличением времени бодрствования в период сна, снижения представленности, а иногда и полного отсутствия глубоких стадий медленного сна (дельта-сна), редукции ФБС. Кроме того, у больных значительно увеличена двигательная активность во время сна, часто наблюдаются различные парасомнии и периодические движения в конечностях. В тяжелых случаях пациенты с СОАС вынуждены спать сидя. Лечение СОАС должно быть комплексным. Вначале необходимо устранить провоцирующие факторы (снизить массу тела, пройти лечение патологии ЛОР-органов и т.д.). Однако часто этого оказывается недостаточно. В настоящее время основным методом лечения является СИПАП-терапия: неинвазивная вспомогательная вентиляция легких путем создания в верхних дыхательных путях постоянного положительного давления воздуха. Широкий арсенал современных приборов позволяет полностью купировать СОАС у различных больных. Однако у больных могут сохраниться жалобы на нарушения сна – инсомнию. По данным одного из исследований, у 50% пациентов с СОАС, получающих адекватную СИПАП-терапию, была диагностирована инсомния [15]. Из них 31% использовали психотропные препараты, 16% регулярно принимали снотворные средства.

Инсомния при других нарушениях сна. Лечение

Несмотря на различия в патогенезе вышеприведенных заболеваний, можно предположить и общие

с инсомнией факторы патогенеза, о чем свидетельствует частое сочетание симптомов различных нарушений сна (нарколепсии, СОАС, синдрома периодических движений конечностей во сне, инсомнии) у одного больного. Так, при СБН, СОАС и инсомнии наблюдаются повышенная активность симпатической нервной системы и гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси во время сна и бодрствования. Кроме того, при этих нозологиях почти у четверти больных отмечаются депрессивные симптомы, что значительно превышает значения в общей популяции. С этой точки зрения инсомнию у данных пациентов следует рассматривать и как симптом основного заболевания, и как самостоятельное расстройство, требующее терапии.

В настоящее время вне зависимости от формы инсомнии методом выбора в лечении является когнитивно-поведенческая терапия, в том числе рекомендации по гигиене сна, ограничение внешней стимуляции (контроль стимула), ограничение сна и отдыха, когнитивные методики, направленные на изменение представлений о сне. Механизм действия когнитивно-поведенческой терапии согласуется с современными моделями регуляции сна и бодрствования и развития инсомнии.

При выборе фармакотерапии необходимо учитывать патогенез и симптомы основного заболевания. У пациентов с нарколепсией, сопровождающейся выраженной дневной сонливостью, для консолидации ночного сна предпочтение следует отдавать снотворным препаратам с относительно коротким периодом полувыведения и отсутствием эффекта последействия, например золпидему (период полувыведения 2,4 часа) или зопиклону (период полувыведения 3,5–6 часов). При сопутствующих нарколепсии депрессивных или тревожных симптомов оправдан прием флуоксетина (20–60 мг утром), обладающего более длительным по сравнению с другими препаратами временем действия.

Необходимо помнить, что симптомы СБН могут утяжеляться на фоне нейролептиков, антидепрессантов (трициклических, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина). Хорошие результаты в терапии нарушений сна и сопутствующих депрессивных симптомов у больных с СБН показал серотонинергический антидепрессант тразодон (50–150 мг на ночь). При необходимости назначают бензодиазепиновые производные клоназепама (0,5–4 мг) или нитразепама (5–10 мг), но их применение существенно ограничивает риск развития толерантности и зависимости при длительном использовании. В случае если требуется длительная терапия снотворными, для исключения риска привыкания можно чередовать ГАМКергические препараты с препаратами, не связанными напрямую с ГАМК-рецепторным комплексом, например блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Гистаминергическая система – одна из наиболее мощных мозговых систем, обеспечивающих поддержание бодрствования. Церебральный гистамин содержится в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, проекции от которого широко расходятся в корковые отделы и ядра ствола мозга. Блокада гистаминергической системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [16]. Доксиламин – блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, антиаллергическое, седативное и М-холиноблокирующее действие. Наиболее перспективным представляется назначение доксилamina пациентам с инсомнией, ассоциированной с симптомами аллергии или инфекции верхних дыхательных путей. Доксиламин не обладает миорелаксирующим эффектом, поэтому его с осторожностью можно использовать для лечения инсомнии у пациентов с подозрением на апноэ сна. На основании результатов адек-



ватных и хорошо контролируемых исследований доксиламин разрешен к применению на протяжении всего периода беременности (что актуально при развитии нарушений сна у беременных с СБН). Противопоказания к приему препарата обусловлены его М-холиноблокирующим действием и включают закрытоугольную глаукому, гиперплазию предстательной железы, задержку мочи,

период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст. В России доксиламин представлен препаратом Реслип (фармацевтическая компания «Оболенское»). Показаниями к применению препарата являются проходящие нарушения сна [17].

Заключение

В клинической практике инсомния может быть не толь-

ко отдельным заболеванием, но и симптомом многих других нарушений сна, требующим самостоятельной терапии. Зачастую нельзя повлиять на патогенетические механизмы основного заболевания (например, нарколепсии), однако можно заметно улучшить качество жизни пациентов, устранив у них инсомнические расстройства. *

Литература

1. The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. 3rd ed. USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Kushida C., Martin M., Nikam P. et al. Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life // Qual. Life Res. 2007. Vol. 16. № 4. P. 617–624.
3. Левин О.С. Синдром беспокойных ног (болезнь Виллизия-Экбома). М.: МЕДпресс-информ, 2015.
4. Ohayon M.M., O'Hara R., Vitiello M.V. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature // Sleep Med. Rev. 2011. Vol. 16. № 4. P. 283–295.
5. Comella C.L. Treatment of restless legs syndrome // Neurotherapeutics. 2014. Vol. 11. № 1. P. 177–187.
6. Galbiati A., Marelli S., Giora E. et al. Neurocognitive function in patients with idiopathic restless legs syndrome before and after treatment with dopamine-agonist // Int. J. Psychophysiol. 2015. Vol. 95. № 3. P. 304–309.
7. Hornyak M., Feige B., Voderholzer U. et al. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study // Sleep. 2007. Vol. 30. № 37. P. 861–865.
8. Guo S., Huang J., Jiang H. et al. Restless legs syndrome: from pathophysiology to clinical diagnosis and management // Front. Aging Neurosci. 2017. Vol. 9. ID 171.
9. Garcia-Borreguero D., Kohnen R., Silber M.H. et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group // Sleep Med. 2013. Vol. 14. № 7. P. 675–684.
10. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989.
11. Thannickal T.C., Nienhuis R., Siegel J.M. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy // Sleep. 2009. Vol. 32. № 8. P. 993–998.
12. Roth T., Dauvilliers Y., Mignot E. et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy // J. Clin. Sleep Med. 2013. Vol. 9. № 9. P. 955–965.
13. Frauscher B., Ehrmann L., Mitterling T. et al. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the Innsbruck narcolepsy cohort // J. Clin. Sleep Med. 2013. Vol. 9. № 8. P. 805–812.
14. Mignot E.J. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes // Neurotherapeutics. 2012. Vol. 9. № 4. P. 739–752.
15. Benetó A., Gomez-Siurana E., Rubio-Sanchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia // Sleep Med. Rev. 2009. Vol. 13. № 4. P. 287–298.
16. 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 – 2». С. 8–15.
17. Реслип® (Reslip) инструкция по применению // www.vidal.ru/drugs/reslip__38809.

Insomnia as a Symptom of Sleep Disorders

K.N. Strygin

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

Contact person: Kirill Nikolayevich Strygin, strygin67@mail.ru

In the article insomnia is presented as a symptom of other sleep disorders: sleep movement disorders, sleep breathing disorders, narcolepsy. Diagnostic criteria, concepts of pathophysiology, pathogenesis and special aspects of sleep structure in these diseases are given. The use of different pharmacological groups of drugs for the treatment of insomnia is also discussed.

Key words: sleep, insomnia, restless legs syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, narcolepsy, doxylamine

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПРЕЖНИЙ ОПЫТ И НОВЫЕ УГРОЗЫ. ДРУГИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ВИРУСНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

30-31 января 2018 года

В рамках конференции специалисты ведущих лечебных учреждений России представят результаты изучения менингококковой инфекции, опыт диагностики, профилактики и лечения заболеваний, вызываемых менингококком, также будут предложены подходы к решению проблем, стоящих перед здравоохранением. Отдельные заседания будут посвящены другим бактериальным и вирусным поражениям нервной системы

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ▶ Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ▶ Федеральное медико-биологическое агентство
- ▶ Северо-Западное отделение медицинских наук
- ▶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»
- ▶ Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- ▶ Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
- ▶ Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»



Конференция планируется к аккредитации
в Координационном совете по развитию непрерывного
медицинского и фармацевтического образования (НМО)



С более подробной информацией о мероприятии
можно ознакомиться на сайте: www.congress-ph.ru





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

Расстройства сна и тревога

М.Г. Полуэктов, П.В. Пчелина

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

Тревога – эмоция, возникающая в ответ на ситуацию, угрожающую благополучию человека. Реакция тревоги определяется миндалевидным телом, которое запускает каскад реакций активации нейрональных центров в головном мозге, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Эмоциональный ответ регулируют префронтальная кора и гиппокамп. Продолжительное или часто возникающее состояние тревоги при тревожных расстройствах приводит к функциональному нарушению работы системы регуляции эмоций, уменьшению объема префронтальной коры и нейрогенеза в гиппокампе. Нарушения сна, как и любые другие заболевания, сопряжены с повышением уровня тревожности. Близкое расположение структур, отвечающих за регуляцию сна и эмоционального состояния, обуславливает высокую коморбидность тревожных расстройств и нарушений сна. Показано, что высокая тревожность является одним из факторов хронической инсомнии. Обсуждаются связи тревожности с расстройствами движений и нарушениями дыхания во сне.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, тревожность, депривация сна, инсомния, синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног

Определение тревоги и тревожности

Тревога – отрицательное эмоциональное состояние, неловкость, нервозность, беспокойство по поводу события с неопределенным исходом. Эти психологические симптомы часто сопровождаются физиологическими проявлениями в виде потливости, возбуждения, дрожания, головокружения, учащения сердцебиения. В отличие от эмоции страха, связанного с непосредственно воздействующей, явной и определенной угрозой целостности и существованию, тревога вызывается неопределенной, диффузной, безобъектной угрозой, направленной на социальные и личностные ценности человека, межличностные отношения, положение человека в обществе [1]. Стресс, тревога и страх отражают схожие в психологическом и фи-

зиологическом отношении состояния организма, при которых функции внимания и памяти активируются для того, чтобы обработать информацию, послужившую причиной данного эмоционального состояния, и сформировать ответную поведенческую реакцию. Состояние тревоги может быть нормальным и повышать адаптацию, если оно возникает в редких ситуациях и продолжается недолго. Но в случаях, когда это состояние возникает часто, сохраняется на длительный срок и начинает мешать ежедневной активности (работе, учебе, взаимоотношениям), оно становится патологическим. Если эмоция тревоги характеризует состояние субъекта в определенный момент, то тревожность как относительно устойчивая психологическая особенность может сопровождать

человека всю жизнь. У таких людей состояние тревоги возникает чаще, протекает интенсивнее и имеет более низкий порог возникновения. Существуют генетические предпосылки повышенной тревожности [2], хотя ведущую роль в развитии этой личностной особенности играет влияние семьи и окружения. Отсутствие поддержки ребенка (в семье, школе, среди сверстников) формирует во взрослом возрасте тревожность, связанную со сдачей экзаменов, межличностным общением и т.д. Повышенная тревожность создает предпосылки к эмоциональным расстройствам и нарушениям адаптационных возможностей [3].

Физиология и анатомия тревоги

Согласно нейровизуализационным исследованиям, ключевым центром регуляции эмоций и эмоциональной реактивности является миндалевидное тело (амигдала). Структура амигдалы и ее функциональная активность изменяются у пациентов с тревожными расстройствами [4], а также варьируются в зависимости от личностных характеристик, затрагивающих контроль эмоций [5]. В частности, при болевом раздражении амигдала сильнее снабжается кислородом (BOLD-сигнал) у людей, которые успешнее применяют методики контроля негативных эмоций [6]. Помимо амигдалы в формировании и регуляции эмоций задействованы префронтальная кора (ПФК), кора передней поясной извилины, стриатум и гиппокамп. Формирование эмоциональной реакции распространяется как бы снизу вверх: от вентральных нервных структур к корковым. Когнитивная переработка информации о потенциальной угрозе



может привести к ингибированию эмоционального ответа в случае, если он окажется не соответствующим ситуации.

Нейрональный путь формирования чувства тревоги активируется в латеральных и латеробазальных ядрах амигалды, в которые поступает информация о возможной опасности от органов чувств и из центров памяти. Нейроны этих ядер активируют центральное ядро амигалды и опорное ядро краевой полосы. Они в свою очередь связаны с множеством структур гипоталамуса, центрального серого вещества и ядрами ствола головного мозга – центрами, которые обуславливают развитие реакций, направленных на противостояние предполагаемой угрозе.

Ингибирующая реакция, напротив, распространяется сверху вниз: от ПФК и гиппокампа [7, 8]. Различают произвольную и непроизвольную регуляцию эмоционального состояния. Произвольная подразумевает подавление эмоции, отвлечение внимания от информации, вызывающей тревогу, логическую переоценку информации о возможной угрозе и адекватности переживаемой эмоции. Эти механизмы осуществляются посредством дорсомедиальной и вентролатеральной областей ПФК и дорсальной корой передней поясной извилины. При высокой продуктивности мышления, восприятия, памяти люди используют телесно-ориентированные (еда, двигательная активность, занятия йогой) и интеллектуализированные (логический анализ ситуации, самоанализ) способы произвольной регуляции тревоги. При низкой – применяют речевые (вербальная агрессия, общение) и рефлексивные (внутренний диалог, самоубеждение) методы. В целом, чаще люди отдают предпочтение избегающим и пассивным способам саморегуляции в ситуации тревоги, что может привести к ее соматизации [9]. Непроизвольная регуляция эмоции тревоги включает угасание предшествующих эмоциональных реакций, ингибирование реак-

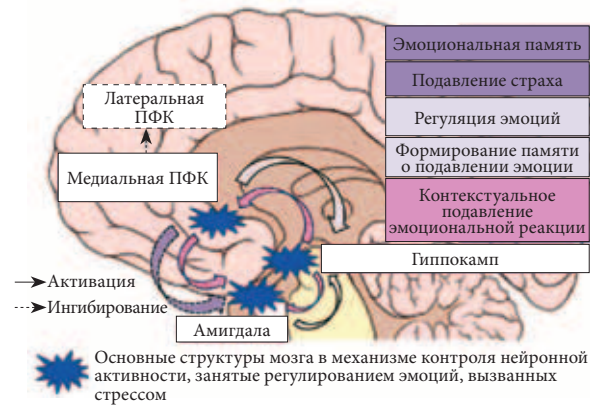
ции автономной нервной системы и физиологической гиперактивации (через взаимодействие амигалды и вентромедиальной ПФК [10]), автоматическое смещение внимания, автоматическую когнитивную оценку и переоценку (за счет активации ростральных отделов передней поясной извилины [11]).

Роль гиппокампа заключается в обеспечении функции памяти, а также в непроизвольном контекстуальном подавлении эмоциональной реакции. В отличие от амигалды, которая обрабатывает информацию о любой угрозе, дорсальный отдел гиппокампа хранит и воспроизводит информацию о ситуации, в которой возникает эта угроза. Это позволяет дифференцировать угрожающие ситуации от ситуаций с низким или средним уровнем риска. Ингибирующее действие гиппокампа на амигалду опосредуется вентромедиальной ПФК, а в случае возобновления подавленного эмоционального ответа – дорсомедиальной ПФК (рисунки [12]) [13].

Амигдала имеет отрицательные связи с центрами области перегородки, прилежащими ядрами и вентральной областью покрышки, ответственным за положительное подкрепление. Таким образом, чувство страха вызывает снижение чувства удовольствия и наоборот. Вентральная область покрышки в свою очередь проецирует дофаминергические нейроны в другие отделы головного мозга, в том числе ПФК.

Согласно результатам магнитно-резонансных исследований функциональных связей в состоянии покоя, в норме активность амигалды положительно коррелирует с активностью гиппокампа, островковой доли, таламуса, стриатума и медиальной лобной извилины [14] и отрицательно – с активностью верхней лобной извилины, средней лобной извилины, задней угловой, теменной и затылочной областями, которые вовлечены в процесс когнитивной переработки эмоций и ингибируют активность амигалды.

Тревожно-аффективные расстройства (паническое расстройство, со-



Нейрональные связи, активирующиеся при стрессовом воздействии

циальная тревожность, фобии, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), посттравматическое стрессовое расстройство) связаны с ухудшением регуляции эмоционального ответа в ситуации постоянно существующей угрозы. Патогенез этих состояний обусловлен гиперактивацией или снижением порога активации амигалды и других структур вентральной нервной системы, что проявляется повышением чувствительности к любой негативной информации. В их развитии играет роль нарушение ингибирующих влияний корковых отделов в результате снижения активности медиальной ПФК, а также нарушение связи между медиальной ПФК и амигалдой. При ГТР, паническом расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве, социальной фобии особое значение приобретают ухудшение дифференцирования угрожающих и безопасных ситуаций и возобновление эмоциональной реакции после ее переоценки. На уровне организма в целом стрессовая реакция, ассоциированная с эмоцией тревоги, активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в результате начинают вырабатываться катехоламины, глюкокортикоиды, готовящие организм к ответу на опасность. Острый стресс вызывает опосредуемое амигалдой высвобождение дофамина в ПФК, повышение уровня норадреналина в ПФК за счет активации амигалдой нейронов голу-



боватого пятна [15, 16]. Повышение уровня катехоламинов также связано с блокировкой их глиальных транспортеров глюкокортикостероидов. Чувствительные к глюкокортикостероидам клетки гиппокампа и ингибирующее действие медиальной ПФК обеспечивают обратную отрицательную связь с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, прекращая реакцию стресса.

Из-за того что центральную роль в механизмах стресса играет активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, длительное воздействие тревоги ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями и различными обменными нарушениями. Постоянное повышение уровня глюкокортикостероидов в крови приводит к снижению дифференциации нейронов в гиппокампе и уменьшению его объема [17]. Это в свою очередь ухудшает регуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и способствует формированию «порочного круга», в результате происходит дальнейшее повреждение клеток. Кроме того, хронический стресс ведет к снижению выделения нейротрофического фактора мозга, необходимого для процесса дифференциации нейронов и участвующего в реализации эффектов нейромедиатора серотонина [18]. Под действием хронического стресса в клетках ПФК также возникают структурные нарушения: уменьшается количество дендритных шипиков пирамидных клеток, участвующих в формировании кратковременной памяти [19]. В других работах отмечается, что снижение количества нейронов ПФК сопровождается повышенным ростом дендритов амигдалы и еще большим усилением восходящих процессов эмоциональной реакции. Воздействие хронического стресса на нейроны гиппокампа и ПФК обуславливает снижение их регуляторных влияний на индуцированную амигдалой эмоциональную реакцию [20].

Предрасположенность к нарушениям нейрональных связей амиг-

далы может закладываться с детства. Разлука ребенка с матерью способствует ухудшению связей с орбитофронтальной корой, островком, гиппокампом, скорлупой, постцентральной извилиной, передней поясной извилиной [21]. Изучены гены, ассоциированные с меньшей устойчивостью связей амигдалы под влиянием внешних стрессов [22, 23]. Кроме того, выделены гены, влияющие на работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и связанные с развитием тревожно-депрессивных расстройств.

Существуют гипотезы о связи между нарушением дифференциации нейронов в гиппокампе и тревожно-аффективными расстройствами, а также о реализации эффекта антидепрессантов через восстановление нейрогенеза. Подтверждена ассоциация хронического стресса с депрессией, шизофренией. У женщин среднего возраста значительный психосоциальный стресс ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера в течение 20 лет [24], хотя механизмы развития стойкого когнитивного дефицита при хронической тревоге не изучены.

Одна из реакций на эмоцию тревоги – стартл-рефлекс (кратковременная стереотипная генерализованная двигательная реакция – вздрагивание). Эта реакция наблюдается у всех млекопитающих и имеет защитное значение. Существует обратная связь между выраженностью тревожных проявлений по шкале Бека и выраженностью стартл-рефлекса. Кроме того, притупление выраженности стартл-рефлекса коррелирует с более частыми стрессовыми событиями, длительным воздействием стрессогенного фактора, множественными психологическими и физическими травмами, часто начинающимися с раннего детства, хроническим течением заболевания и коморбидностью с депрессивными и другими тревожными расстройствами [25]. Таким образом, тяжесть и длительность течения заболевания, по-видимому, истощают нейрональные пути, ответ-

ственные не только за вегетативные реакции, но и за моторный ответ, имеющий защитное значение.

В экспериментах на животных моделях показано, что психоактивные средства, применяемые для коррекции тревожно-аффективных расстройств, снижают когнитивный дефицит [26], увеличивают дифференциацию нейронов гиппокампа [27], восстанавливают связи амигдалы с перечисленными областями [28]. В клинических исследованиях с участием пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами установлено, что физические упражнения и антидепрессанты укрепляют функциональные связи, ответственные за внимание [29], а когнитивно-поведенческая терапия снижает гиперактивацию амигдалы [30].

Нарушения сна при генерализованном тревожном расстройстве

Расстройства сна часто сопутствуют ГТР. О нарушениях сна сообщали 64% пациентов с ГТР, при этом, по данным анамнеза, у 44–73% расстройства сна развились после дебюта ГТР, а до – только у 16–18%. Тревожное расстройство – независимый фактор риска развития инсомнии как у взрослых (отношение шансов 1,39–4,24), так и у детей (2,3–5,5) [31].

Инсомния входит в критерии диагностики ГТР согласно критериям DSM-V [3] «Тревога и волнение, обусловленные тремя из последующих шести симптомов, преобладающими на протяжении шести месяцев»:

- 1) беспокойство или ощущение взвинченности и нахождения «на грани»;
- 2) быстрая утомляемость;
- 3) затрудненная концентрация или ощущение «отключки»;
- 4) раздражительность;
- 5) мышечное напряжение;
- 6) нарушение сна (трудности засыпания или поддержания сна или беспокойный, невосстанавливающий сон).

Для разграничения инсомнии как проявления тревожного расстройства и как самостоятельного



состояния, сопровождающегося тревогой, предлагается использовать следующие критерии. Тревога при ГТР не связана с состоянием сна, она «равномерно» распределена по времени суток, усиливается из-за определенных событий. При инсомнии тревога нарастает в вечернее время, ассоциируется с антиципацией (предчувствием) плохого сна или предполагаемыми проблемами в бодрствовании, следующими за плохим сном (дисфункциональные убеждения в отношении сна).

Структура сна больных ГТР не имеет специфических особенностей. В исследованиях выявляются частые пробуждения, увеличение времени засыпания и бодрствования в период сна, уменьшение представленности глубокого (дельта) сна. Это так называемые активационные изменения, обусловленные высоким уровнем церебральной активации, наблюдаемой и при тревоге, и собственно при инсомнии. В отличие от ГТР при депрессивном расстройстве в структуре полисомнограммы отмечается еще и уменьшение представленности фазы быстрого сна.

При ГТР для устранения тревоги назначают бензодиазепиновые анксиолитики: диазепам, лоразепам, алпразолам (уровень доказательности А) [32]. Самый распространенный в России анксиолитик с показанием к применению при различных формах тревожных расстройств – Феназепам. Бензодиазепиновые производные имеют преимущество при ГТР, сопровождаящемся инсомнией, поскольку позволяют скорректировать сразу оба расстройства.

Высоким уровнем эффективности (уровень доказательности А) при ГТР обладают и препараты других групп:

- имипрамин (трициклические антидепрессанты);
- эсциталопрам, пароксетин, сертралин (ингибиторы обратного захвата серотонина);
- венлафаксин и дулоксетин (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина);

- антипсихотики (кветиапин);
- противосудорожные препараты (прегабалин).

Следует отметить, что при нарушениях сна лечение антидепрессантами должно сопровождаться приемом препаратов со снотворным действием, поскольку клинический эффект в отношении сна при приеме антидепрессантов без седативного действия развивается не сразу, а в течение двух недель. В начале антидепрессивной терапии пациент может испытывать тревогу, чтобы преодолеть усиление тревожных проявлений в первые две-три недели, можно назначить бензодиазепиновый анксиолитик, в частности Феназепам, в качестве «бензодиазепинового моста».

Депривация сна и тревога

Высокий уровень тревоги наряду с ухудшением внимания и повышением раздражительности составляют триаду нейроповеденческих последствий депривации сна, описанных W. Dement [33]. Установлена положительная корреляция между длительностью депривации и выраженностью тревоги. Метаанализ исследований последствий депривации сна продемонстрировал, что повышенный уровень тревожности (по опроснику ситуативной и личностной тревожности Спилбергера) регистрировался после полной депривации сна, но не после ограничения сна [34]. Среди других эффектов депривации сна – снижение порога чувствительности к стрессу и более выраженные стрессовые реакции, нарушение переработки информации, связанной с эмоциями (ухудшение распознавания положительных эмоций).

Нейровизуализационные исследования при депривации сна продемонстрировали снижение нейрональной активности в зоне, отвечающей за внимание (ПФК и внутритеменной борозде) и концентрацию внимания на наиболее значимом стимуле, необходимом для формирования адекватного поведенческого ответа (в островковой и медиальной фронтальной коре). Вместе с тем отмечалось

усиление активности в таламусе, в котором происходит недифференцированная переработка информации, поступающей через все органы чувств [34].

Тесная взаимосвязь тревоги и депривации сна имеет серьезные последствия. Во-первых, в условиях динамичного современного мира увеличивается число случаев частичной депривации сна и диагнозов тревожных расстройств. Во-вторых, оба эти явления независимо друг от друга ассоциируются с множеством расстройств деятельности сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Проблема связи депривации сна с тревогой важна с точки зрения профессиональной медицины. Известно, что недостаточный сон и тревога независимо друг от друга негативно влияют на способность принимать решения и другие профессиональные компетенции [35]. По результатам теста психомоторной бдительности, после депривации сна пациенты затрачивали больше времени для принятия решения и делали больше ошибок. Отсутствие ночного сна значительно повышает риск ошибок в ходе работы, что особенно опасно для людей таких профессий, как водитель, пилот, врач.

Тревога при расстройствах сна

Инсомния тесно связана с тревожными расстройствами. С одной стороны, риск развития инсомнии при тревожном расстройстве составляет 1,39–4,24. С другой стороны, инсомния увеличивает риск возникновения тревожного расстройства в 1,43–3,64 раза. Около 20% пациентов с инсомнией отмечают симптомы тревожного или депрессивного расстройства [36]. Таким образом, инсомния может возникать до тревожного расстройства и способствовать его развитию одновременно с симптомами тревоги или дебютировать уже в развернутой картине тревожного расстройства. Нарушения сна и тревожные расстройства могут долго протекать субклинически, поэтому определить, какое из состояний первично, практи-



чески невозможно. К развитию инсомнических нарушений predisполагают такие личностные характеристики, как нейротизм, интернализация, перфекционизм, интровертированность [37]. Есть в этой взаимосвязи и положительный аспект: лечение одного из коморбидных расстройств оказывает благоприятный эффект на другое [38].

Патогенетические механизмы развития тревоги и инсомнии во многом схожи. Воздействие стресса, активируя амигдалу, помимо эмоциональной реакции запускает процесс гиперактивации, затрагивающий в том числе взаимодействие центров регуляции сна и бодрствования. При длительном течении инсомнии (больше трех месяцев) появляются функциональные и/или структурные изменения в структурах головного мозга:

- снижение орбитофронтального объема [39];
- гипометаболизм во время бодрствования в префронтальной коре с двух сторон;
- гипометаболизм в коре верхней височной извилины теменной и затылочной долей слева;
- гипометаболизм в таламусе, гипоталамусе и ретикулярной формации;
- гиперметаболизм в состоянии сна в ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе, амигдале, гиппокампе, медиальной префронтальной коре, коре островка и передней поясной извилины [40, 41].

Важно отметить, что эти изменения сохраняются в течение всего дня. Это приводит к объективному ухудшению кратковременной, эпизодической памяти и проблемам при решении задач у пациентов с хронической инсомнией по сравнению со здоровыми людьми [35]. Нарушение дневного функционирования при хронической инсомнии, по-видимому, вызвано дисфункцией мозговых структур, которые вовлечены в контроль эмоциональных реакций, когнитивных функций и гиперактивации (гиппокамп, ПФК) [42, 43].

Исследования показали, что выраженность симптомов когнитивного дефицита не зависит от того, сколько пациенты с хронической инсомнией спали накануне, в отличие от группы контроля, в которой ухудшение выполнения заданий на память и внимание оказалось связано с качеством сна в предыдущие ночи и дневной сонливостью в день исследования [35]. Следовательно, характер ухудшения памяти и внимания при инсомнии отличается от такового при депривации сна [44].

Тревога и беспокойство по поводу собственного сна влияют на поведение больного и приводят к формированию «порочного круга» самовозбуждения. Внимание больного концентрируется на всем, что несет потенциальную угрозу сну (собственных мыслях, настроении, окружающей обстановке), а также на последствиях бессонной ночи (усталости, сонливости, снижении работоспособности). Гиперболизация возможной угрозы ночному сну и последствий бессонной ночи приводит к самоограничительному поведению и дальнейшей фиксации внимания на инсомнии [9].

Инсомния – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. С одной стороны, тесная связь инсомнии и тревоги обуславливает активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. С другой, уменьшение продолжительности сна, особенно медленноволнового при инсомнии, снижает ингибирующее влияние на стресс-реактивную систему.

Метод выбора лечения хронической инсомнии – когнитивно-поведенческая терапия. Ее основная цель – устранение дисфункциональных убеждений в отношении сна, поддерживающих нежелательную ночную гиперактивацию нервной системы. Кроме того, в рамках этой методики пациент обучается правильному поведению, минимизирующему риски нарушения сна (соблюдение правил гигиены сна) и увеличивающему давление сна в нужное для этого время.

На фоне когнитивно-поведенческой терапии не только улучшаются показатели самого сна и уменьшается выраженность инсомнии, но и снижается выраженность тревожных и депрессивных проявлений. Так, по данным A. Harvey и соавт. (2007), у пациентов с хронической инсомнией на фоне когнитивно-поведенческой терапии достоверно снижались показатели по шкале депрессии Бека (-75%) и шкале тревоги Бека (-44%) [45]. Однако метаанализ исследований, посвященных изучению влияния когнитивно-поведенческой терапии на тревожность, демонстрирует низкий и умеренно выраженный эффект лечения [46]. Эти данные соответствуют и результатам нашего собственного исследования эффективности нелекарственных методов терапии, проведенного в отделении медицины сна Университетской клинической больницы № 3. 42 пациента с хронической инсомнией прошли двухнедельный курс лечения с применением структурированной методики, объединяющей информационно-образовательные, релаксационные методы и методы поведенческой коррекции (аналог когнитивно-поведенческой терапии). Несмотря на достоверное снижение индекса тяжести инсомнии на 27% ($p = 0,0001$) и уменьшение депрессивных проявлений по шкале депрессии Бека на 30% ($p = 0,04$), статистически значимых изменений на фоне лечения по шкале тревоги Спилберга обнаружено не было: ситуативная тревожность снизилась на 2,9% ($p = 0,58$), личностная – на 0,8% ($p = 0,82$).

Вместе с тем высокая коморбидность инсомнии и тревожных расстройств позволяет подходить к лечению инсомнии «с другой стороны» путем уменьшения выраженности тревоги. Для этого назначают типичные и атипичные анксиолитики, антипсихотики, антидепрессанты и некоторые противосудорожные препараты. При острой (длительностью не более трех месяцев) инсомнии эффективны селективные и не-



Тревога спать мешает? ФЕНАЗЕПАМ® ПОМОГАЕТ!¹

- ★ Устраняет причину бессонницы – тревогу¹
- ★ Выписывается на простом рецептурном бланке 107/у²
- ★ Входит в перечень ЖНВЛП*



1. Середин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. // Феназепам. 25 лет в медицинской практике, Москва: "Наука". – 2007.
2. Приказ Минздрава России от 22.04.2014 №183н «Об утверждении перечня лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету»
*ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

Краткая версия инструкции по медицинскому применению препарата ФЕНАЗЕПАМ®. (Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин)

PN003672/01-110117. Таблетки 0,5 мг или 1 мг или 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** анксиолитическое средство (транквилизатор). **Фармакологические свойства:** Оказывает анксиолитическое, седативно-снотворное, противосудорожное и центральное миорелаксирующее действие. **Показания к применению:** Применяется при различных невротических, неврозоподобных психопатических, психопатоподобных и других состояниях, сопровождающихся тревогой, страхом, повышенной раздражительностью, напряженностью, эмоциональной лабильностью. При реактивных психозах, ипохондрическо-сенестопатическом синдроме (в том числе резистентных к действию других транквилизаторов), вегетативных дисфункциях и расстройствах сна, для профилактики состояний страха и эмоционального напряжения. В качестве противосудорожного средства – височная и миоклоническая эпилепсия. В неврологической практике применяют для лечения гиперкинезов и тиков, ригидности мышц, вегетативной лабильности. **Противопоказания:** Кома, шок, миастения, закрытоугольная глаукома, острые отравления алкоголем, наркотическими анальгетиками и снотворными средствами, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, острая дыхательная недостаточность, тяжелая депрессия; беременность, период лактации, детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность (в том числе к другим бензодиазепинам). **Способ применения и режим дозирования:** Внутрь: при нарушениях сна – 0,5 мг за 20–30 мин до сна. Для лечения невротических, психопатических, неврозоподобных и психопатоподобных состояний начальная доза – 0,5–1 мг 2–3 раза в день. Через 2–4 дня с учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 4–6 мг/сут. При выраженной ажитации, страхе, тревоге лечение начинают с дозы 3 мг/сут, быстро наращивая дозу до получения терапевтического эффекта. При лечении эпилепсии – 2–10 мг/сут. Для лечения алкогольной абстиненции – внутрь, по 2–5 мг/сут. Средняя суточная доза – 1,5–5 мг, ее разделяют на 2–3 приема, обычно по 0,5–1 мг утром и днем и до 2,5 мг на ночь. В неврологической практике при заболеваниях с мышечным гипертонусом назначают по 2–3 мг 1–2 раза/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг. Во избежание развития лекарственной зависимости продолжительность применения феназепам составляет 2 нед (в отдельных случаях длительность лечения может быть увеличена до 2 мес). При отмене феназепам дозу уменьшают постепенно. **Побочные эффекты:** Со стороны нервной системы: в начале лечения – сонливость, чувство усталости, головокружение, снижение способности к концентрации внимания, атасия, дезориентация, неустойчивость походки, замедление психических

и двигательных реакций, спутанность сознания. Прочие: привыкание, лекарственная зависимость; снижение артериального давления (АД); При резком снижении дозы или прекращении приема – синдром отмены. Полный перечень побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка:** Лечение: Специфический антагонист флумазенил (в условиях стационара) (в/в 0,2 мг при необходимости до 1 мг на 5% растворе глюкозы или 0,9% растворе натрия хлорида). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** При одновременном применении феназепам снижает эффективность леводопы у больных паркинсонизмом. Взаимное усиление эффекта при одновременном применении антипсихотических, противосудорожных или снотворных средств, центральных миорелаксантов, наркотических анальгетиков, этанола. Ингибиторы микросомального окисления повышают риск развития токсических эффектов. Индукторы микросомальных ферментов печени уменьшают эффективность. Повышает концентрацию имипрамина в сыворотке крови. При одновременном применении с антигипертензивными средствами возможно усиление антигипертензивного действия. На фоне одновременного назначения клоzapина возможно усиление угнетения дыхания. **Особые указания:** При почечной и/или печеночной недостаточности и длительном лечении необходимо контролировать картину периферической крови и активность печеночных ферментов. Обладает способностью вызывать лекарственную зависимость при длительном приеме в больших дозах (более 4 мг/сут). При внезапном прекращении приема может отмечаться синдром отмены, особенно при длительном приеме (более 8–12 нед). При возникновении у пациентов необычных реакций: повышенная агрессивность, острые состояния возбуждения, чувство страха, мысли о самоубийстве, галлюцинации, усиление мышечных судорог, затруднение засыпания, поверхностный сон, лечение следует прекратить. В процессе лечения категорически запрещается употребление этанола. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по медицинскому применению препарата Феназепам®. **Претензии от покупателей принимает предприятие-производитель:** ПАО «Валента Фарм», 141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2. Тел. (495) 933-48-62, факс (495) 933-48-63



АО «Валента Фарм»
141101, г. Щелково, МО,
ул. Фабричная, 2
тел.: +7 (495) 933 48 62,
факс: +7 (495) 933 48 63

АО «Валента Фарм»
119530, г. Москва,
ул. Генерала Дорохова 18, с.2
тел.: +7 (495) 933 60 80
факс: +7 (495) 933 60 81

Дополнительная информация
по препарату Феназепам®.
www.medi.ru/fenazepam





селективные агонисты ГАМК_A хлоридного рецепторного комплекса. Селективные агонисты (так называемые Z-препараты: зопиклон, золпидем, залеплон), связывающиеся с альфа-субъединицей рецептора, характеризуются только снотворным эффектом. Неселективные агонисты, действующие на все подтипы ГАМК_A-рецептора (содержащие субъединицы альфа 1, 2, 3, 5, 6-го типов), при острой инсомнии оказывают, наряду со снотворным, целый ряд дополнительных эффектов. При тревожных расстройствах, коморбидных инсомнии, важно, чтобы препараты обладали анксиолитическим действием. Оно реализуется за счет связывания препаратов с альфа-2- и альфа-3-субъединицами ГАМК_A-рецепторов, расположенных в структурах мозга, отвечающих за обеспечение ответных реакций и генерацию эмоций (амигдала, кора полушарий, гиппокамп, полосатое тело). Применение бензодиазепиновых транквилизаторов, например Феназепам, в терапевтических дозах способствует снижению уровня тревоги на 82% [47]. Согласно данным этого же исследования, при инсомнии, коморбидной тревожному расстройству, лечение Феназепамом в течение 14 суток улучшает показатели сна на 87%. В исследовании с участием больных ишемической болезнью сердца и неврозоподобными расстройствами, получавших несколько бензодиазепиновых транквилизаторов, было показано, что по анксиолитическому эффекту (70%) Феназепам превосходил диазепам (62%) и хлордиазепоксид (49%) [48].

Клинические исследования выявили положительную корреляцию апноэ сна и тревоги: повышенная тревожность отмечается у 12–17% страдающих синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) [49]. Среди возможных причин повышенной тревожности при СОАС называют недостаточность медленноволнового сна, повышение уровня кортизола в крови, повреждающее гиппокамп, однако не исключается и влияние других

аспектов СОАС. В частности, установлены такие предикторы повышенной тревожности, как жалобы на невозможность заснуть и частые ночные пробуждения [50]. Многочисленные дневные проявления СОАС (дневная сонливость, головные боли, ухудшение памяти и внимания) ухудшают качество жизни, влияя на профессиональные навыки, социальные связи, личную жизнь. Это создает предпосылки для развития тревожно-аффективных нарушений «вторичного» характера.

При проведении нейровизуализационных исследований пациентов с СОАС обнаруживается множество микроочагов ишемии в белом веществе головного мозга, обусловленных поражением сердечно-сосудистой системы [51]. Кроме того, снижается объем серого вещества лобной и теменной долей, передней поясной извилины, базальных ганглиев и гиппокампа [52]. Следует отметить, что базальные ганглии, в которых были выявлены структурные изменения, чувствительны к гипоксии. Это может служить объяснением нарушений аффективного контроля вследствие первичного ишемического поражения этих образований. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, у тревожных пациентов с СОАС, в отличие от пациентов с низким уровнем тревоги, наблюдается более выраженное поражение вентромедиальной ПФК, островковой коры и крючка гиппокампа [53].

На фоне СИПАП-терапии выраженность проявлений тревоги снижается через три месяца после начала лечения [54], что может объясняться упоминавшимся вторичным характером тревожных расстройств при СОАС. С одной стороны, улучшение качества сна способствует репарации поврежденных базальных ганглиев, гиппокампа и ПФК, вызванных гипоксией и повышением уровня кортизола. С другой стороны, нормализация сна устраняет другие дневные симптомы СОАС, которые также вызывают тревогу.

Патогенез нарушений движений во сне остается неясным, поэтому повышенная тревожность при таких состояниях, как синдром беспокойных ног (СБН) и синдром периодических движений конечностей во сне (СПДК), считается вторичным симптомом, развивающимся как реакция на нарушение ночного сна. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что СБН возникает раньше тревожных расстройств. Эпидемиологические исследования выявили повышенный риск развития тревожных расстройств у пациентов с СБН (у 23,2% больных). Среди тревожных расстройств, коморбидных СБН, лидирует паническое тревожное расстройство (у 16,7% больных) [55]. Риск развития тревожно-депрессивных расстройств коррелирует с выраженностью СБН и наиболее высок у испытуемых, отмечавших проявления СБН ежедневно.

Синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей во сне отличаются высокой коморбидностью. Лишь 20% пациентов с СБН не имеют СПДК, причем у этой группы пациентов выше риск развития депрессивных и тревожных расстройств, а при полисомнографическом исследовании обнаруживается более высокий индекс спонтанных пробуждений [56]. Полисомнографическое исследование при СПДК продемонстрировало ожидаемое увеличение количества пробуждений, изменение стадий сна и представленности первой стадии сна. При этом картирование дневной электроэнцефалограммы показало повышение индекса альфа-1-активности, что совпадает с показателями электроэнцефалограммы при тревожном расстройстве. Патогенез этих изменений остается невыясненным. Таким образом, результаты эпидемиологических исследований позволяют говорить о коморбидности тревожных расстройств и нарушений сна. Однако если в случае инсомнии роль повышенной тревожности хорошо изучена, механизм коморбидности с другими нарушениями сна требует дальнейших исследований. *



Литература

1. Клиническая психология. Словарь / под ред. Н.Д. Твороговой. М.: ПЕП СЭ, 2007.
2. *Hettema J.M., Prescott C.A., Myers J.M. et al.* The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. № 2. P. 182–189.
3. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition: DSM 5 / American Psychiatric Association. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, 2013.
4. *Etkin A., Wager T.D.* Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164. № 10. P. 1476–1488.
5. *Abler B., Hofer C., Walter H. et al.* Habitual emotion regulation strategies and depressive symptoms in healthy subjects predict fMRI brain activation patterns related to major depression // *Psychiatry Res.* 2010. Vol. 183. № 2. P. 105–113.
6. *Lapate R.C., Lee H., Salomons T.V. et al.* Amygdalar function reflects common individual differences in emotion and pain regulation success // *J. Cogn. Neurosci.* 2012. Vol. 24. № 1. P. 148–158.
7. *Phillips M.L., Ladouceur C.D., Drevets W.C.* A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* 2008. Vol. 13. № 9. P. 829, 833–857.
8. *Gross J.J.* Emotion regulation: affective, cognitive, and social consequences // *Psychophysiology.* 2002. Vol. 39. № 3. P. 281–291.
9. *Рассказова Е.И.* Нарушения психологической саморегуляции при невротической инсомнии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
10. *Quirk G.J., Mueller D.* Neural mechanisms of extinction learning and retrieval // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. № 1. P. 56–72.
11. *Vuilleumier P., Armony J.L., Driver J., Dolan R.J.* Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study // *Neuron.* 2001. Vol. 30. № 3. P. 829–841.
12. *Mah L., Szabuniewicz C., Fiocco A.J.* Can anxiety damage the brain? // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2016. Vol. 29. № 1. P. 56–63.
13. *Ahs F., Kragel P.A., Zielinski D.J. et al.* Medial prefrontal pathways for the contextual regulation of extinguished fear in humans // *Neuroimage.* 2015. Vol. 122. P. 262–271.
14. *Roy A.K., Shehzad Z., Margulies D.S. et al.* Functional connectivity of the human amygdala using resting state fMRI // *Neuroimage.* 2009. Vol. 45. № 2. P. 614–626.
15. *Deutch A.Y., Roth R.H.* The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system // *Prog. Brain Res.* 1990. Vol. 85. P. 367–402.
16. *Nakane H., Shimizu N., Hori T.* Stress-induced norepinephrine release in the rat prefrontal cortex measured by microdialysis // *Am. J. Physiol.* 1994. Vol. 267. Vol. 6. Pt. 2. P. 1559–1566.
17. *Gould E., Cameron H.A., Daniels D.C. et al.* Adrenal hormones suppress cell division in the adult rat dentate gyrus // *J. Neurosci.* 1992. Vol. 12. № 9. P. 3642–3650.
18. *Mattson M.P., Maudsley S., Martin B.* BDNF and 5-HT: a dynamic duo in agerelated neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* 2004. Vol. 27. № 10. P. 589–594.
19. *Shansky R.M., Hamo C., Hof P.R. et al.* Stress-induced dendritic remodeling in the prefrontal cortex is circuit specific // *Cereb. Cortex.* 2009. Vol. 19. № 10. P. 2479–2484.
20. *Vyas A., Mitra R., Shankaranarayana Rao B.S., Chattarji S.* Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. № 15. P. 6810–6818.
21. *Gee D.G., Gabard-Durnam L.J., Flannery J. et al.* Early developmental emergence of human amygdala – prefrontal connectivity after maternal deprivation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110. № 39. P. 15638–15643.
22. *Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M. et al.* 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression // *Nat. Neurosci.* 2005. Vol. 8. № 6. P. 828–834.
23. *Dannlowski U., Ohrmann P., Konrad C. et al.* Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 12. № 1. P. 11–22.
24. *Johansson L., Guo X., Hallstrom T. et al.* Common psychosocial stressors in middle-aged women related to longstanding distress and increased risk of Alzheimer's disease: a 38-year longitudinal population study // *BMJ Open.* 2013. Vol. 3. № 9. ID e003142.
25. *Lang P.J., Bradley M.M., Cuthbert B.N., Patrick C.J.* Emotion and psychopathology: a startle probe analysis // *Prog. Exp. Pers. Psychopathol. Res.* 1993. Vol. 16. P. 163–199.
26. *Bondi C.O., Jett J.D., Morilak D.A.* Beneficial effects of desipramine on cognitive function of chronically stressed rats are mediated by alpha1-adrenergic receptors in medial prefrontal cortex // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010. Vol. 34. № 6. P. 913–923.
27. *Chen G., Rajkowska G., Du F. et al.* Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium // *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75. № 4. P. 1729–1734.
28. *Chen C.H., Suckling J., Ooi C. et al.* Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. № 8. P. 1909–1918.
29. *Andreescu C., Sheu L.K., Tudorascu D. et al.* Emotion reactivity and regulation in late-life generalized anxiety disorder: functional connectivity at baseline and post-treatment // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2015. Vol. 23. № 2. P. 200–214.
30. *Fonzo G.A., Ramsawh H.J., Flagan T.M. et al.* Cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder is associated with attenuation of limbic activation to threat-related facial emotions // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 169. P. 76–85.
31. *Lichstein K.L., Taylor D.J., McCrae C.S. et al.* Insomnia: epidemiology and risk factors // *Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed.* Philadelphia: Elsevier, 2016. P. 761–768.
32. *Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision // *World J. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 9. № 4. P. 248–312.



33. Dement W. The effect of dream deprivation // *Science*. 1960. Vol. 131. № 3415. P. 1705–1707.
34. Pires G.N., Bezerra A.G., Tufik S. et al. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis // *Sleep Med*. 2016. Vol. 24. P. 109–118.
35. Shekleton J.A., Flynn-Evans E.E., Miller B. et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning // *Sleep*. 2014. Vol. 37. № 1. P. 107–116.
36. Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 2. P. 213–218.
37. Principles and practice of sleep medicine / ed. by M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016.
38. Mason E.C., Harvey A.G. Insomnia before and after treatment for anxiety and depression // *J. Affect. Disord*. 2014. Vol. 168. P. 415–421.
39. Altena E., Vrenken H., Van Der Werf Y.D. et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study // *Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 67. № 2. P. 182–185.
40. Nofzinger E.A., Buysse D.J., Germain A. et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. № 11. P. 2126–2128.
41. Altena E., Van Der Werf Y.D., Sanz-Arigita E.J. et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia // *Sleep*. 2008. Vol. 31. № 9. P. 1271–1276.
42. Fichten C.S., Creti L., Amsel R. et al. Poor sleepers who do not complain insomnia: myths and realities about psychological and lifestyle characteristics of older good and poor sleepers // *J. Behav. Med*. 1995. Vol. 18. № 2. P. 189–223.
43. Chambers M.J., Kim J.Y. The Role of state-trait anxiety in insomnia and daytime restedness // *Behav. Med*. 1993. Vol. 19. № 1. P. 42–46.
44. Jung C.M., Ronda J.M., Czeisler C.A. et al. Comparison of sustained attention assessed by auditory and visual psychomotor vigilance tasks prior to and during sleep deprivation // *J. Sleep Res*. 2011. Vol. 20. № 2. P. 348–355.
45. Harvey A.G., Sharpley A.L., Ree M.J. et al. An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia // *Behav. Res. Ther*. 2007. Vol. 45. № 10. P. 2491–2501.
46. Belleville G., Cousineau H., Levrier K. et al. Meta-analytic review of the impact of cognitive-behavior therapy for insomnia on concomitant anxiety // *Clin. Psychol. Rev*. 2011. Vol. 31. № 4. P. 638–652.
47. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г. и др. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007.
48. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М.: Медиа Сфера, 2005.
49. DeZee K.J., Hatzigeorgiou C., Kristo D. et al. Prevalence of and screening for mental disorders in a sleep clinic // *J. Clin. Sleep Med*. 2005. Vol. 1. № 2. P. 136–142.
50. Shapiro A.L. Anxiety in middle-aged men with obstructive sleep apnea: state of the science // *J. Am. Assoc. Nurse Pract*. 2014. № 26. P. 689–695.
51. Davies C.W., Crosby J.H., Mullins R.L. et al. Case control study of cerebrovascular damage defined by magnetic resonance imaging in patients with OSA and normal matched control subjects // *Sleep*. 2001. Vol. 24. № 6. P. 715–720.
52. Macey P.M., Henderson L.A., Macey K.E. et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002. Vol. 166. № 10. P. 1382–1387.
53. Kumar R., Macey P.M., Cross R.L. et al. Neural alterations associated with anxiety symptoms in obstructive sleep apnea syndrome // *Depress. Anxiety*. 2009. Vol. 26. № 5. P. 480–491.
54. Sánchez A.I., Buéla-Casal G., Bermúdez M.P., Casas-Maldonado F. The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients // *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2001. Vol. 55. № 6. P. 641–646.
55. Becker P.M., Sharon D. Mood disorders in restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) // *J. Clin. Psychiatry*. 2014. Vol. 75. № 7. P. e679–694.
56. Lee H.B., Song M.L., Koo B.B., Cho Y.W. Mood symptoms and restless legs syndrome without periodic limb movements during sleep: is it a clinical subtype? // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 2017. Vol. 29. № 1. P. 52–59.

Sleep Disorders and Anxiety

M.G. Poluektov, P.V. Pchelina

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

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

Anxiety is the emotion normally arising in response to a situation threatening well-being of a person. Amygdala triggers anxiety reaction by activating specific neural circuits and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Control of emotional response is conducted by prefrontal cortex and hippocampus. Prolonged or frequent emotion in anxiety disorders causes functional deficit in emotional regulation, impaired hippocampal neurogenesis and structural degeneration of the prefrontal cortex. Sleep disorders are similar to any illness associated to higher anxiety. But the close connectivity of centers regulating sleep and emotions determines higher comorbidity of sleep and anxiety disorders. It is known that anxiety plays part of the development of chronic insomnia. Correlations between anxiety and sleep-related movement disorders or sleep-related breathing disorders currently are under discussion.

Key words: *sleep, sleep disorders, anxiety, sleep deprivation, insomnia, obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome*



ДЕТСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ – ОСНОВА ЗДОРОВЬЯ НАЦИИ

ПЕРВЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ
КОНГРЕСС

www.detskaya-reabilitasiya.ru

6-7

апреля
2018

ОРГАНИЗАТОРЫ



АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ



Национальная ассоциация
экспертов по проблемам
детского церебрального паралича
и сопряженных заболеваний





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

Влияние нарушений сна на показатели равновесия у больных дисциркуляторной энцефалопатией

С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов, Л.М. Антоненко

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

Хроническая инсомния – одна из наиболее частых проблем пациентов пожилого возраста. Установлено, что нарушение сна ухудшает компенсаторные механизмы поддержания равновесия. Проведено сравнительное исследование, в котором оценивались постурографические показатели у пациентов с хронической инсомнией. Обследование прошли 32 человека (25 женщин и 7 мужчин, средний возраст $63,6 \pm 4,7$ года) с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Больные были разделены на группы: с инсомнией ($n = 20$) и без инсомнии ($n = 12$).

У пациентов с инсомнией выявлено достоверное увеличение длины ($450,7 \pm 156,2$ против $298,0 \pm 83,3$ мм, $p = 0,004$) и площади ($332 \pm 252,5$ против $169,5 \pm 80,0$ мм², $p = 0,03$) статокинезиограммы, а также скорости перемещения центра давления с закрытыми глазами ($15,0 \pm 5,2$ против $9,9 \pm 2,7$ мм/с, $p = 0,004$), что свидетельствует о нарушении компенсаторных механизмов поддержания равновесия. Кроме того, обнаружены корреляционные связи уровня тревоги по Спилбергеру с длиной статокинезиограммы ($r = -0,4$) и скоростью перемещения центра давления ($r = -0,4$). Подтверждены нарушения постурального контроля у больных с нарушением ночного сна, наиболее выраженные при низком уровне тревоги.

Ключевые слова: сон, расстройства сна, инсомния, равновесие, постурография

Контроль равновесия при стоянии и ходьбе – одна из главных функций центральной нервной системы, которая осуществляется с использованием афферентной информации различной модальности: зрительной, соматосенсорной, вестибулярной – при участии опорно-двигательного аппарата. Система регуляции равновесия обладает высокой надежностью и прочностью, однако при ряде заболеваний и в процессе старения эффективность компенсаторных механизмов контроля постуральных функций снижается. Последствиями нарушения равновесия в пожилом возрасте становятся несчастные случаи на производстве и бытовые травмы в связи с падениями. Обычно проблема падений характерна для людей 65 лет и старше, даже единственное падение в этом возрасте может свиде-



тельствовать о снижении функции постуральной стабильности. От 50 до 70% падений у лиц пожилого и старческого возраста происходит во время ходьбы [1]. Важно также отметить, что экономические затраты, связанные с падениями в пожилом возрасте, например, в США составляют около 19 млрд долларов в год [2]. Среди многочисленных причин нарушения равновесия в пожилом возрасте доминирует патология периферического вестибулярного аппарата и центральных механизмов обеспечения равновесия на фоне сосудистых заболеваний головного мозга. Имеют место также другие причины нарушения равновесия в этой возрастной группе: анемия, нарушение зрения, дегенеративные изменения в шейном отделе позвоночника, фобические расстройства и прием лекарственных средств.

Старение само по себе не приводит к расстройству сна, но различные заболевания, связанные со старением, являются факторами риска развития прежде всего хронической инсомнии. По данным эпидемиологических исследований, инсомнией страдает 6% людей в общей популяции. Среди лиц старше 70 лет эта патология встречается в два раза чаще, чем среди людей среднего возраста. Неудовлетворенность сном отмечается у 25% мужчин и 50% женщин пожилого возраста [3].

Малоизученным остается вопрос влияния нарушений сна и дневной сонливости на показатели равновесия. Так, J. Ma и соавт. (2009) изучали возможность определения ранних признаков усталости при помощи постурографии (количественной оценки показателей равновесия). Были обследованы добровольцы (средний возраст 20,7 года) до и после 24-часовой депривации (лишения) сна. Постурографические показатели этих испытуемых после депривации сна значительно ухудшились [4]. M. Patel и соавт. (2008) исследовали эффективность постурального контроля и адаптации

после депривации сна в зависимости от субъективной сонливости у 18 здоровых людей (средний возраст 23,8 года). Постуральный контроль и адаптация после 36-часовой депривации сна значительно ухудшились на фоне увеличения уровня сонливости [5]. S. Aguiar и соавт. (2015) оценивали воздействие визуальной информации (тест крутящейся комнаты) на постуральный контроль у молодых людей после депривации сна. Оказалось, что депривация сна стала причиной ухудшения постуральных функций при предъявлении визуальной информации [6]. N. Avni и соавт. (2006) изучали возможность применения постурографии как индикатора усталости на десяти молодых добровольцах в возрасте от 18 до 33 лет. Постурографические показатели измерялись 12 раз в течение 25-часовой депривации сна. Результаты постурографии коррелировали с показателями, оценивавшими степень усталости: когнитивными тестами и тестом психомоторной бдительности. Результаты анализа свидетельствовали об ухудшении постурографических показателей и когнитивных функций в связи с усталостью после депривации сна [7]. Целью Y. Morad и соавт. (2007) также стало изучение возможностей выявления усталости после 26-часовой депривации сна с помощью оценки постурографических показателей. Усталость оценивалась субъективно с помощью Стэнфордской шкалы сонливости. Были обнаружены корреляционные связи между уровнем сонливости и показателями равновесия с закрытыми глазами после депривации сна. Авторы полагают, что постурография при избыточной дневной сонливости может быть перспективным скрининговым методом диагностики усталости [8].

Исследования связи нарушений сна с показателями равновесия у лиц пожилого возраста не проводились. Целью нашей работы стало изучение этого вопроса.

Материал и методы

Характеристика групп и критерии отбора. Набор пациентов проводился на базе клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Обследовано 32 пациента (7 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 58 до 75 лет (средний возраст $63,6 \pm 4,7$ года) с диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Диагноз ставился на основании жалоб, данных нейропсихологического обследования, результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга (первая и вторая степень по шкале Фазекаса) [9]. Больные были разделены на две группы: с хронической инсомнией ($n = 20$) и без инсомнии ($n = 12$). Диагноз хронической инсомнии ставился согласно критериям Международной классификации расстройств сна (МКРС) третьего пересмотра (2014) [10]. Критерии исключения:

- прием препаратов, влияющих на сон, отказ или отсутствие возможности прекратить прием этих препаратов как минимум за три дня до начала исследования и на весь период исследования;
- злоупотребление лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе;
- патология центрального и периферического вестибулярного аппарата;
- заболевания, вызывающие поражение периферической нервной системы;
- ранее диагностированные эндогенные психические заболевания;
- деменция;
- работа по сменному графику;
- иные заболевания, влияющие на глубину и продолжительность сна: синдром обструктивного апноэ сна средней и тяжелой степени (индекс апноэ – гипопноэ ≥ 15 эпиз./ч), синдром беспокойных ног;



- выраженный болевой синдром;
- тяжелые хронические заболевания, а также соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, не позволяющие принимать участие в исследовании.

Все испытуемые подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании согласно форме, установленной и одобренной Локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Дизайн исследования. Исследование имело сравнительный (контролируемый) дизайн, в рамках которого в качестве целевой группы выступали больные с дисциркуляторной энцефалопатией и инсомнией, а в качестве группы сравнения – больные дисциркуляторной энцефалопатией без инсомнии. Продолжительность наблюдения составила четверо суток. Предусматривалось три визита. Пациенты подписывали информированное согласие, заполняли анкету, проходили инструментальную диагностику: актиграфию, множественный тест латентности сна (МТЛС) и постурографию. По результатам обследования проводилась беседа с пациентами (рисунок).

Анкетирование. На первом визите пациенты проходили клиническое интервью, после которого самостоятельно заполняли Эпвортскую шкалу сонливости [11], Индекс тяжести инсомнии

[12], Питтсбургский индекс качества сна [13], Берлинский опросник апноэ [14], шкалу тревоги Спилбергера [15], шкалу депрессии Бека [16].

Актиграфия. В рамках первого визита также проводилась регистрация двигательной активности датчиком в форме наручных часов, закрепляемым на запястье. Использовался прибор *SOMNOwatch™* (SOMNOmedics, Германия), программное обеспечение *DOMINO light* (версия 1.4.0). Длительность ношения датчика – два дня. Определялись время засыпания и время периода сна (мин.), время бодрствования в период сна (мин.) и эффективность сна (%).

МТЛС. Для объективизации избыточной дневной сонливости во время второго визита выполнялся МТЛС. При проведении теста пациенты находились в постели в затемненной, звукоизолированной комнате. Осуществлялось четыре 20-минутных попытки засыпания, разделенных между собой двухчасовыми интервалами. В расшифровке данных использовались критерии Американской академии медицины сна 2007 г. [17]. Оценивались среднее время засыпания (мин.) и наличие эпизодов раннего начала фазы быстрого сна.

Постурография. Показатели равновесия оценивались во время второго визита с применением компьютеризированной постурографической платформы с биологической обратной связью (стабилоплатформа ST-150 «Биомера», Россия). Исследование проводи-

лось утром, через два часа после пробуждения. Стабилография включала проведение функциональной пробы Ромберга, при которой пациент стоял на платформе с опорой на две ноги (пятки вместе, носки немного врозь) с опущенными руками по 30 секунд с открытыми и закрытыми глазами. Вычислялись длина (мм) и площадь статокинезиограммы (мм²), а также скорость перемещения центра давления (мм/с).

Статистическая обработка. Формирование статистической матрицы и обработка результатов осуществлялись при помощи программы Statistica 7.0 (SatSoft Inc., США). Описательные данные для непрерывных переменных представлены в виде средних и среднеквадратического отклонения. Сравнительный анализ производился с применением t-критерия Стьюдента (для двух групп) и критерия Краскела – Уоллиса (для трех групп). Для выявления связей между непрерывными переменными использовался корреляционный анализ Пирсона. Критический уровень значимости (p) для проверки верности статистических гипотез составлял менее 0,05.

Результаты

Выполнено сравнение показателей стабилографии у больных с нарушением сна и без нарушений сна.

У пациентов синсомнией в сравнении с пациентами без нарушений сна выявлено достоверное увеличение длины ($450,7 \pm 156,2$ против $298,0 \pm 83,3$ мм, $p = 0,004$) и площади ($332 \pm 252,5$ против $169,5 \pm 80,0$ мм², $p = 0,03$) статокинезиограммы, скорости перемещения центра давления с закрытыми глазами ($15,0 \pm 5,2$ против $9,9 \pm 2,7$ мм/с, $p = 0,004$) (табл. 1). Обнаружены отрицательные корреляционные связи между уровнем тревожности по шкале Спилбергера с длиной статокинезиограммы ($r = -0,4$) и скоростью перемещения центра давления ($r = -0,4$). Высказано предположе-

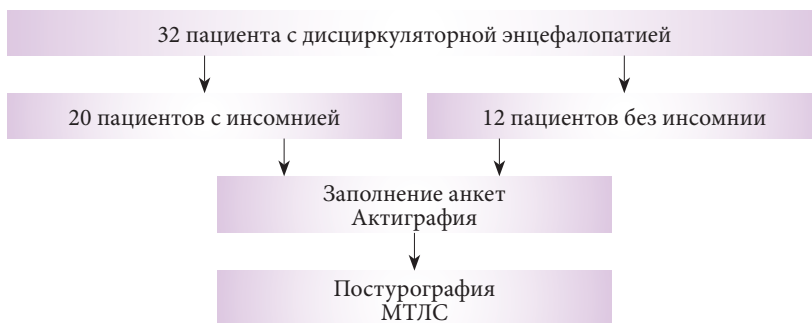


Схема исследования



Таблица 1. Показатели статокинезиограммы у пациентов с инсомнией и без нее

Показатель статокинезиограммы	Пациенты с инсомнией (n = 20)	Пациенты без инсомнии (n = 12)	Достоверность различий
Длина, мм:			
■ с открытыми глазами	243,2 ± 72,6	213,1 ± 51,5	p = 0,219
■ закрытыми глазами	450,7 ± 156,2	298,0 ± 83,3	p = 0,004
Площадь, мм ² :			
■ с открытыми глазами	152,9 ± 78,4	120,3 ± 73,5	p = 0,254
■ закрытыми глазами	332,1 ± 252,5	169,5 ± 80,0	p = 0,039
Скорость перемещения центра давления, мм/с:			
■ с открытыми глазами	8,0 ± 2,4	7,1 ± 1,7	p = 0,227
■ закрытыми глазами	15,0 ± 5,2	9,9 ± 2,7	p = 0,004

ние о том, что высокая тревожность пациентов может влиять на результаты тестов равновесия независимо от наличия нарушений сна. В связи с этим больные с инсомнией были разделены на две группы в зависимости от уровня личностной тревожности по шкале Спилбергера (менее 44 баллов – низкая и умеренная тревожность и более 45 баллов – высокая тревожность) (табл. 2). При сравнении показателей равновесия в выделенных группах обнаружено, что длина и площадь статокинезиограммы, а также скорость перемещения центра давления с закрытыми глазами достоверно отличаются у пациентов с хронической инсомнией и низкой/умеренной тревожностью и пациентов без нарушений сна. Были сопоставлены показатели равновесия с характеристиками

сна и бодрствования пациентов методом корреляционного анализа. Не выявлено достоверной корреляции с характеристиками равновесия и индексом тяжести инсомнии, Эпвортской шкалой сонливости, Питтсбургским индексом качества сна, Берлинским опросником апноэ. Кроме того, не установлены корреляционные связи показателей равновесия с результатами таких объективных методов оценки сна и сонливости, как актиграфия и МТЛС.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают более выраженную поструральную неустойчивость у больных дисциркуляторной энцефалопатией и расстройствами сна по сравнению с больными без инсомнии. Данные немногочисленных зарубежных исследований также подтверждают эту связь у молодых людей, как это было показано в работах Y. Morad и соавт. (2007), J. Ma и соавт. (2009), M. Patel и соавт. (2008) [4, 5, 8].

Связь равновесия и сна у пожилых людей ранее не изучалась ни в нашей стране, ни за рубежом. Между тем именно в этой возрастной группе нарушения сна встречаются часто, а последствия нарушений равновесия могут оказаться весьма существенными и даже фатальными. В проведенном исследовании не обнаружено связи степени усталости с показателями равновесия, как в других работах, поскольку в них применяли тесты для оценки этой характеристики усталости (тест психомоторной бдительности),

Таблица 2. Сравнение показателей равновесия в зависимости от наличия нарушений сна и уровня тревожности

Показатель статокинезиограммы	Пациенты без инсомнии (n = 12)	Пациенты с инсомнией и низкой/умеренной тревожностью (n = 12)	Пациенты с инсомнией и высокой тревожностью (n = 12)
Длина, мм:			
■ с открытыми глазами	213,1 ± 51,5	262,9 ± 92,4	223,5 ± 41,5
■ закрытыми глазами	298,0 ± 83,3*	531,4 ± 175,7*	370,0 ± 78,5
Площадь, мм ² :			
■ с открытыми глазами	120,3 ± 73,5	154,4 ± 92,0	151,4 ± 67,3
■ закрытыми глазами	169,5 ± 80,0*	401,0 ± 312,5*	263,3 ± 162,7
Скорость перемещения центра давления, мм/с:			
■ с открытыми глазами	7,1 ± 1,7	8,7 ± 3,0	7,4 ± 1,3
■ закрытыми глазами	9,9 ± 2,7*	17,6 ± 5,8*	12,3 ± 2,6

* Достоверные отличия между первой и второй группами (p < 0,05).



а в данном исследовании акцент был сделан на оценке сна и его последствий.

N. Avni и соавт. (2006), Y. Morad и соавт. (2007), J. Ma и соавт. (2009) оценивали дневную сонливость только с помощью субъективных методов обследования [4, 7, 8]. В данном исследовании уровень дневной сонливости оценивался с помощью объективного метода МТЛС, что позволило исключить ошибки, связанные со смешиванием понятий «усталость» и «сонливость», возникающих при опросах. Тем не менее, по данным этого теста, корреляция степени сонливости с нарушением баланса не обнаружена. Значит, нарушения сна влияют на показатели баланса не через систему гомеостата (давления сна), которая определяет выраженность усталости и сонливости. Можно предположить, что воздействие нарушений сна на равновесие опосредуется каким-то другим механизмом или же коморбидным процессом, например эмоциональными нарушениями, которые часто встречаются при расстройствах сна. Действительно, получена достоверная отрицательная корреляционная связь уровня тревоги с показателями стабильности: длиной и площадью статокинезиограммы, скоростью перемещения центра давления с закрытыми глазами. Тревога высоко коморбидна инсомнии, поэтому можно было ожидать, что больные с высоким уровнем тревожности будут иметь и большую степень нарушений сна, и большую выраженность неустойчивости. Этого не произошло. Тревога повышала интенсивность и напряженность постурального контроля, который наиболее ярко проявлялся при отсутствии потока зрительной афферентации в пробе с закрытыми глазами. Повышение уровня тревоги приводит к усилению контроля статического и динамического равновесия путем увеличения активирующих влияний в системе лобно-

подкорково-стволовых связей, обеспечивающих высшую регуляцию статолокомоторной системы. При достаточном потоке зрительной афферентации контроль устойчивости и определение угрозы падения осуществляются зрительным анализатором и не требуют избыточной активации проприоцептивного контроля. При закрытии глаз весь поток афферентации перераспределяется между вестибулярной и проприоцептивной системами, которые не могут в достаточной степени обеспечить информацию о состоянии окружающей среды и вероятности дестабилизирующих воздействий. При усилении тревоги происходит избыточная активация проприоцептивного контроля, что приводит к уменьшению амплитуды колебательных движений и, как следствие, уменьшению площади и длины статокинезиограммы. Это удалось подтвердить в ходе исследования, разделив пациентов на группы с высоким и низким уровнями тревоги (см. табл. 2). При этом у пациентов с инсомнией и низким/умеренным уровнем тревоги длина и площадь статокинезиограммы были достоверно больше в пробе с закрытыми глазами по сравнению как с пациентами без инсомнии, так и с пациентами с инсомнией и высоким уровнем тревоги. Это указывает на увеличение неустойчивости у пациентов с инсомнией по сравнению с пациентами без нарушений сна и на избыточную активацию системы проприоцептивного контроля в условиях дефицита зрительной афферентации при нарастании уровня тревоги у пациентов с инсомнией.

Таким образом, негативное влияние нарушений сна на показатели равновесия реализуется не через сонливость и не через механизмы коморбидных эмоциональных расстройств, а каким-то другим образом. Можно предположить, что нарушения сна могут приводить к нарушению баланса за счет дефектности систем, орга-

низирующих само бодрствование (arousal systems). По современным представлениям, «драйв» бодрствования определяется не давлением сна, а другими механизмами, и для количественной оценки этого механизма следует использовать другой метод – тест поддержания бодрствования.

Инсомния сопровождается состоянием гиперактивации (hyperarousal) систем, организующих бодрствование, и именно это определяет жалобы у этих больных на некачественный сон при относительно большом его количестве. В том случае, когда инсомнические нарушения не сопровождаются заметной тревогой (фактором, повышающим интенсивность постурального контроля), высокий уровень активации, избыточный для обеспечения нормального функционирования системы поддержания равновесия, приводит к ее дисбалансу. Для подтверждения этого предположения требуется оценить состояние проведения именно по путям проприоцептивной системы, чтобы доказать ее гиперактивность у больных инсомнией. Что касается состояния эффекторного звена этой системы при хронической инсомнии, то центральная сенситизация первичной моторной коры уже была выявлена с применением транскраниальной магнитной стимуляции [18].

Выводы

Нарушения сна в форме инсомнии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией сопровождаются ухудшением показателей равновесия.

Степень выраженности дневной сонливости не влияет на показатели равновесия у больных дисциркуляторной энцефалопатией. Увеличение уровня тревожности у больных инсомнией сопровождается уменьшением длины и площади статокинезиограммы, что может указывать на повышение интенсивности и напряженности контроля постуральных реакций при усилении тревожных расстройств. *



Литература

1. LaFont C., Baroni A., Allard M. et al. Falls, gait and balance disorders in the elderly: from successful aging to frailty (facts and research in gerontology). New York: Springer Publishing Company, 1996.
2. Lee A., Lee K., Khang P. Preventing falls in the geriatric population // Perm. J. 2013. Vol. 17. № 4. P. 37–39.
3. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии // Consilium Medicum. 2007. № 2. С. 133–137.
4. Ma J., Yao Y., Ma R. et al. Effects of sleep deprivation on human postural control, subjective fatigue assessment and psychomotor performance // J. Int. Med. Res. 2009. Vol. 37. № 5. P. 1311–1320.
5. Patel M., Gomez S., Berg S. et al. Effects of 24-h and 36-h sleep deprivation on human postural control and adaptation // Exp. Brain Res. 2008. Vol. 185. № 2. P. 165–173.
6. Aguiar S.A., Barela J.A. Adaptation of sensorimotor coupling in postural control is impaired by sleep deprivation // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0122340.
7. Avni N., Avni I., Barenboim E. et al. Brief posturographic test as an indicator of fatigue // Psychiatry Clin. Neurosci. 2006. Vol. 60. № 3. P. 340–346.
8. Morad Y., Azaria B., Avni I. et al. Posturography as an indicator of fatigue due to sleep deprivation // Aviat. Space Environ. Med. 2007. Vol. 78. № 9. P. 859–863.
9. Kim T.W., Kim Y.H., Kim K.H., Chang W.H. White matter hyperintensities and cognitive dysfunction in patients with infratentorial stroke // Ann. Rehabil. Med. 2014. Vol. 38. № 5. P. 620–627.
10. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
11. Johns M.W. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale // Chest. 1993. Vol. 103. № 1. P. 30–36.
12. Morin C.M., Belleville G., Belanger L., Ivers H. The insomnia severity index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response // Sleep. 2011. Vol. 34. № 5. P. 601–608.
13. Buysse D.J., Reynolds C.F. 3rd, Monk T.H. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice // Psychiatry Res. 1989. Vol. 28. № 2. P. 193–213.
14. Srijithesh P.R., Shukla G., Srivastav A. et al. Validity of the Berlin Questionnaire in identifying obstructive sleep apnea syndrome when administered to the informants of stroke patients // J. Clin. Neurosci. 2011. Vol. 18. № 3. P. 340–343.
15. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб., 2002. С. 124–126.
16. Beck A.T., Steer R.A., Brown G. Beck depression inventory-II. Test name created by PsycTESTS // www.psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Ft00742-000.
17. Richard B., Berry M., Budhiraja R. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events // J. Clin. Sleep Med. 2012. Vol. 15. № 5. P. 597–619.
18. Van der Werf Y.D., Altena E., van Dijk K.D. et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? A study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy // Biol. Psychiatry. 2010. Vol. 68. № 10. P. 950–955.

Effects of Chronic Insomnia on Balance Indicators in Patients with Mild Cognitive Impairment

S.L. Tsenteradze, M.G. Poluektov, L.M. Antonenko

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

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

Chronic insomnia is one of the most common problems in elderly patients and its prevalence is increasing with every decade of life. Sleep disturbance worsens the compensatory mechanisms of balance. 32 patients (mean age 63.6 ± 4.7, male/female = 7/25) with mild cognitive impairments were studied. Participants were divided in two groups: 20 patients with chronic insomnia and 12 patients without insomnia.

In patients with insomnia postural sway parameters during Romberg test with closed eyes were significantly increased comparing controls (length of statokinesiogram – 450.7 ± 156.2 mm against 298.0 ± 83.3 mm, p < 0.005; square of statokinesiogram – 332 ± 252.5 mm² against 169.5 ± 80.0 mm², p < 0.005; center of pressure velocity – 15.0 ± 5.2 mm/sec against 9.9 ± 2.7 mm/sec, p < 0.005) which indicates insufficiency of compensatory mechanisms. The correlation between anxiety level (STAI score) and increased postural sway parameters (length of statokinesiogram – r = -0.4, p < 0.005; center of pressure velocity – r = -0.4, p < 0.005) was also identified. This could reflect the influence of emotional state on balance. Postural sway parameters worsen in patients with insomnia. These disturbances are more pronounced in patients with low anxiety.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, balance, posturography



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

Мелатонин в репродуктивной медицине: можно ли улучшить качество ооцитов?

Д.И. Бурчаков, И.В. Кузнецова

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

Бесплодие считается актуальной медицинской и социально-экономической проблемой. Одним из основных методов лечения заболевания является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО). Повысить результативность ЭКО можно с помощью антиоксидантов. К мощным антиоксидантам и регуляторам репродуктивной системы относится мелатонин. Согласно данным клинических исследований, мелатонин в дозе 3 мг ежедневно во время подготовки протокола ЭКО повышает долю зрелых и качественных ооцитов, пригодных для дальнейшего оплодотворения. Подтверждение тому – доказательная база, представленная в настоящем нарративном обзоре. Среди пилотных исследований невысокого уровня доказательности имеется несколько работ, результаты которых позволяют утверждать, что мелатонин в дозе 3 мг действительно улучшает качество ооцитов и может применяться в качестве адъювантного метода лечения бесплодия.

Ключевые слова: бесплодие, антиоксиданты, ЭКО, ооцит, мелатонин

Введение

Во многих развитых странах демографическая ситуация неблагоприятна. Последние десятилетия даже в странах с относительно низкой смертностью рождаемость неуклонно снижается. В Российской Федерации в конце прошлого века произошла демографическая катастрофа, так называемый русский крест – резкий рост смертности и резкое

падение рождаемости. Благодаря целенаправленной социальной политике Правительства РФ в целом и улучшению качества медицинской помощи в частности к 2013–2014 гг. демографическая ситуация значительно улучшилась. Однако в 2016 г. показатель рождаемости снова стал снижаться. Согласно данным по Крымскому федеральному округу, рождаемость в 2016 г. была

на 2,6% ниже, чем годом ранее. Подобная динамика обусловлена преобладанием семей с одним ребенком (60–70%), увеличением среднего возраста родителей на момент рождения первого ребенка до 26 лет, а также ростом числа бесплодных браков – до 15–17%.

Вместе с тем увеличивается количество женщин, желающих родить ребенка в позднем репродуктивном возрасте. Как известно, у женщин старше 35 лет на фоне снижения числа фолликулов, роста базального уровня фолликулостимулирующего гормона, более ранней овуляции и собственно отягощенного анамнеза по заболеваниям репродуктивной системы бесплодие наблюдается чаще и труднее поддается лечению.

Женщины с репродуктивными проблемами все чаще обращаются в центры вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Основные методы лечения бесплодия – экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интраплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ). Их результативность зависит от скрупулезно выверенных клинических про-



токолов. Тем не менее, несмотря на десятилетний опыт применения таких методик, эффективность ЭКО и переноса эмбрионов составляет около 33%.

Бесплодие и окислительный стресс

Хронические гинекологические заболевания повышают риск бесплодия в том числе из-за влияния окислительного стресса. Избыток активных форм кислорода (АФК) наблюдается при эндометриозе, воспалительных заболеваниях органов малого таза, состояниях после хирургических операций. При стимуляции овуляции (стандартный этап протокола ЭКО) эффективность антиоксидантной защиты в яичниках снижается, а после забора ооцитов их генетический материал на этапах ЭКО/ИКСИ оказывается незащищенным.

М.А. Bedaiwy и соавт. (2012) изучали фолликулярную жидкость 138 пациенток, которым проводили ИКСИ. Циклы, завершившиеся беременностью, отличались более низким уровнем АФК в тканях и более высокой общей антиоксидантной активностью [2]. Мужские половые клетки также чувствительны к АФК, в частности из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной оболочке. Эти молекулы становятся мишенями для окислительной агрессии, а вслед за ними страдает генетический материал сперматозоида. Происходит фрагментация ДНК, которая ухудшает исходы беременности [3, 4]. Закономерно предположить, что антиоксиданты должны укреплять репродуктивное здоровье и повышать эффективность ЭКО. В 2013 г. был опубликован Кохрановский обзор 28 клинических исследований, в которых женщины получали пентоксифиллин, L-аргинин, витамины С и Е и другие молекулы. Авторы обзора пришли к выводу, что антиоксиданты, за исключением пентоксифиллина, не увеличивают частоту наступления беременности – одного из ключевых критериев эффек-

тивности ЭКО [5]. С нашей точки зрения, подобный формат метаанализа неудачный: в него включены абсолютно разные по дизайну исследования. Кроме того, сложно сопоставить потенциал разных молекул, в частности мелатонина, обладающих кроме антиоксидантных другими регуляторными свойствами.

Мелатонин – антиоксидант и регулятор репродуктивной системы

Представление о мелатонине как о гормоне шишковидной железы и регуляторе биологических ритмов устарело, а точнее, оказалось неполным. Мелатонин синтезируется и действует в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, тимусе, коже, легких, а также в органах репродуктивной системы [6]. Роль мелатонина как циркадианного агента и сомногенного вещества хорошо изучена. Мелатонин управляет также сезонными ритмами работы репродуктивной функции у многих птиц и млекопитающих. Эти эффекты скорее всего реализуются через воздействие на гипоталамические нейроны, продуцирующие гонадотропин-ингибирующий гормон, физиологический антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона [7, 8]. У людей и других приматов функционирование репродуктивной системы не зависит или почти не зависит от времени года, поэтому на первый план выходят другие функции мелатонина, например антиоксидантный потенциал.

От других скэвенджеров свободных радикалов мелатонин отличается, во-первых, тем, что не только инактивирует радикалы напрямую, но и способствует работе антиоксидантной системы через рецепторы MT1 и MT2. Во-вторых, мелатонин амфифиллен (обладает одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами) и легко проникает сквозь мембраны клеток и органелл, в частности митохондрий. В-третьих, мелатонин относится к так называемым терминальным антиоксидантам. Это означает, что после окисления

молекула мелатонина не восстанавливается и в отличие от других молекул, например витамина С, не может в определенный момент действовать как прооксидант. В-четвертых, метаболиты мелатонина также действуют как антиоксиданты [9–11].

Известны ли другие функции мелатонина в репродуктивной системе?

С. Не и соавт. (2016), подробно изучив эффекты мелатонина в ооците, установили, что через восемь часов после стимуляции овуляции препаратом хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) уровень мелатонина в ооцитах резко возрастает по сравнению с контролем ($95,7 \pm 17,09$ против $1,69 \pm 0,850$ нг/г, $p < 0,01$). Следовательно, в процессе созревания ооцит активно синтезирует мелатонин. Синтез происходит в основном в его цитоплазме и митохондриях за счет фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы. В дальнейшем мелатонин улучшает качество ооцитов, повышая абсолютное и относительное количество бластоцист, снижает уровень кластеризации митохондрий в метафазе II, увеличивает количество аденозинтрифосфата в ооцитах, а также нормализует организацию мейотического веретена деления [12]. Митохондриальный синтез мелатонина представляется логичным, поскольку митохондрии служат источником энергии, который при дисфункции преобразуется в «фабрику» по разрушению свободных радикалов. Мелатонин инактивирует лишние радикалы, не позволяя митохондрии уйти в «смертельный каскад окисления» и защищая генетический материал ооцита от агрессивных молекул. Кроме того, мелатонин оптимизирует производительность митохондрий, помогая им обеспечить ооцит ресурсами для созревания. Исходя из данных недавних исследований, можно предположить, что мелатонин играет похожую защитно-оптимизирующую роль в жизни митохондрий не только в ооците [13].

СОМНОЛОГИЯ



После овуляции качество ооцита снижается и под влиянием внешних факторов. Дело в том, что собственно разрыв стенки фолликула не столько механический, сколько химический процесс и ведущую роль в нем играют воспаление и свободные радикалы. Следовательно, накопленный ооцитом мелатонин защищает его и от внешней агрессии.

Показано, что при добавлении мелатонина к культуре, на которой растут ооциты, до стадии бластоцисты доходят 54% ооцитов (против 29% в контрольном материале) [14]. Не исключено, что в клинической практике мелатонин способен улучшать исходы ЭКО. Такие исследования проводятся с 2008 г.

Клинические исследования мелатонина при ЭКО

В базах данных PubMed и Scopus нам удалось найти десять работ и один протокол клинического исследования (по состоянию на июнь 2017 г. не завершено), в которых женщины с бесплодием, проходившие протоколы ЭКО/ИКСИ, получали мелатонин отдельно или в сочетании с другими действующими веществами. В таблице отражены дизайн и результаты исследований. Уровни доказательности указаны по системе NICE (National Institute for Clinical Excellence). Согласно этому стандарту, исследования ранжируются в порядке повышения качества следующим образом: 4, 3, 2, 2⁺, 2⁺⁺, 1, 1⁺, 1⁺⁺ [15]. Во всех исследованиях [10, 16–24] применяли мелатонин быстрого высвобождения в дозе 3 мг перорально. В качестве конечных точек обычно использовали абсолютное или относительное количество качественных ооцитов или эмбрионов, а также доли наступившего оплодотворения, имплантации или беременности. Значительная часть исследований была невысокого уровня доказательности: в них сравнивали параметры в двух циклах у одних и тех же пациенток. В отсутствие адекватного контроля различия

между группами можно объяснить регрессией к среднему значению. Отсутствие достаточного количества рандомизированных контролируемых исследований не позволяет провести мета-анализ. Тем не менее уже сейчас можно сделать определенные выводы и предложить клиницистам ряд рекомендаций.

В работе O.G. Eryilmaz и соавт. (2011) 60 женщин с бесплодием неустановленного генеза были рандомизированы на две группы – основную и контрольную. Интересно, что одним из критериев включения в исследование было плохое качество сна: более 5 баллов по Питтсбургскому индексу качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI). 30 пациенток основной группы получали 3 мг мелатонина с третьего – пятого дня менструального цикла до дня инъекции ХГЧ. В группе мелатонина было получено больше ооцитов ($11,5 \pm 6,3$ против $6,9 \pm 3,8$, $p < 0,001$). Большинство из них находилось в метафазе II ($9,0 \pm 5,6$ против $4,4 \pm 3,3$, 79,6 против 62,3%, $p < 0,001$). Доли оплодотворения, имплантации и беременности в группе мелатонина превосходили таковые в группе контроля, но эти различия были статистически незначимы. Поскольку авторы не проводили анализ фолликулярной жидкости, можно говорить только о положительном влиянии мелатонина на качество ооцитов, но не о физиологических механизмах этого эффекта. Кроме того, исследователи не выявили улучшения качества сна по PSQI, что, впрочем, неудивительно, если учитывать недолгий период лечения и сложный психологический статус бесплодных женщин. В то же время признаки нарушений сна как таковые формально являются основанием для применения мелатонина [17].

В недавнем исследовании, результаты которого были опубликованы в журнале Sleep Medicine, низкое качество сна (> 5 баллов по PSQI) отмечалось у 57% женщин, входивших в протокол ЭКО.

A.S. Vatioğlu и соавт. (2012) включили в свое исследование 85 женщин с первичным бесплодием и регулярным менструальным циклом без хронических системных заболеваний [18]. Среди критериев исключения значились помимо прочего выраженный эндометриоз, гипогонадотропный гипогонадизм, азооспермия у партнера и уровень фолликулостимулирующего гормона > 13 . Основную группу составили 40 пациенток, получавших 3 мг мелатонина от начала курса антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона. Остальные 45 вошли в группу контроля. Первичной конечной точкой служило количество зрелых ооцитов в метафазе II, по итогам исследования отличавшихся в пользу группы мелатонина (81,9 против 75,8%, $p < 0,034$). Количество G1-ооцитов в этой группе также оказалось больше (3,2 против 2,5, $p < 0,035$, 33,7 против 30,4%, $p < 0,004$). Авторы разделили ооциты по морфологическим критериям L. Veesk (1998) [25]. Согласно этой классификации, высшим качеством обладают ооциты с blastomeres одинакового размера без фрагментации. Таких ооцитов в группе мелатонина было больше (3,28 против 2,53, $p < 0,05$). Всего наступило 38 беременностей: 20 в группе мелатонина и 18 в контрольной группе. В этом отношении различия незначимы [18].

По нашим сведениям, первым двойным рандомизированным контролируемым исследованием влияния мелатонина на качество ооцитов станет работа S. Fernando и соавт. В 2014 г. они опубликовали протокол исследования MIART. Согласно данным на регистрационном портале anzctr.org.au, 160 женщин с бесплодием предполагается рандомизировать на четыре группы: три группы мелатонина в зависимости от дозы (2, 4 и 8 мг) и группу плацебо. Таким образом, это первое исследование, в котором предполагается проверить наличие дозозависимого влияния мелатонина на ооциты. В качестве конечных



Клинические исследования мелатонина в качестве монотерапии и в сочетании с другими действующими веществами у женщин с бесплодием, проходивших протоколы ЭКО

Автор и год проведения	Дизайн	NICE	N	Вмешательство	Контроль	Исход
<i>Монотерапия мелатонином</i>						
Н. Tamura и соавт., 2008 [16]	«До и после», без контроля	2 ⁻	112	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 56)	Те же участницы, предыдущий цикл без мелатонина (n = 56)	Большая доля качественных ооцитов в цикле с мелатонином (65 против 27%)*. Доля беременности не различалась
Н. Tamura и соавт., 2008 [16]	Проспективное когортное	2 ⁺	115	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 56)	Группа без мелатонина (n = 59)	Нет различий в доле оплодотворения и беременности
Н. Tamura и соавт., 2012 [10]	«До и после», без контроля	2 ⁻	9	3 мг мелатонина с 5-го дня цикла до забора ооцитов (n = 9)	Те же пациентки, предыдущий цикл без мелатонина (n = 9)	Большая доля оплодотворения в цикле с мелатонином (50 против 20,2%)*
O.G. Eryilmaz и соавт., 2011 [17]	Открытое рандомизированное контролируемое	1 ⁻	60	3 мг мелатонина с 3–5-го дня цикла до инъекции ХГЧ (n = 30)	Группа без мелатонина (n = 30)	Больше ооцитов в группе мелатонина (11,5 против 6,9)*. Больше ооцитов в метафазе II (9 против 4,4)*. Нет различий в доле оплодотворения, имплантации и беременности
A.S. Batioğlu и соавт., 2012 [18]	Простое слепое рандомизированное контролируемое	1 ⁻	85	3 мг мелатонина (n = 40)	Группа без мелатонина (n = 45)	Большая доля ооцитов в метафазе II (81,9 против 75,8%)*. Нет различий в количестве ооцитов, доле оплодотворения и беременности
T. Nishihara и соавт., 2014 [19]	«До и после», без контроля	2 ⁻	97	3 мг мелатонина две недели до инъекции ХГЧ во втором цикле (n = 97)	Те же участницы, предыдущий цикл без мелатонина (n = 97)	Большая доля ИКСИ оплодотворения в группе мелатонина (77,5 против 69,3%)*. Большая доля качественных эмбрионов (65,6 против 48,0%)*. Нет различий в доле созревания или доле blastocyst
S. Fernando и соавт., 2014 [20]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 ⁺	160	2 мг мелатонина (n = 40) 4 мг мелатонина (n = 40) 8 мг мелатонина (n = 40)	Плацебо (n = 40)	Ожидается публикация результатов
<i>Мелатонин в сочетании с другими действующими веществами</i>						
P. Rizzo и соавт., 2010 [21]	Открытое рандомизированное контролируемое	1 ⁻	65	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты со дня введения антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 32)	4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты со дня введения антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (n = 33)	Большее количество ооцитов в метафазе II в группе мелатонина (6,56 против 5,76)*. Меньшее количество незрелых ооцитов (1,31 против 1,90)*. Нет различий в доле оплодотворения, имплантации или беременности
V. Unfer и соавт., 2011 [22]	«До и после», без контроля	2 ⁻	46	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты три месяца перед вторым циклом ЭКО (n = 46)	Те же пациентки, первый цикл без приема препаратов (n = 46)	Большая доля ооцитов в метафазах I и II во втором цикле (3,11 против 2,35)*. Больше количество перенесенных эмбрионов G1 и G2 (0,35 против 0,13)*. Нет различий в количестве ооцитов и доле оплодотворения
A. Pachiarotti и соавт., 2013 [23]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 ⁺	388	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 178)	4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 180)	Большая доля зрелых ооцитов в группе мелатонина (48,2 против 35%)*. Большая доля эмбрионов G1 (45,7 против 30,4%)*
A. Pacchiarotti и соавт., 2016 [24]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	1 ⁺	526	3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты с первого дня цикла до двух недель после переноса эмбрионов (n = 165)	400 мкг фолиевой кислоты (n = 195) 4 г миоинозитола, 400 мкг фолиевой кислоты (n = 166) Обе группы контроля: с первого дня цикла до двух недель после переноса эмбрионов	Меньшая доза гонадотропина в группе мелатонина (2058 ± 233 против 3657 ± 633 и 3113 ± 345 ЕД)*. Большая доля зрелых ооцитов в метафазе II (48,2 против 35,0 и 38,2%)*. Большая доля эмбрионов G1 (45,7 против 25,6 и 30,4%)*

* Отличия статистически значимы.



точек выбраны частота наступления беременности, частота невынашивания, уровни мелатонина в фолликулярной жидкости и сыроворотке, доля живорожденных детей, уровень сонливости пациентов (Karolinska Sleepiness Scale) и различные параметры качества ооцитов [20]. В начале июня 2017 г. авторы завершили сбор данных и готовы приступить к их анализу. От результатов исследования MIART, которые скорее всего появятся в 2018 г., будет зависеть, как много новых исследователей заинтересуются данной темой. Во многих развитых странах мелатонин считается пищевой добавкой, поэтому ожидать масштабных инвестиций в клинические исследования не стоит, хотя это тот случай, когда качество важнее количества.

Нельзя не упомянуть и серию работ P. Rizzo, A. Pacchiarotti, V. Unfer и G. Carlomagno. На первый взгляд эти исследования эффективности комбинации мелатонина, миоинозитола и фолиевой кислоты для улучшения качества ооцитов кажутся интересными. Однако, анализируя их результаты, необходимо учитывать три момента. Во-первых, в исследованиях участвовали женщины с синдромом поликистозных яичников. Для этого заболевания бесплодие характерно, но не ясно, насколько его можно использовать как модель бесплодия вообще. Во-вторых, все работы проведены по сути одним коллективом авторов (в этом легко убедиться, изучив библиографическое описание). Во-вторых, два автора

являлись сотрудниками итальянской компании Lolipharma, которая производит препарат Inofolic Plus, в состав которого входят все три названных выше компонента. Если же вынести за скобки этот потенциальный конфликт интересов, наибольший интерес представляют два двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования G. Carlomagno и соавт. (2013 г.) и A. Pacchiarotti и соавт. (2016 г.). К сожалению, первое из них было опубликовано в виде постера на одном из репродуктологических конгрессов. Второе вышло в журнале *Gynecological Endocrinology* [24]. В этом исследовании 526 женщин рандомизировали на три группы. 165 пациенток первой получали 3 мг мелатонина, 4 г миоинозитола и 400 мкг фолиевой кислоты, 195 пациенток второй – 400 мкг фолиевой кислоты, 166 пациенток третьей – 4 г миоинозитола и 400 мкг фолиевой кислоты. Терапия продолжалась с первого дня цикла до 14 дней с момента переноса эмбрионов. Доля ооцитов высокого качества оказалась максимальной в группе мелатонина (45,7, 25,6 и 30,4% соответственно, $p < 0,001$). При более подробном анализе различий между группами становится ясно, что ведущую роль играет мелатонин.

Заключение

Итак, результаты ограниченного количества исследований позволяют предположить, что мелатонин в дозе 3 мг повышает качество ооцитов в протоколах ЭКО. Это особенно важно для женщин

позднего репродуктивного возраста, поскольку их генетический материал должен пройти предимплантационную диагностику. Чем больше ооцитов дозреет до этого этапа, тем врачу проще выбрать лучший из них. Скорее всего, мелатонин в указанной дозе не влияет на вероятность наступления беременности в протоколе. Удастся ли этого добиться за счет большей дозы, станет известно в скором будущем. Пока же мелатонин можно использовать в качестве адъювантного средства при подготовке к ЭКО и в начале протокола. Поскольку мелатонин характеризуется хорошим профилем безопасности, его можно назначать одновременно с другими средствами прегравидарной подготовки, например фолиевой кислотой.

На отечественном фармацевтическом рынке один из препаратов мелатонина представлен Меларитмом (фармацевтическая компания «Оболенское»). Меларитм, производимый в России из итальянской фармацевтической субстанции, относится к препаратам мелатонина быстрого высвобождения и используется при расстройствах сна. Применяется ежедневно по 3 мг за 30–40 минут до отхода ко сну. Поскольку нарушения сна имеют место более чем у половины женщин с бесплодием [26], его нормализация может стать еще одним инструментом в арсенале врачей-репродуктологов. Конкретный механизм физиологического воздействия мелатонина на качество ооцитов должен стать предметом дальнейшего изучения. *

Литература

1. Ермоленко К.С., Радзинский В.Е., Рапопорт С.И. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 1. С. 10–15.
2. Bedaiwy M.A., Elnashar S.A., Goldberg J.M. et al. Effect of follicular fluid oxidative stress parameters on intracytoplasmic sperm injection outcome // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 1. P. 51–55.
3. Wright C., Milne S., Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 28. № 6. P. 684–703.
4. Lewis S.E., Aitken R.J. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy // *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 322. № 1. P. 33–41.
5. Showell M.G., Brown J., Clarke J., Hart R.J. Antioxidants for female subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 8. CD007807.
6. Fernando S., Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? A review of the recent literature // *J. Ovarian Res.* 2014. Vol. 7. ID 98.
7. Chowdhury V.S., Ubuka T., Tsutsui K. Review: melatonin stimulates the synthesis and release of gonadotropin-



- inhibitory hormone in birds // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013. Vol. 181. P. 175–178.
8. *Kriegsfeld L.J., Ubuka T., Bentley G.E., Tsutsui K.* Seasonal control of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals // *Front. Neuroendocrinol.* 2015. Vol. 37. P. 65–75.
 9. *Dubocovich M.L., Markowska M.* Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals // *Endocrine.* 2005. Vol. 27. № 2. P. 101–110.
 10. *Tamura H., Takasaki A., Taketani T. et al.* The role of melatonin as an antioxidant in the follicle // *J. Ovarian Res.* 2012. Vol. 5. ID 5.
 11. *Tan D.X., Manchester L.C., Esteban-Zubero E. et al.* Melatonin as a potent and inducible endogenous antioxidant: synthesis and metabolism // *Molecules.* 2015. Vol. 20. № 10. P. 18886–18906.
 12. *He C., Wang J., Zhang Z. et al.* Mitochondria synthesize melatonin to ameliorate its function and improve mice oocyte's quality under in vitro conditions // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 6. ID E939.
 13. *Tan D.X., Manchester L.C., Qin L., Reiter R.J.* Melatonin: a mitochondrial targeting molecule involving mitochondrial protection and dynamics // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 12. E2124.
 14. *Lord T., Nixon B., Jones K.T., Aitken R.J.* Melatonin prevents postovulatory oocyte aging in the mouse and extends the window for optimal fertilization in vitro // *Biol. Reprod.* 2013. Vol. 88. № 3. P. 67.
 15. *Weightman A., Ellis S., Cullum A. et al.* Grading evidence and recommendations for public health interventions: developing and piloting a framework. London: Health Development Agency, 2005.
 16. *Tamura H., Takasaki A., Miwa I. et al.* Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate // *J. Pineal Res.* 2008. Vol. 44. № 3. P. 280–287.
 17. *Eryilmaz O.G., Devran A., Sarikaya E. et al.* Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2011. Vol. 28. № 9. P. 815–820.
 18. *Batioğlu A.S., Sahin U., Gürlek B. et al.* The efficacy of melatonin administration on oocyte quality // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 2. P. 91–93.
 19. *Nishihara T., Hashimoto S., Ito K. et al.* Oral melatonin supplementation improves oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30. № 5. P. 359–362.
 20. *Fernando S., Osianlis T., Vollenhoven B. et al.* A pilot double-blind randomised placebo-controlled dose-response trial assessing the effects of melatonin on infertility treatment (MIART): study protocol // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. № 8. P. e005986.
 21. *Rizzo P., Raffone E., Benedetto V.* Effect of the treatment with myo-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with myo-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 6. P. 555–561.
 22. *Unfer V., Raffone E., Rizzo P., Buffo S.* Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 11. P. 857–861.
 23. *Pachiarotti A., Carlomagno G., Unfer V. et al.* Role of myo-inositol and melatonin supplementation in follicular fluid of IVF patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial // *Clinical. Trials Gov.* 2013. Registration number: NCT01540747.
 24. *Pachiarotti A., Carlomagno G., Antonini G., Pachiarotti A.* Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. № 1. P. 69–73.
 25. *Veeck L.* An atlas of human gametes and conceptuses. London: Parthenon Publishing, 1998.
 26. *Goldstein C.A., Lanham M.S., Smith Y.R., O'Brien L.M.* Sleep in women undergoing in vitro fertilization: a pilot study // *Sleep Med.* 2017. Vol. 32. P. 105–113.

Melatonin in Reproductive Medicine for the Improvement of Oocytes Quality

D.I. Burchakov, I.V. Kuznetsova

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

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

Infertility is a common problem, enhancing due to medical and socio-economic reasons. In vitro fertilization (IVF) is a major method of treatment for infertility. One of the methods to improve IVF results is the use of antioxidants. Melatonin is a powerful antioxidant and reproductive regulator. According to recent clinical trials 3 mg of melatonin daily during IVF protocol improves the rate of mature and good-quality oocytes for fertilization. In the narrative review we explore the available evidence. Amongst pilot studies of moderate grade there are some trials confirmed the improvement of oocytes quality with melatonin treatment. Melatonin could become a new adjuvant method of treatment for infertility.

Key words: *infertility, antioxidants, IVF, oocyte, melatonin*



Связь показателей вариабельности сердечного ритма с качеством сна студентов

Ю.Л. Веневцева, А.Х. Мельников, Н.Н. Царев

Адрес для переписки: Юлия Львовна Веневцева, ulvenevtseva@rambler.ru

Цель исследования. Анализ взаимосвязи параметров вариабельности сердечного ритма и качества сна студентов выпускного курса медицинского института.

Материал и методы. 314 студентов (230 девушек, 84 юноши, средний возраст $23,5 \pm 0,2$ года) прошли психофизиологическое тестирование, анкетирование качества сна и дневной сонливости (Эпвортская шкала дневной сонливости). Вариабельность сердечного ритма оценивалась при пятиминутной записи электрокардиограммы.

Результаты и заключение. Сон как хороший оценили 53,6% девушек и 54,8% юношей, как удовлетворительный – 35,6% девушек и 33,3% юношей, как плохой – 10,8% девушек и 11,9% юношей. Выявлены разнонаправленные тенденции вариабельности сердечного ритма в связи с качеством сна. Так, у юношей с плохим сном снижались общая мощность спектра, абсолютная и относительная мощность волн очень медленноволнового диапазона. У девушек возрастала относительная и абсолютная мощность волн очень медленноволнового диапазона и снижались относительная мощность волн медленноволнового диапазона и симпатовагальный баланс. У студентов обоего пола с дневной сонливостью снижался симпатический тонус во время бодрствования. Нарушения сна не ухудшали когнитивные и психомоторные процессы за исключением увеличения времени выполнения тестов у девушек. Необходимы дальнейшие исследования для изучения гендерных различий вариабельности сердечного ритма при расстройствах сна у молодых людей.

Ключевые слова: студенты-медики, нарушение сна, качество сна, вариабельность сердечного ритма

В современной молодежной среде нарушения режима сна встречаются достаточно часто [1]. Подгруппа генеральной популяции, особенно подверженная расстройствам сна, – студенты медицинских вузов, возможно вследствие длительного высокоинтенсивного обучения, ночных дежурств и постоянного эмоционального напряжения, обусловленного работой врача [2, 3]. Кроме того, изучение нарушений сна у студентов представляет интерес из-за известной связи между сном и психическим здоровьем [4], а также влияния качества сна на нейрокогнитивные и психомоторные процессы [5].

Установлено, что на академическую успеваемость студентов-медиков влияют четыре характеристики сна: длительность, качество, регулярность сна и смена фаз сна [6]. В исследовании, выполненном в 2005 г., 7% студентов Тартуского университета в Эстонии оценили сон как плохой или очень плохой, 24% – как удовлетворительный и 69% – как хороший или отличный. Трудности с засыпанием и поддержанием сна у студентов-медиков встречались чаще, чем у молодых людей, не обучающихся в университете [7]. Изучение сна у 860 студентов 49 медицин-



ских вузов США показало, что ухудшение качества сна может быть причиной усталости даже при достаточной продолжительности сна, при этом больше проблем, вызванных со сном, было у студентов первого и третьего курса, дневная сонливость оказалась выше у студентов первого и второго курса [8].

Недостаточный сон нарушает физическое и психологическое функционирование, что может негативно сказываться не только на концентрации внимания, успеваемости, поведении, эмоциональном благополучии, но и на здоровье в целом [9]. Хотя точные биологические механизмы этого факта пока изучены недостаточно, потенциальным эффектором, связывающим проблемы со сном с такими формами патологии, как гипертензия, диабет или сердечно-сосудистые заболевания, может быть вегетативная нервная система [10, 11]. В качестве показателя активности вегетативной нервной системы часто используется вариабельность сердечного ритма [12]. Считается, что вариабельность сердечного ритма отражает реакцию вегетативной иннервации сердца на физиологические стимулы и факторы окружающей среды, а уменьшение вариабельности ведет к повышению заболеваемости и смертности [13]. Вариабельность сердечного ритма снижается и в состоянии индуцированного стресса, поскольку стресс может нарушать симпатовагальный баланс [14], часто

используемый как его биомаркер [15]. Уровень стресса может повысить и депривация сна [16].

Литература, в которой отражено влияние качества сна на вариабельность сердечного ритма в популяции здоровых лиц, ограничена и посвящена в основном изменениям при искусственно вызванной депривации сна. Острая и хроническая депривация сна обнаружила противоположное влияние на обе ветви вегетативной нервной системы: короткий сон низкого качества может увеличить преобладание симпатической активности над парасимпатической, однако обратное соотношение может наблюдаться при хронической депривации [17].

Цель исследования

Анализ взаимосвязи параметров вариабельности сердечного ритма и качества сна студентов выпускного курса медицинского института.

Материал и методы

Весной 2014–2016 гг. 314 студентов, будучи на шестом курсе медицинского института Тульского государственного университета (230 девушек и 84 юноши, средний возраст $23,5 \pm 0,2$ года), прошли психофизиологическое тестирование в лаборатории мониторинга здоровья с выполнением корректурной пробы Шульце, цветового теста Люшера (таблица восьми цветов), тестов «Память на образы», Мюнстерберга, «Логическое мышление», «Индивидуальная

минута», а также заполнили Анкету балльной оценки субъективных характеристик сна [18]. В 2016 г. дополнительно использовалась Эпвортская шкала дневной сонливости [19].

Вегетативный статус изучали по данным вариабельности сердечного ритма (ПолиСпектрРитм, НейроСофт, Иваново) при пятиминутной записи электрокардиограммы с расчетом общепринятых параметров в области временного и спектрального анализа [12]. Статистическая обработка (оценка достоверности различий по методу Стьюдента и корреляционный анализ) проведена с использованием пакета анализа MS Excel 7.0. Результаты представлены как $M \pm m$. Различия считали достоверными, в том числе коэффициентов линейной корреляции Пирсона, при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сон как хороший оценили 53,6% девушек и 54,8% юношей, удовлетворительный – 35,6% девушек и 33,3% юношей, плохой – 10,8% девушек и 11,9% юношей.

Как и следовало ожидать, с ухудшением сна возросло число жалоб на здоровье. Так, их предъявляли 38,2% девушек и 21,7% юношей с хорошим сном, 58,5 и 50% – с удовлетворительным, 92 и 50% – с плохим. Быструю утомляемость и ухудшение работоспособности отметили 17,9% хорошо спящих студенток, 29,3% студенток с удовлетворительным и 52% с плохим сном. Аналогичная картина наблюдалась и у юношей: жалобы астенического характера предъявляли 4,3% хорошо спящих студенток, 25% спящих удовлетворительно и 33% плохо спящих.

Плохо спящие девушки тратили на выполнение теста «Память на образы» ($50,8 \pm 1,9$ с) больше времени, чем хорошо спящие студентки ($46,4 \pm 1,3$ с, $p = 0,034$) без снижения качества. Длительность индивидуальной минуты у них, хотя и располагалась в диапазоне нормы, была короче

Недостаточный сон нарушает физическое и психологическое функционирование, что может негативно сказываться на здоровье в целом. Хотя точные биологические механизмы этого факта пока изучены недостаточно, потенциальным эффектором, связывающим проблемы со сном с такими формами патологии, как гипертензия, диабет или сердечно-сосудистые заболевания, может быть вегетативная нервная система



(58,4 ± 3,1 и 64,9 ± 1,6 с соответственно, $p = 0,035$). Результаты остальных тестов не различались, в том числе и оценивающих концентрацию внимания (корректирующая проба и тест Мюнстерберга). В отличие от девушек у юношей с плохим сном время выполнения корректирующей пробы было достоверно короче без снижения качества по сравнению с юношами, оценившими сон как удовлетворительный (182,0 ± 11,0 и 209,9 ± 8,9 с соответственно, $p = 0,034$). Индекс цветового теста Люшера, косвенно отражающий психоэмоциональную напряженность, у них был высоко достоверно ниже (0,3 ± 0,15), чем у спящих удовлетворительно (2,03 ± 0,43, $p = 0,000347$) и хорошо (1,78 ± 0,40, $p = 0,00055$). Кроме того, эти юноши меньше времени тратили на выполнение теста Мюнстерберга. В течение трех лет средние баллы субъективной оценки характеристик сна у студентов разного пола не различались и составили в 2014 г. 19,6 ± 0,4 балла у деву-

шек и 20,3 ± 0,6 балла у юношей, в 2015 г. – 19,7 ± 0,4 и 20,9 ± 0,5 балла, в 2016 г. – 20,2 ± 0,3 и 20,4 ± 0,7 балла соответственно. Распределение студентов в зависимости от качества сна представлено в табл. 1. Самой многочисленной была подгруппа с легкими нарушениями сна, на долю которой в разные годы приходилось 44,2–64,7% у девушек и 32,1–56,0% у юношей. Более выраженные нарушения сна отмечали 18,2–27,9% девушек и 8,0–22,5% юношей.

Данные изучения variability сердечного ритма у студентов с разным качеством сна представлены в табл. 2. Не было различий в средней длительности кардиоинтервалов, а также в параметрах variability сердечного ритма в области временного анализа:

- средняя длительность нормальных интервалов RR (RR Normal-to-Normal Intervals – RRNN);
- квадратный корень из разброса интервалов RR (Standard Deviation of the NN Interval – SDNN);

- квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами (Root Mean Square of the Successive Differences – RMSSD);
- коэффициент вариации ряда последовательных кардиоинтервалов, SDNN/RRNN × 100% (Coefficient of Variation – CV%);
- процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN, которые различаются более чем на 50 мс, выраженное в % к общему числу интервалов NN в выборке (Percentage of Successive Intervals Differing by More Than 50 ms – pNN50%).

При этом более чувствительными оказались показатели спектрального анализа. Достоверные различия выявлены у лиц обоего пола, но они также разнонаправленные. Так, если у студентов с плохим сном по сравнению с группой испытуемых с хорошим сном достоверно возростала мощность волн очень медленноволнового диапазона (Very Low Frequency – VLF), отражающего активность

Таблица 1. Распределение студентов по результатам Анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, %

Год выпуска	Девушки			Юноши		
	сон не нарушен	легкие нарушения сна	сон нарушен	сон не нарушен	легкие нарушения сна	сон нарушен
2014	30,3	45,4	24,3	36,0	56,0	8,0
2015	27,9	44,2	27,9	46,5	32,1	21,4
2016	17,0	64,7	18,2	22,5	55,0	22,5

Таблица 2. Показатели variability сердечного ритма у студентов с разным качеством сна, M ± m

Качество сна	RRNN, мс	TP, мс ²	VLF, мс ²	LF, мс ²	HF, мс ²	LF/HF
<i>Девушки</i>						
Хорошее (n = 123)	719,0 ± 9,8	3721 ± 251	1243 ± 84	1403 ± 93	1074 ± 123	2,51 ± 0,20
Удовлетворительное (n = 82)	736,5 ± 10,7	3847 ± 276	1356 ± 100	1464 ± 115	1025 ± 143	2,43 ± 0,21
Плохое (n = 25)	723,3 ± 15,3	4161 ± 581	1602 ± 153* (p = 0,049)	1411 ± 197	1147 ± 314	1,77 ± 0,16* (p = 0,042)
<i>Юноши</i>						
Хорошее (n = 46)	761,5 ± 18,6	4251 ± 461	1347 ± 141	1865 ± 238	1047 ± 231	3,28 ± 0,39
Удовлетворительное (n = 28)	759,7 ± 24,0	4700 ± 622	1604 ± 259	1929 ± 225	1165 ± 217	3,25 ± 0,46
Плохое (n = 10)	693 ± 68	2836 ± 514* (p = 0,026)	807 ± 192* (p = 0,019)	1396 ± 215 (p = 0,07)	652 ± 189 (p = 0,097)	2,58 ± 0,50

* Достоверность различий при $p < 0,05$.



надсегментарных механизмов регуляции, и снижалось отношение мощности медленных волн к мощности высокочастотных волн (Low Frequency/High Frequency – LF/HF) с $2,51 \pm 0,20$ до $1,77 \pm 0,16$, то у юношей мощность волн диапазона VLF снижалась, а уменьшение отношения LF/HF не достигло критерия достоверности. Вместе с тем у плохо спящих юношей была ниже общая мощность спектра (Total Power – TP; $p = 0,026$) и несколько ниже мощность волн остальных диапазонов – LF и HF ($p = 0,07$ и $0,097$). В табл. 3 представлены данные структуры спектра вариабельности сердечного ритма в изученных группах. Сдвиги в относительной мощности волн VLF при нарушении качества сна разнонаправлены: если у девушек происходит увеличение относительной мощности волн VLF, то у юношей – наоборот, снижается. Изменения структуры спектра более выражены у девушек, у которых относительная мощность волн LF (вазомоторных) достоверно снижалась, в то время как у юношей мощность волн LF возраслась только на уровне тенденции. Следует подчеркнуть, что в диапазоне HF (парасимпатический тонус, дыхательные волны) достоверных изменений не обнаружено. Вероятно, это может быть обусловлено выраженной неоднородностью вегетативного статуса и показателей вариабельности сердечного ритма у юношей с плохим сном, а также их относительной малочисленностью. Корреляционный анализ, проведенный в группе обследованных в 2014 г., показал взаимосвязь вариабельности сердечного ритма с данными двух вопросов анкеты качества ночного сна, однако только у девушек. Так, чем реже были ночные пробуждения, тем ниже вариабельность сердечного ритма в области как временного (RRNN, $r = 0,39$; SDNN, $r = 0,45$; RMSSD, $r = 0,45$), так и спектрального анализа (TP, $r = 0,40$; VLF, $r = 0,36$; HF, $r = 0,37$). Общая сумма баллов у девушек отрицательно

Таблица 3. Показатели относительной мощности волн разных диапазонов вариабельности сердечного ритма у юношей и девушек с разным качеством сна, $M \pm t$

Качество сна	VLF, %	LF, %	HF, %
<i>Девушки</i>			
Хорошее (n = 123)	$35,6 \pm 1,3$	$39,5 \pm 1,3$	$24,9 \pm 1,2$
Удовлетворительное (n = 82)	$37,8 \pm 1,7$	$38,1 \pm 1,5$	$24,1 \pm 1,5$
Плохое (n = 25)	$41,6 \pm 3,2^*$ ($p = 0,049$)	$34,2 \pm 1,8^*$ ($p = 0,012$)	$24,2 \pm 2,8$
<i>Юноши</i>			
Хорошее (n = 46)	$37,7 \pm 2,7$	$42,1 \pm 2,2$	$20,1 \pm 2,0$
Удовлетворительное (n = 28)	$33,5 \pm 2,5$	$45,9 \pm 3,3$	$20,6 \pm 2,1$
Плохое (n = 10)	$27,1 \pm 2,7^{**}$ ($p = 0,0055$)	$49,4 \pm 4,1$ ($p = 0,07$)	$23,5 \pm 3,3$

* Достоверность различий при $p < 0,05$.

** Достоверность различий при $p < 0,01$.

коррелировала с RRNN, SDNN, RMSSD, CV%, TP и HF. Можно видеть, что с повышением симпатического тонуса (в пределах зоны нормы) у студенток уменьшалось число ночных пробуждений и повышалась общая удовлетворенность сном. Возможно, это обусловлено влиянием симпатического отдела вегетативной нервной системы на настроение. Связь вариабельности сердечного ритма с выраженностью дневной сонливости изучалась нами в группе обследованных в 2016 г. Нормальные показатели были отмечены у 60,2% девушек и 52,9% юношей, в диапазон сонливости сверх нормы вошли 36,4% девушек и 35,3% юношей. О сильной сонливости сообщили 3,4% девушек и 11,7% юношей. У девушек с нормальным уровнем дневной сонливости по сравнению с девушками с сонливостью сверх нормы были выше частота сердечных сокращений ($87,5 \pm 12,8$ и $81,2 \pm 10,3$ уд/мин соответственно, $p = 0,02$), симпатовагальный баланс (LF/HF, $p = 0,05$) и относительная мощность волн LF% ($p = 0,05$). У юношей с нормальным уровнем сонливости по сравнению с юношами с сонливостью сверх нормы были выше частота сердечных сокращений ($84,8 \pm 10,8$ и $71,8 \pm 13,9$ уд/мин, $p = 0,01$), мощность волн LF ($p = 0,01$ –

разница с группой сильной сонливости), отношение LF/HF ($p = 0,04$ и $0,02$), относительная мощность волн LF% и ниже мощность дыхательных волн HF% ($p = 0,04$).

Традиционно в серии кардиоинтервалов и показателей артериального давления выделяют три главных компонента: VLF (частотный диапазон ниже 0,04 Гц), низкочастотный LF (0,04–0,15 Гц) и высокочастотный HF (0,15–0,4 Гц), синхронный с дыханием. Компонент VLF рассматривается как маркер гуморальной и гормональной флюктуации, компонент LF – как маркер и симпатической, и парасимпатической модуляции, компонент HF – как маркер вагальной модуляции [20].

В нашем исследовании наиболее «лабильным» диапазоном, отражающим влияние качества сна, был диапазон VLF. Хотя происхождение волн этого диапазона считается наименее изученным на сегодняшний день, в ранних работах была выявлена связь частотного пика в 0,04 Гц с активностью ренин-ангиотензиновой системы [21]. В то же время есть мнение, что волны VLF, как и волны низкой и высокой частоты, зависят преимущественно от парасимпатических влияний. По этой причине прогностическое значение волн VLF у пациентов с инфарктом миокарда может

сонливости



быть связано с фундаментальной важностью парасимпатических механизмов для здоровья сердечно-сосудистой системы [22].

Об актуальности изучения variability сердечного ритма во время бодрствования свидетельствуют недавно опубликованные работы. Было показано, что короткая длительность сна, его низкая эффективность и инсомния в комбинации с короткой продолжительностью сна (527 взрослых участников) были маркерами низкого уровня парасимпатического и/или высокого симпатического тонуса [23].

Более высокая относительная мощность волн HF во время просмотра нейтрального фильма у 29 молодых здоровых женщин коррелировала с более высоким субъективным и объективным качеством сна (более короткой латентностью и меньшим числом пробуждений по данным полисомнографии), поэтому высокая мощность волн HF% во время бодрствования может быть ключевым предиктором здорового сна [24]. Связь активности вегетативной нервной системы перед сном и эффективности сна подтверждена также авторами из Кореи [25]. Только немногочисленные исследования были проведены в детской популяции. Так, при обследовании 626 детей 5–11 лет обнаружилось, что низкая пара-

Об актуальности изучения variability сердечного ритма во время бодрствования свидетельствуют недавно опубликованные работы. Было показано, что короткая длительность сна и его низкая эффективность, а также инсомния в комбинации с короткой продолжительностью сна (527 взрослых участников) были маркерами низкого уровня парасимпатического и/или высокого симпатического тонуса

симпатическая активность может быть предиктором длительной латентности сна, в то время как ночные пробуждения, латентность, низкая эффективность и плохо корригируемая длительность сна ассоциировались с высоким отношением LF/HF [26].

Полученное нами относительное снижение симпатического тонуса во время бодрствования у студентов с умеренной дневной сонливостью (средний возраст $26,2 \pm 7$ года) совпадают с данными о парасимпатической дисфункции в течение суток у пациентов с идиопатической гиперсомнией без медикаментозной нагрузки [27].

Отсутствие выраженного отрицательного влияния качества сна на когнитивные функции у студентов шестого курса в нашей работе может свидетельствовать о достаточных функциональных

резервах адаптации у будущих врачей. Вместе с тем понимание этиологии проблем со сном – основа для улучшения качества жизни студентов, включая их академическую успеваемость [28].

Заключение

Несмотря на то что процент выпускников с выраженными расстройствами сна относительно невелик и снижение качества сна не ухудшает когнитивные функции, большинство студентов оценили сон как удовлетворительный, что требует изучения этиологии нарушений и внедрения программ по улучшению качества сна. Обнаруженные гендерные различия в тренде variability сердечного ритма при ухудшении сна обуславливают необходимость дальнейших исследований. *

Литература

1. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Особенности представлений о правилах гигиены сна в российской популяции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 8. С. 57–61.
2. Wong J.G., Patil N.G., Beh S.L. et al. Cultivating psychological well-being in Hong Kong's future doctors // Med. Teach. 2005. Vol. 27. № 8. P. 715–719.
3. Abdulghani H.M., Alrowais N.A., Bin-Saad N.S. et al. Sleep disorder among medical students: relationship to their academic performance // Med. Teach. 2012. Vol. 34. Suppl. 1. P. S37–41.
4. Kim E.J., Dimsdale J.E. The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence // Behav. Sleep Med. 2007. Vol. 5. № 4. P. 256–278.
5. Giri P., Baviskar M., Phalke D. Study of sleep habits and sleep problems among medical students of Pravara Institute of Medical Sciences Loni, Western Maharashtra, India // Ann. Med. Health Sci. Res. 2013. Vol. 3. № 1. P. 51–54.
6. Gomes A.A., Tavares J., de Azevedo M.H. Sleep and academic performance in undergraduates: a multi-measure, multi-predictor approach // Chronobiol. Int. 2011. Vol. 28. № 9. P. 786–801.
7. Veldi M., Aluoja A., Vasar V. Sleep quality and more common sleep-related problems in medical students // Sleep Med. 2005. Vol. 6. № 3. P. 269–275.
8. Ayala E.E., Berry R., Winseman J.S., Mason H.R. A cross-sectional snapshot of sleep quality and quantity among US medical students // Acad. Psychiatry. 2017. Vol. 41. № 5. P. 664–668.
9. Institute of medicine (US) extent and health consequences of chronic sleep loss and sleep disorders // Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem / ed. by H.R. Colten, B.M. Altevogt. Washington: National Academies Press, 2006.



10. Knutson K.L. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. № 5. P. 731–743.
11. Nagai M., Hoshida S., Kario K. Sleep duration as a risk factor for cardiovascular disease – a review of the recent literature // Curr. Cardiol. Rev. 2010. Vol. 6. № 1. P. 54–61.
12. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. 1996. Vol. 93. № 5. P. 1043–1065.
13. Thayer J.F., Yamamoto S.S., Brosschot J.F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors // Int. J. Cardiol. 2010. Vol. 141. № 2. P. 122–131.
14. Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // Annu. Rev. Physiol. 2005. Vol. 67. P. 259–284.
15. Marques A.H., Silverman M.N., Sternberg E.M. Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol // Neuroimmunomodulation. 2010. Vol. 17. № 3. P. 205–208.
16. Akerstedt T. Psychosocial stress and impaired sleep // Scand. J. Work Environ Health. 2006. Vol. 32. № 6. P. 493–501.
17. Meerlo P., Sgoifo A., Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity // Sleep Med. Rev. 2008. Vol. 12. № 3. P. 197–210.
18. Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И. и др. Фармакотерапия инсомний: роль Имована // Расстройства сна / под ред. Ю.А. Александровского, А.М. Вейна. СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. С. 56–61.
19. Johns M.W. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard // J. Sleep Res. 2000. Vol. 9. № 1. P. 5–11.
20. Tobaldini E., Nobili L., Strada S. et al. Heart rate variability in normal and pathological sleep // Front. Physiol. 2013. Vol. 4. ID 294.
21. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control // Science. 1981. Vol. 213. № 4504. P. 220–222.
22. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., Eckberg D.L. Mechanisms underlying very-low-frequency RR-interval oscillations in humans // Circulation. 1998. Vol. 98. № 6. P. 547–555.
23. Castro-Diehl C., Diez Roux A.V., Redline S. et al. Sleep duration and quality in relation to autonomic nervous system measures: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Sleep. 2016. Vol. 39. № 11. P. 1927–1940.
24. Werner G.G., Ford B.Q., Mauss I.B. et al. High cardiac vagal control is related to better subjective and objective sleep quality // Biol. Psychol. 2015. Vol. 106. P. 79–85.
25. Jung D.W., Lee Y.J., Jeong D.U., Park K.S. New predictors of sleep efficiency // Chronobiol. Int. Vol. 34. № 1. P. 93–104.
26. Michels N., Clays E., De Buyzere M. et al. Children's sleep and autonomic function: low sleep quality has an impact on heart rate variability // Sleep. 2013. Vol. 36. № 12. P. 1939–1946.
27. Sforza E., Roche F., Barthélémy J.C., Pichot V. Diurnal and nocturnal cardiovascular variability and heart rate arousal response in idiopathic hypersomnia // Sleep Med. 2016. Vol. 24. P. 131–136.
28. Azad M.C., Fraser K., Rumana N. et al. Sleep disturbances among medical students: a global perspective // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11. № 1. P. 69–74.

Relation between Heart Rate Variability and Sleep Quality in University Students

Yu.L. Venevtseva, A.Kh. Melnikov, N.N. Tsarev

Tula State University

Contact person: Yuliya Lvovna Venevtseva, ulvenevtseva@rambler.ru

Relevance. The analysis of correlations between heart rate variability and sleep quality in last year medical students was performed.

Materials and Methods. 314 university students (mean age 23.5 ± 0.2 years; 230 females, 84 males) in 2014–2016 underwent psychophysiological testing. Sleep quality was assessed using the self – reported Sleep Quality Questionnaire, daytime sleepiness – with Epworth Sleeping Scale. Standard heart rate variability parameters in time and frequency domain were obtained from 5 min electrocardiogram recordings.

Results and Conclusion. 53.6% of females and 54.8% of males reported their sleep as good, 35.6% of females and 33.3% of males – as satisfactory and 10.8% of females and 11.9% of males rated own sleep as poor. There was different trend in spectral analysis of heart rate variability concerning poor sleep quality: in males total power, absolute and relative power of very low frequency band was significantly decreased while in females – absolute and relative very low frequency power was increased and sympathovagal balance and relative low frequency power – decreased. Both females and males reported daytime sleepiness had diminished sympathetic tone. Sleep quality have no impact on cognitive function and psychomotor performance except longer time for test completion in females. Further study is warranted to examine gender differences in young men with sleep problems.

Key words: medical students, sleep disorder, sleep quality, heart rate variability

СОМНОЛОГИЯ



Современные представления об обструктивных нарушениях дыхания во время сна и их связь с артериальной гипертензией в детском и подростковом возрасте

О.Н. Бердина, Л.В. Рычкова, И.М. Мадаева

Адрес для переписки: Ольга Николаевна Бердина, goodnight_84@mail.ru

В статье рассматриваются современные представления о причинах и механизмах развития нарушений дыхания, связанных со сном (одних из самых распространенных расстройств сна), в детском и подростковом возрасте. Обсуждается связь обструктивных нарушений дыхания во время сна (ОНДС) с артериальной гипертензией у детей и подростков. Показано, что своевременная диагностика и коррекция расстройств дыхания во сне значительно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Для лечения ОНДС 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), продемонстрировавший хорошую приверженность у педиатрических пациентов. При сочетании ОНДС и артериальной гипертензии дополнительно необходима нормализация системы циркадианных ритмов. Доказана эффективность светотерапии в коррекции хронобиологического профиля артериального давления. Представленные в статье терапевтические подходы способствуют повышению эффективности коррекции как ОНДС, так и артериальной гипертензии, в том числе резистентной к антигипертензивным препаратам.

Ключевые слова: сон, храп, синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, СиПАП-терапия, светотерапия, дети, подростки

Введение

Несмотря на то что биологическая функция сна по-прежнему не до конца изучена, это функциональное состояние считается жизненно важной частью нашего существования, обеспечивающей физическое и психоэмоциональное благополучие. Проблемы со сном у детей и подростков чреваты серьезными последствиями для соматического психического здоровья [1]. К наиболее распро-

страненным расстройствам сна относятся обструктивные нарушения дыхания во время сна (ОНДС). Это континуум расстройств, сопровождающихся обструкцией верхних дыхательных путей во время сна и варьирующихся от легкой формы (так называемого первичного храпа) до наиболее тяжелой – синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность СОАС у детей колеблется от 1,2 до 5,7% [2]. В то же

время первичным, то есть почти ежедневным, храпом страдают от 5 до 27% детей и подростков [3]. Первичный храп – частая жалоба родителей или самих пациентов, обращающихся к специалистам (преимущественно к педиатрам, реже к ЛОР-врачам, еще реже к сомнологам), и рассматривается в Международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (2014) как отдельный симптом [4]. Как правило, храп – первый признак СОАС, а также синдрома повышенного сопротивления верхних дыхательных путей.

Основная причина развития храпа и СОАС в детском и подростковом возрасте заключается в уменьшении диаметра верхних дыхательных путей вследствие ожирения или анатомических дефектов на уровне носа, глотки и гортани:

- гипертрофии аденоидной ткани верхних дыхательных путей, небных миндалин;
- деформации носовой перегородки, гипертрофии носовых раковин и полипы носа;
- краниофациальных аномалий (микрोगнатии, ретрогнатии, увеличенного мягкого неба, макроглоссии).

Хроническая патология ЛОР-органов стоит на первом месте среди причин, вызывающих ОНДС у детей. Гипертрофированные глоточные и небные миндалины уменьшают просвет верхних дыхательных путей, формируя препятствие на пути прохождения воздушной струи, что



вынуждает ребенка дышать через рот, а это в свою очередь приводит к снижению тонуса мышц глотки. Направление воздушной струи становится турбулентным, из-за чего возникает вибрация мягкого неба, сопровождающаяся характерным звуком – храпом и эпизодами гиппноэ (и даже апноэ) во время ночного сна [5]. Известно, что у пациентов с индексом массы тела $> 29 \text{ кг/м}^2$ вероятность возникновения СОАС в 8–12 раз выше, чем у пациентов без ожирения [6]. В Висконсинском исследовании было показано, что при снижении массы тела на 1% индекс апноэ – гиппноэ (количество апноэ и/или гиппноэ за час сна) уменьшается на 3% [7].

Патофизиологические механизмы

В последние годы пристальное внимание обращено к роли самого сна и его нарушений в развитии различной соматической патологии, и в частности сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая тесное взаимодействие респираторной и сердечно-сосудистой систем, было бы естественно предположить возможное участие ОНДС в развитии артериальной гипертензии, частота которой в подростковом возрасте варьируется от 2,4 до 18% [8, 9]. Следствием спадения стенок глотки вследствие снижения мышечного тонуса во время сна становится обструкция верхних дыхательных путей, достаточно продолжительная, чтобы привести к значительному снижению уровня кислорода в крови с последующей реоксигенацией при восстановлении нормального дыхания. Периодические эпизоды гипоксии стимулируют хеморецепторы каротидных синусов, и «царство вагуса», характерное для нормального сна, превращается в «царство симпатикуса» с изменением нормального хронобиологического профиля уровня артериального давления [10]. Транзиторное увеличение уровня артериального давления наблюдается как в фазе быстрого, так и в фазе медленного сна. Однако в фазе быстрого сна артериальное давление поднимается достоверно чаще, и чем длительнее период низкого насыщения гемоглобина кислородом, тем выше уровень артериального давления [11].

Постоянная чрезмерная стимуляция симпатической нервной системы ведет к снижению чувствительности барорецепторов, изменению функции периферических адренорецепторов (уменьшению либо их плотности, либо ответа на адренергический стимул), усилению синтеза ряда вазоактивных веществ, в частности эндотелина 1, простаглицина, тромбоксана и аденозинвазопрессина, а также к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы со снижением чувствительности почек к предсердному и мозговому натрийуретическому пептиду. Одновременно наблюдается угнетение синтеза вазодилаторов, в том числе NO и NO₂ [12]. Интересно отметить, что чрезмерная симпатическая активность у пациентов с СОАС сохраняется при дневном бодрствовании в нормоксических условиях [13]. Все эти нейрогуморальные сдвиги ведут к ремоделированию мелких кровеносных сосудов, что способствует стабилизации артериальной гипертензии с характерным отсутствием физиологического снижения уровня артериального давления во время сна (non-dipper тип суточной кривой артериального давления), по данному суточному мониторингованию [14, 15]. Следует отметить, что интермиттирующая гипоксемия может увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний на молекулярном уровне. Показано, что периодическое снижение уровня кислорода в крови повышает уровень ангиопоэтинподобного белка 4 – мощного ингибитора липопротеиновой липазы. Вследствие этого уменьшается клиренс липопротеинов в организме и повышаются тощачковые уровни сыровоточных триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности [17]. Кроме того, показано, что индуцируемый при гипоксии фактор 1, фактор транскрипции, который модулирует реакцию организма на ишемические повреждения, регулируется в условиях гипоксии, что еще раз доказывает ассоциацию гипоксии с сердечно-сосудистыми заболеваниями на молекулярно-генетическом уровне. Еще один патофизиологический механизм, обуславливающий наруше-

ние циркадианного ритма уровня артериального давления, – изменение гомеостата сна, которое проявляется хронической депривацией глубоких стадий сна. Доказано, что у пациентов с СОАС недостаточная продолжительность, качество и время сна в дополнение к периодической гипоксемии могут провоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Диагностика и лечение

Диагностика ОНДС основывается на клинических симптомах, которые должны быть подтверждены с помощью полисомнографического исследования. Педиатры должны быть способны распознать ранние признаки и симптомы ОНДС и направить пациентов в специализированные центры для проведения полисомнографии [18].

Клинический маркер ОНДС у детей и подростков – ночной храп. Клиническая картина СОАС у детей имеет определенные особенности. Если у взрослых на первом месте по жалобам обычно стоит повышенная дневная сонливость, то у детей младшего возраста и подростков – синдром гиперактивности и дефицита внимания, задержка роста, могут также наблюдаться шумное дыхание и беспокойство во сне, повышенное ночное потоотделение, ночные кошмары и энурез [19].

У подростков с СОАС в дневное время отмечаются утренняя головная боль и сухость во рту, усталость, утомляемость, нарушение памяти и внимания, академическая неуспеваемость, различные трудности поведения [20, 21].

Золотым стандартом в диагностике расстройств дыхания во время сна у детей является полисомнография – мониторинг основных физиологических функций организма в течение всей физиологической ночи по стандартной методике. При проведении полисомнографии регистрируются электроэнцефалограмма, электроокулограмма, подбородочная миограмма, электромиограмма передних большеберцовых мышц, ороназальный воздушный поток, дыхательные движения грудной и брюшной стенок, насыщение гемоглобина кис-

СОМНОЛОГИЯ



лородом (SaO₂), частота сердечных сокращений, электрокардиограмма, эпизоды храпа. Качественная полисомнографическая запись позволяет провести полное и всестороннее изучение всех параметров спящего человека и сна как физиологического процесса. Кроме того, с помощью этого метода можно исследовать как влияние тех или иных заболеваний на сон, так и нарушений сна на различные нозологические формы [22]. В норме у детей отмечается до одного эпизода апноэ – гипопноэ в час (индекс апноэ – гипопноэ 1 эпиз./ч). Критерии определения степени тяжести СОАС у детей приведены в таблице [18].

Как установили S. Uliel и соавт. (2004) и S. Beck и соавт. (2009), при постановке диагноза СОАС у подростков 13–17 лет следует использовать критерии, валидные для младших детей. При этом рекомендуемое нормальное значение индекса апноэ не должно превышать 1 событие в час, а индекс апноэ – гипопноэ – 1,4 эпиз./ч [23, 24].

Диагноз первичного храпа также ставится на основании данных полисомнографии, когда исключается большое количество эпизодов апноэ во время сна (не более одного у детей младшего возраста и не более 5 эпиз./ч у подростков), а показатели сатурации остаются в пределах нормы.

Апноэ и гипопноэ могут повторяться до 200–300 раз за ночь, вызывая падение сатурации (SaO₂) на 4% и более (рекомендуемая норма для детей старшего возраста и подростков 98–100%), сопровождающееся избыточным количеством активационных сдвигов на электроэнцефалограмме (нормальной частотой реакций электроэнцефалографических активаций для детей подросткового возраста считается 14 ± 2 события в течение часа) [25], поэтому они приводят к фрагментации сна, нарушению цик-

личности стадий, их продолжительности и перехода из стадии в стадию. При этом повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы во время сна и в итоге страдает качество сна и снижается порог пробуждения. У подростков с СОАС наблюдаются синхронные изменения давления в легочной артерии, уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений. Повторяющиеся колебания гемодинамики, вызванные частыми эпизодами апноэ – гипопноэ, могут препятствовать возврату артериального давления к исходному уровню, следствием чего становятся нейрогуморальные и сосудистые изменения, влекущие за собой стойкое повышение уровня артериального давления в период бодрствования и развитие артериальной гипертензии [26].

Методы лечения храпа и СОАС разнообразны и зависят не только от причин, но и от степени тяжести заболевания. При неосложненном храпе могут быть эффективны мероприятия, направленные на коррекцию основных факторов риска, например ограничение сна на спине, обеспечение приподнятого положения головы. Снижение массы тела на 5–10% от исходной может значительно улучшить показатели дыхания во сне (на 50% и более) [27].

Устранение явных анатомических дефектов носоглотки (наиболее часто это аденотонзиллэктомия) – один из важнейших аспектов лечения храпа и СОАС в детском и подростковом возрасте. В международных стандартах аденотонзиллэктомия выделена как метод лечения первой линии детей с СОАС [28]. Более того, сочетание СОАС и гипертрофии небных и/или глоточных и миндалин IV степени считается абсолютным показанием для ее проведения [29]. Эффективность метода – более чем 80% [30]. Значительное улучшение поведения, настроения, внимания, дневной активности и способности к обучению отмечается уже через шесть месяцев после операции [31].

В настоящее время в мировой практике применяется большое количество различных типов внутриротовых репозиционирующих аппликаторов, которые устанавливаются на верх-

ние и нижние зубы и обеспечивают смещение вперед нижней челюсти. Это приводит к увеличению переднезаднего размера глотки и облегчению или устранению храпа и СОАС. Данные аппликаторы особенно эффективны у пациентов с ретро- и микрогнатией (смещенной назад и маленькой нижней челюстью). Эффективность аппликаторов доказана при неосложненном храпе, легкой и средней степени тяжести СОАС [32, 33].

Фармакологические средства, облегчающие храп, не получили широкого распространения в детской практике, поскольку большинство из них – биологически активные добавки. Различные растительные компоненты, входящие в их состав, могут давать побочные эффекты, в частности аллергические реакции. В настоящее время имеется большая доказательная база по эффективности при храпе топических интраназальных кортикостероидов. Как известно, топические кортикостероиды обладают противоаллергическим, противовоспалительным и противовоспалительным действием. Таким образом, они обеспечивают комплексное положительное воздействие, особенно если храп сочетается с аллергическим ринитом или другими симптомами респираторной аллергии [34, 35]. На фоне лечения мометазоном у детей отмечалось уменьшение размеров аденоидов и миндалин, улучшение параметров дыхания во сне [36]. Проспективное наблюдение в течение девяти месяцев за пациентами после прекращения лечения показало отсутствие рикошетного усиления симптомов или возобновления роста аденоидов и миндалин [37]. О безопасности мометазона свидетельствует тот факт, что он официально разрешен к применению у детей с двух лет и является препаратом выбора у детей с аллергическим ринитом, аденотонзиллярной гипертрофией, храпом и СОАС. Важно подчеркнуть, что для достижения существенного эффекта топические кортикостероиды должны назначаться курсом в течение минимум 40 дней. После проведения курса медикаментозного лечения необходимо повторно оценить тяжесть

Классификация тяжести СОАС у детей на основании индекса апноэ – гипопноэ

Степень тяжести СОАС	Индекс апноэ – гипопноэ, эпиз./ч
Легкая	От > 1 до < 5
Умеренная (средняя)	От ≥ 5 до < 15
Тяжелая	≥ 15



СОАС и определить дальнейшую тактику лечения. В случае устранения нарушений дыхания во сне или существенного облегчения СОАС (снижение индекса апноэ – гипопноэ) рекомендуется хирургическое удаление аденоидов и увеличенных небных миндалин, при этом доказано уменьшается риск послеоперационных осложнений и рецидивов [38]. На сегодняшний день методом выбора в лечении СОАС средней и тяжелой степени признан режим вспомогательной вентиляции легких постоянным положительным давлением во время сна (СИПАП-терапия). Во время сна в дыхательных путях создается избыточное положительное давление, которое препятствует их спадению и устраняет основной механизм заболевания [39]. Титрация (подбор) необходимого давления производится в условиях лаборатории сна под контролем полисомнографии. В педиатрической практике СИПАП-терапия – дополнительная методика в случаях, когда аденонозилэктомия

не показана или хирургическое вмешательство неэффективно [28]. СИПАП-терапия также может назначаться в качестве предоперационной подготовки у детей с тяжелой сопутствующей патологией, например нарушением ритма сердца. Значимое уменьшение проявлений СОАС отмечается спустя полгода после начала лечения [31].

При определении тактики лечения храпа и СОАС в сочетании с артериальной гипертензией следует помнить, что необходимо не только устранить звуковой феномен и дыхательные нарушения, но и нормализовать суточный профиль уровня артериального давления. Была доказана эффективность терапевтической оздоровительной лампы для лечения артериальной гипертензии у подростков с СОАС [40]. Светотерапия в сочетании с СИПАП-терапией в течение трех месяцев (три курса по десять дней) снизила уровень артериального давления за счет коррекции ОНДС и нормализации системы циркадианных ритмов.

Заключение

Актуальность проблемы ОНДС как самостоятельного расстройства, так и в сочетании с артериальной гипертензией в детском и подростковом возрасте для современной науки и практической медицины обусловлена распространенностью этих состояний, отсутствием достаточного количества исследований, посвященных данной проблеме у педиатрических пациентов, а также опасностью развития ранних жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений. Проведенные исследования показали эффективность неинвазивных методов лечения (СИПАП-терапии и светотерапии) при сочетании СОАС и артериальной гипертензии у подростков. Было подтверждено значительное улучшение субъективных и объективных характеристик качества сна и профиля уровня артериального давления, что позволяет уменьшить уровень заболеваемости и снизить показатели инвалидности и смертности в результате предотвращения осложнений в зрелом возрасте. *

Литература

1. *Kim D.S., Lee C.L., Ahn Y.M.* Sleep problems in children and adolescents at pediatric clinics // *Korean J. Pediatr.* 2017. Vol. 60. № 5. P. 158–165.
2. *Marcus C.L., Brooks L.J., Draper K.A. et al.* Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. № 3. P. 576–584.
3. *Meltzer L.J., Johnson C., Crosette J. et al.* Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices // *Pediatrics.* 2010. Vol. 125. № 6. P. e1410–e1418.
4. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. *Hong S.C., Min H.J., Kim K.S.* Refractory sleep apnea caused by tubal tonsillar hypertrophy // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017. Vol. 95. P. 84–86.
6. *Sharma N., Lee J., Youssef I. et al.* Obesity, cardiovascular disease and sleep disorders: insights into the rising epidemic // *J. Sleep Disord. Ther.* 2017. Vol. 6. № 1. ID 260.
7. *Young T., Finn L., Peppard P.E. et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // *Sleep.* 2008. Vol. 31. № 8. P. 1071–1078.
8. *Giunta J., Salifu M.O., McFarlane S.I.* Sleep disorders and cardio-renal disease: Implications for minority populations // *Epidemiology.* 2016. Vol. 6. № 3. ID e120.
9. *Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В.* Проблемы психосоматической патологии детского возраста. Новосибирск: Наука, 2005.
10. *Струева Н.В., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В., Мельниченко Г.А.* Ожирение и сон // *Ожирение и метаболизм.* 2013. Т. 10. № 3. С. 11–18.
11. *Воронин И.М.* Факторы риска обструктивных нарушений дыхания во время сна // *Пульмонология.* 2003. № 4. С. 95–99.
12. *Khayat R., Pleister A.* Consequences of obstructive sleep apnea; cardiovascular risk of obstructive sleep apnea and whether continuous positive airway pressure reduces that risk // *Sleep Med. Clin.* 2016. Vol. 11. № 3. P. 273–286.
13. *Oparil S., Zaman M.A., Calhoun D.A.* Pathogenesis of hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. № 9. P. 761–776.
14. *Долгих В.В., Леонтьева И.В., Рычкова Л.В. и др.* Алгоритмы диагностики и лечения, принципы профилактики артериальной гипертензии у подростков. Иркутск: Аспринт, 2008.
15. *Drager L.F., Yao Q., Hernandez K.L. et al.* Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. № 2. P. 240–248.
16. *Kasivisvanathan V., Shalhoub J., Lim C.S. et al.* Hypoxia-inducible factor-1 in arterial disease: a putative therapeutic target // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011. Vol. 9. P. 333–349.
17. *Turmel J., Series F., Boulet L.P. et al.* Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 132. № 2. P. 203–209.
18. *Bariş H.E., Gökdemir Y., Eralp E.E. et al.* Clinical and polysomnographic features of children evaluated with polysomnography in pediatric sleep laboratory // *Turk. Pediatr. Ars.* 2017. Vol. 52. № 1. P. 23–29.



19. Gozal D., Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children // *Sleep Med.* 2010. Vol. 11. № 7. P. 708–713.
20. Шевырталова О.Н., Протопопова О.Н., Мадаева И.М. и др. Нарушения сна в генезе эмоционально-личностных и когнитивных расстройств у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией // *Российский педиатрический журнал.* 2011. № 2. С. 12–16.
21. Харламов Д.А. Расстройства сна у детей и их лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2004. Т. 49. № 2. С. 32–42.
22. Белов А.М. Анализ процесса сна при полисомнографии. М.: Медицина, 2000.
23. Beck S.E., Marcus C.L. Pediatric polysomnography // *Sleep Med. Clin.* 2009. Vol. 4. № 3. P. 393–406.
24. Uliel S., Tauman R., Greenfeld M., Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents // *Chest.* 2004. Vol. 125. № 3. P. 872–878.
25. Marcus C.L., Omlin K.J., Basinski N.J. Polysomnographic values for children and adolescents // *Am. Rev. Respir. Dis.* 2002. Vol. 146. № 5. Pt. 1. P. 1235–1239.
26. Wang Y., Yang Q., Feng J. et al. The prevalence and clinical features of hypertension in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and related nursing strategies // *J. Nurs. Res.* 2016. Vol. 24. № 1. P. 41–47.
27. Peppard P.E., Yong T., Palta M. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing // *JAMA.* 2000. Vol. 284. № 23. P. 3015–3021.
28. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatrics.* Vol. 109. № 4. P. 704–712.
29. Shen L., Lin Z., Xu Y., Yang Z. Discussion on the treatment methods of pediatric obstructive sleep apnea hypopnea syndrome // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014. Vol. 49. № 7. P. 574–581.
30. Garetz S.L. Behavior, cognition and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep disordered breathing // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008. Vol. 138. № 1. Suppl. P. 19–26.
31. Best evidence statement (BEST). Long-term outcomes in obstructive sleep apnea. Cincinnati (OH): Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2009.
32. Центерадзе С.Л., Полуэктов М.Г. Возможности лечения храпа и обструктивного апноэ сна ротовыми аппликаторами // *Эффективная фармакотерапия.* 2016. Вып. 19. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 4». С. 74–79.
33. Ramar K., Dort L.C., Katz S.G. et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015 // *J. Clin. Sleep Med.* 2015. Vol. 11. № 7. P. 773–827.
34. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63. Suppl. 86. P. 8–160.
35. Fokkens W., Lund V., Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists // *Rhinology.* 2007. Vol. 45. № 2. P. 97–101.
36. Chohan A., Lal A., Chohan K. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015. Vol. 79. № 10. P. 1599–1608.
37. Kheirandish-Gozal L., Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122. № 1. P. 149–155.
38. Yildirim Y.S., Senturk E., Eren S.B. et al. Efficacy of nasal corticosteroid in preventing regrowth after adenoidectomy // *Auris Nasus Larynx.* 2016. Vol. 43. № 6. P. 637–640.
39. Hoffstein V., Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea // *Chest.* 1994. Vol. 106. № 2. P. 466–471.
40. Бердина О.Н., Мадаева И.М., Долгих В.В. Опыт применения немедикаментозных методов лечения эссенциальной артериальной гипертензии у подростков с синдромом обструктивного апноэ – гипопноэ сна // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2014. Т. 91. № 5. С. 21–25.

Contemporary Concept on Obstructive Sleep Disordered Breathing and Its Connection with Arterial Hypertension in Childhood and Adolescence

O.N. Berdina, L.V. Rychkova, I.M. Madaeva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk

Contact person: Olga Nikolayevna Berdina, goodnight_84@mail.ru

Authors present the modern concept on the causes and mechanisms of pathogenesis of sleep related breathing disorders in childhood and adolescence. It is known that obstructive sleep disordered breathing (OSDB) is the most common form of sleep breathing disorders. The association of OSDB and arterial hypertension (AH) in children and adolescents is discussed. Treatment choice includes behavioral, surgery and nonsurgical therapy depending on disease severity. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the most effective nonsurgical method for severe forms of OSDB. When OSDB accompanies by AH circadian profile of blood pressure have to be normalized. The effectiveness of bright light therapy for correction of this profile of was proven. The presented therapeutic approaches helps to improve both OSDB and AH, including resistant forms to antihypertensives.

Key words: sleep, snoring, obstructive sleep apnea, arterial hypertension, CPAP, bright light therapy, children, adolescents

II НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

«ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ОТ МЕНАРХЕ ДО ПОСТМЕНОПАУЗЫ»

14-16 ФЕВРАЛЯ 2018
МОСКВА



ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ТЕМАТИКИ

- Тенденции заболеваемости предрака и рака опухолей органов женской репродуктивной системы за последние 20 лет
- Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии – прикладные аспекты
- Управление наследственными раковыми синдромами
- Способна ли современная профилактика в онкологии стать частью национальной программы (вакцинация, вторичная профилактика, третичная профилактика)
- Экономические преимущества профилактики и ранней диагностики
- Ранний рак и ранняя диагностика в онкогинекологии – концепция, организация, зона ответственности
- Скрининг в онкогинекологии, который реализуется акушером–гинекологом
- Современная ультразвуковая диагностика в гинекологии и онкогинекологии
- Современная эндоскопическая диагностика и терапия в гинекологии и онкогинекологии
- Этиология и патогенез – что нового
- Трофобластическая болезнь
- Ранний рак шейки матки. Принципы органосохраняющего лечения – широкий диапазон возможностей или отсутствие единого взгляда
- Ранний рак эндометрия. Органосохраняющее лечение: у кого, когда и как?
- Ранний рак яичников. Концепция и возможности органосохраняющего лечения – отсутствие понимания при огромном желании
- Молочная железа в разные периоды женщины
- Как лучше диагностировать патологические процессы в молочной железе: маммография или сонография?
- Доброкачественные заболевания молочной железы: может ли активная тактика стать лучшей профилактикой?
- Лекарственная терапия при раке молочной железы: варианты и как долго?
- Рак яичников, принципы лечения. Взгляд химиотерапевта и хирурга
- Местно-распространенные опухолевые процессы и рецидивы. Современные возможности химиотерапии и хирургии
- Рак и беременность: непересекающиеся параллели
- Репродуктивная функция после лечения онкологического заболевания: когда, у кого и как?
- Детская онкогинекология. Герминогенные опухоли у девочек

Организаторы



Министерство здравоохранения
Российской Федерации



ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Российская ассоциация специалистов
по профилактике и лечению опухолей
репродуктивной системы (РАСОПС)



Российское общество
акушеров-гинекологов (РОАГ)

Руководитель научной программы

Ашрафян Лев Андреевич
E-mail: levaa2004@yahoo.com

Технический организатор Конгресса



Екатерина Белова
тел.: 8 (495) 646-01-55, доб. 135
e-mail: kbelova@ctogroup.ru



www.onco-gyn.ru



¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

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

Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях

О.В. Бабкина¹, М.Г. Полуэктов², О.С. Левин¹

Адрес для переписки: Ольга Викторовна Бабкина, olga_bo2010@mail.ru

Нарушение циркадианных ритмов считается характерным проявлением нейродегенеративных заболеваний. Однако, несмотря на высокую распространенность, влияние на качество жизни и уровень повседневной активности, патофизиология подобных нарушений остается не до конца изученной. В статье приведен обзор актуальной литературы, касающейся современной концепции устройства циркадианной системы и механизмов ее повреждения при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях – болезни Паркинсона и болезни Альцгеймера, а также методов лечения нарушений суточных ритмов на фоне этих заболеваний.

Ключевые слова: сон, циркадианные ритмы, нарушения сна, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, мелатонин, фототерапия

Введение

Циркадианные ритмы – это физиологические и поведенческие циклы, которые обеспечиваются собственным внутренним осциллятором и сохраняются в отсутствие внешнего «регулятора» [1]. Способность поддерживать 24-часовой суточный ритм является фундаментальной характеристикой циркадианной системы, позволяющей организму адаптироваться к условиям окружающей среды.

Работа циркадианной системы обеспечивается четырьмя основными компонентами:

- 1) светочувствительными нейронами сетчатки и ретиногипоталамическим трактом, по которому световые сигналы поступают из окружающей среды;
- 2) внутренним циркадианным осциллятором, генерирующим ритмы и осуществляющим их синхронизацию с окружающей средой;

- 3) сигнальными путями, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов;

- 4) периферическими генераторами ритмов – часовыми генами и белками в периферических клетках [1].

Внутренний циркадианный осциллятор, или генератор циркадианных ритмов, – это парные супрахиазмные ядра (СХЯ) в передних отделах гипоталамуса. Каждое СХЯ состоит из 8000–10 000 нейронов, автономно генерирующих циркадианные ритмы, что подтверждено в экспериментах с изоляцией отдельных клеток *in vitro*. Внутренний период осцилляций СХЯ примерно (но не точно) составляет 24 часа, поэтому он синхронизируется с 24-часовым циклом вращения Земли. Этот процесс, известный как фоторегулировка (англ. *photo-entrainment*), обеспечивается

через световой незрительный путь от сетчатки к СХЯ – ретиногипоталамический тракт [2]. Он начинается от небольшой группы светочувствительных ганглионарных клеток сетчатки, содержащих светочувствительный белок меланопсин. Светочувствительные ганглионарные клетки деполяризуются под воздействием света в спектре 480–460 нм (голубой свет), после чего по эфферентным волокнам сигнал передается в СХЯ. Однако в экспериментах с мышами, нокаутными по гену, синтезирующему меланопсин, и мышами с врожденным отсутствием светочувствительных клеток показано, что палочки и колбочки также способны частично брать на себя подобную функцию, участвуя в фоторегулировке [2].

Результаты, полученные в ряде экспериментов с использованием генетических, молекулярных и биохимических методов у многоклеточных организмов, продемонстрировали, что практически все клетки генерируют собственный суточный ритм. Кроме того, такие физиологические процессы, как колебания температуры тела, секреция гормонов, употребление пищи, тоже участвуют в синхронизации циркадианной системы [3]. СХЯ в свою очередь рассматривается как главный синхронизатор, объединяющий множество периферических подсетей, генерирующих ритмы, в одну систему. Выделяют два основных пути передачи информации от СХЯ подчиненным структурам:



- 1) через нейронные сети, с помощью которых нейроны СХЯ проецируются на ряд отделов головного мозга;
- 2) химический – с помощью синтеза сигнальных молекул [4].

СХЯ образует нейронные связи с некоторыми отделами головного мозга, прежде всего с ядрами ствола, отвечающими за регуляцию процессов сна и бодрствования [5]. Например, СХЯ имеет прямые связи с суправентрикулярной областью, преоптической областью, дорсомедиальными отделами гипоталамуса, дугообразным и паравентрикулярным ядрами [4].

Известно, что трансплантация СХЯ восстанавливает нарушенные циркадианные ритмы у животных, у которых собственные СХЯ были удалены. В экспериментах с изоляцией трансплантата СХЯ полимерной капсулой для ограничения роста нервных отростков и образования связей с другими отделами мозга доказано существование не только нервных, но и гуморальных путей регуляции циркадианных ритмов [5]. В СХЯ синтезируются сигнальные молекулы, такие как аргинин-вазопрессин, вазоактивный интестинальный пептид, кардиотропин-подобный цитокин, прокинетин 2, эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста альфа [1, 4]. Одним из основных гормонов-регуляторов циркадианных ритмов является мелатонин, секретируемый во многих тканях организма, включая сетчатку и желудочно-кишечный тракт. Однако основным источником секреции мелатонина остается шишковидная железа [6]. Мелатонин – одно из звеньев процесса фоторегулировки: в течение дня свет, попадающий на сетчатку, активирует ее светочувствительные ганглионарные клетки, информация от которых передается через ретиногипоталамический тракт и далее – в СХЯ. Сигналы из СХЯ передаются в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, после чего в составе интермедиолатерального столба спинного мозга доходят до верхнего шейного ганглия. Симпатические

постганглионарные норадренергические волокна иннервируют мелатонин-секретирующие клетки в эпифизе. Норадреналин действует на постсинаптические бета-1- и альфа-1-адренорецепторы в клетках эпифиза, которые запускают синтез мелатонина. Возбуждение СХЯ под действием света вызывает не активацию, а торможение нейронов верхнего шейного узла. Соответственно они уменьшают выброс норадреналина, а эпифиз в ответ на это снижает секрецию мелатонина [7]. Таким образом, в ночное время секреция мелатонина усиливается, днем уменьшается (рис. 1) [6].

У новорожденных шишковидная железа не функционирует в полной мере, и необходимый мелатонин они получают с материнским молоком. Не случайным его замена искусственными смесями способна приводить к нарушениям циркадианных ритмов и сна [6]. На протяжении первых лет жизни пиковые концентрации мелатонина увеличиваются и достигают максимума к двум – четырем годам, после чего начинают снижаться и к моменту полового созревания выходят на плато. По окончании полового созревания секреция мелатонина продолжает ежегодно уменьшаться [8]. С возрастом уменьшается как базальная, так и пиковая концентрация мелатонина: сглаживается су-

точная кривая секреции мелатонина и снижается пик ночной секреции. В ряде экспериментов на животных продемонстрированы антиоксидантные свойства мелатонина. Его добавление в рацион крыс приводило к увеличению продолжительности жизни и уровня тестостерона у самцов [9, 10].

В исследовании V.A. Lesnikov и W. Pierpaoli трансплантация шишковидной железы от молодых к более старым особям увеличивала продолжительность их жизни на 42% и, наоборот, трансплантация эпифиза более старых особей молодым снижала ее на 29% [11].

На фоне применения мелатонина у стареющих мышей увеличивалась не только продолжительность жизни, но и объем тимуса, надпочечников и яичек, что сопровождалось повышением уровня тестостерона и гормонов щитовидной железы в крови [12].

В ряде исследований мелатонин продемонстрировал нейропротективный эффект при нейродегенеративных заболеваниях. Мелатонин уменьшает токсичность бета-амилоида и предотвращает гибель клеток в экспериментальных моделях болезни Альцгеймера (БА), а также уменьшает окислительный стресс в моделях болезни Паркинсона (БП) [6].

С учетом антиоксидантных свойств мелатонина возрастзави-

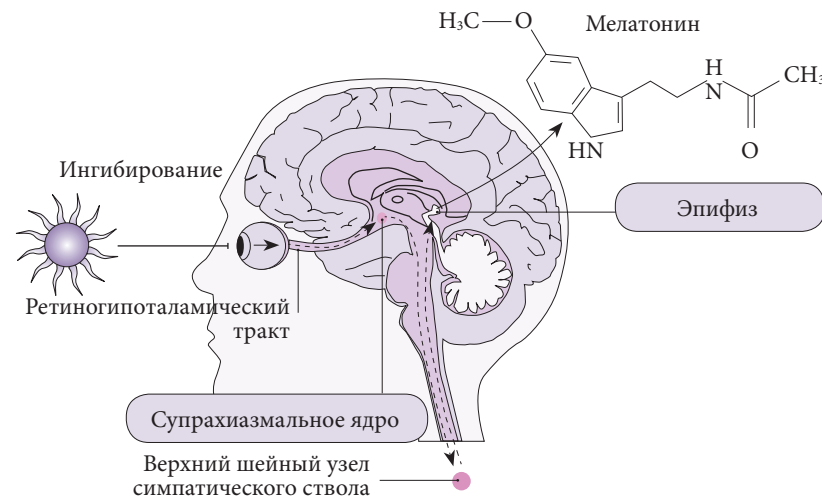


Рис. 1. Устройство циркадианной системы человека и принцип работы механизма фоторегулировки

СОМНОЛОГИЯ



симое снижение секреции может быть обусловлено активацией процессов окислительного стресса и повышением риска заболеваемости нейродегенеративными заболеваниями. Таким образом, снижение синтеза мелатонина, вероятно, играет не последнюю роль в процессах старения [9].

Молекулярная основа регуляции циркадианных ритмов обеспечивается часовыми генами, работа которых осуществляется по принципу петель положительной и отрицательной обратной связи. Накопившиеся в течение дня белки BMAL1 и CLOCK образуют комплекс BMAL1/CLOCK. Димер BMAL1/CLOCK активирует транскрипцию генов PER (PER1, PER2, PER3) и CRY (CRY1, CRY2). Синтезированные белки PER и CRY также формируют димер PER/CRY, действующий по принципу отрицательной обратной связи. PER/CRY перемещается в ядро клетки и ингибирует активность комплекса BMAL1/CLOCK, что приводит к снижению экспрессии белков PER и CRY. В течение ночи комплекс PER/CRY разрушается, и цикл начинается заново (рис. 2). Весь цикл занимает около 24 часов [2]. Другой часовой ген, участвующий в регуляции данного цикла, – REV-ERB-альфа. Комплекс

BMAL1/CLOCK активирует транскрипцию гена, что приводит к накоплению в клетке белка REV-ERB-альфа. Белок REV-ERB-альфа в свою очередь ингибирует транскрипцию гена BMAL1 и предположительно генов CLOCK и CRY1.

Нарушения циркадианных ритмов при болезни Паркинсона

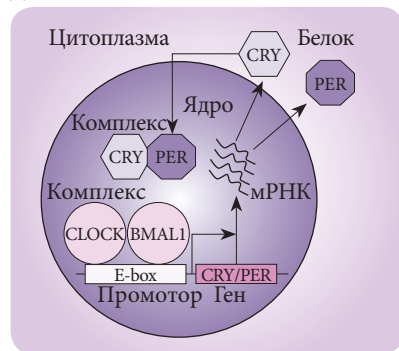
Нарушения циркадианных ритмов, а также нарушения сна и бодрствования встречаются у 75% пациентов с БП [2] и наряду с другими немоторными симптомами опережают моторные проявления болезни на несколько лет. Известный феномен БП – моторные флуктуации, которые обычно возникают на поздних стадиях заболевания на фоне терапии леводопой. Однако моторные проявления БП могут зависеть не только от приема дофаминергических препаратов, но и от времени суток. Как известно, при использовании одинаковых доз леводопы пациенты чувствуют себя в послеобеденное и вечернее время хуже, чем в первой половине дня.

U. Bonucelli и соавт. оценивали гипокинезию, тремор и ходьбу, а также метаболизм леводопы в трех группах пациентов с БП: с недавно диагностированной БП, на развернутой стадии БП без мо-

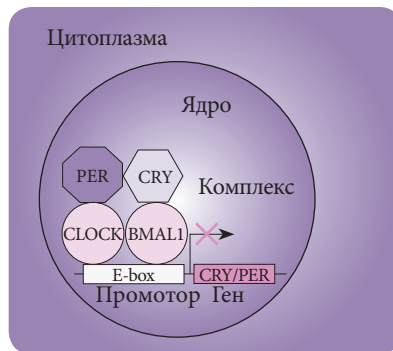
торных флуктуаций и с БП и моторными флуктуациями [13]. Все пациенты получали стандартные дозы леводопы/карбидопы в 08.00, 12.00 и 16.00 часов. Результаты показали, что у больных на ранних стадиях заболевания отсутствуют выраженные колебания моторных симптомов в течение дня. На развернутых стадиях отмечается прогрессирующее ухудшение симптомов во второй половине дня без существенных изменений фармакокинетики леводопы. У больных наблюдается спонтанное улучшение симптомов утром после сна без дополнительного приема препаратов, которое длится от нескольких минут до нескольких часов и напоминает феномен при дофа-зависимой дистонии. Суточные флуктуации характерны и для немоторных симптомов, в том числе вегетативных, поведенческих, когнитивных [13, 14]. Нарушения суточного профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма возникают на ранних стадиях заболевания. Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с БП изменяется циркадианный паттерн колебаний артериального давления с увеличением его вариабельности, ортостатической гипотензией и гипотензией после еды и недостаточным снижением в ночное время. При холтеровском мониторинге определяется снижение вегетативной регуляции в течение дня с уменьшением вариабельности сердечного ритма и исчезновением утреннего пика [15].

При проведении актиграфии у пациентов с БП наблюдается изменение профиля суточной физической активности за счет снижения физиологических пиков активности и периодов повышенной активности в ночное время по сравнению с группой контроля [16]. Показано также, что дезорганизация циркадианного паттерна физической активности усиливается с течением заболевания [13]. Известно, что у больных БП уплощена кривая суточной секреции мелатонина и смещен ночной пик выделения мелатонина. С течением заболевания эти проявления

День



Ночь



Днем комплекс BMAL1/CLOCK связывается с промотором часовых генов PER и CRY, активирует их экспрессию, в цитоплазме повышается содержание белков CRY и PER, они перемещаются в ядро и образуют комплекс PER/CRY. Число молекул комплекса PER/CRY в ядре увеличивается, он связывается с комплексом BMAL1/CLOCK и инактивирует его.

Ночью экспрессия генов PER и CRY останавливается, но в течение нескольких часов комплекс PER/CRY деградирует, и димер BMAL1/CLOCK вновь начинает цикл экспрессии генов PER и CRY.

Рис. 2. Принцип работы часовых генов в клетках человека



усиливаются [2]. У пациентов с БП имеют место и другие нарушения функций, контроль над которыми осуществляет СХЯ. В отличие от пациентов с БА и пациентов контрольной группы у пациентов с БП помимо базальной гиперкортизолемии уплощена кривая суточной экскреции кортизола [17]. При БП нарушается суточный профиль образования и выделения мочи. В норме максимальная экскреция мочи отмечается в послеобеденное время, минимальная – в полночь [18]. Однако у пациентов с БП в дневное время выделяется только 43% объема мочи, пик экскреции в ночное время повышается до 57%. Наконец, у пациентов с БП отмечаются флуктуации цветочувствительности сетчатки в послеобеденное время [19].

Нарушения циркадианных ритмов при болезни Альцгеймера

Нарушения циркадианных ритмов, нарушения сна и бодрствования, такие как фрагментация сна, повышенная дневная сонливость и императивные засыпания, встречаются не менее чем у 30–50% пациентов с БА [20].

Клинически пациенты с БА демонстрируют десинхроноз в виде изменения ритмов суточной физической активности, сумеречный синдром – дезориентацию и психомоторное возбуждение в вечернее и ночное время (англ. *sundowning*) и флуктуации суточной температуры тела.

У пациентов с БА нарушен паттерн секреции мелатонина, снижено содержание рецепторов к мелатонину в СХЯ [21]. Более того, по данным патоморфологических исследований, уровень мелатонина в ликворе обратно коррелирует со степенью распространенности нейродегенеративного процесса при БА [22].

Патофизиология нарушений циркадианных ритмов при нейродегенеративных заболеваниях

Старение ассоциировано с изменениями в работе циркадианной системы. Уменьшение амплитуды

и периода продолжительности циркадианных ритмов, увеличение вариабельности колебаний физиологических процессов в течение одного суточного цикла способствуют дестабилизации ежедневных ритмичных колебаний. Нарушение циркадианных ритмов приводит к изменению суточного профиля физической активности, нарушению ночного сна, повышенной дневной сонливости и изменению других физиологических функций.

Неудовлетворенность сном отмечают 25% мужчин и 50% женщин пожилого возраста. Более 25% пациентов регулярно или часто принимают снотворные средства. Нарушение сна – один из факторов, позволяющих оценить качество жизни пожилых. От бессонницы страдает примерно 30% людей старше 55 лет. У лиц старше 75 лет частота инсомнии удваивается по сравнению с лицами среднего возраста [23].

Нарушения циркадианных ритмов характерны для нейродегенеративных заболеваний, включая БП и БА. Среди механизмов, лежащих в основе их развития, выделяют:

- первичное повреждение структур циркадианной системы из-за нейродегенеративного процесса;
- побочные эффекты дофаминергической терапии;
- дезорганизацию профиля суточной активности вследствие моторных и немоторных флуктуаций.

Патологоанатомическим субстратом болезни служат нейроны, погибшие вследствие избыточного накопления в них белка альфа-синуклеина и формирования невритов и телец Леви. Измененные нейроны еще на ранних стадиях болезни обнаруживаются в ядрах ствола головного мозга, гипоталамуса и переднем мозге – центрах регуляции процессов сна и бодрствования и циркадианных ритмов [24]. В частности, поражаются норадренергические нейроны голубоватого пятна, холинергические нейроны педункулопонтинного ядра и переднего мозга, серото-

нинергические нейроны ядер шва, дофаминергические нейроны передних отделов покрышки среднего мозга и орексинергические нейроны латерального гипоталамуса [24]. Для нейродегенеративного процесса при БП характерны определенный паттерн и темп распространения с избирательным повреждением конкретных зон. Вовлечение ядер гипоталамуса типично для БП, в большей степени повреждаются туберомамиллярные ядра, а также латеральные и задние отделы. При этом тельца и невриты Леви длительное время не выявляются в СХЯ [25]. В действительности профиль секреции мелатонина у пациентов с БП *de novo* не отличается от контрольной группы, но по мере прогрессирования заболевания снижается его амплитуда [26].

N. Aziz и соавт. показали, что суточные колебания концентрации гормонов, паттерн секреции которых регулируется СХЯ, таких как гормон роста, тиреотропный гормон, пролактин, лептин, адипонектин и резистин, не изменяются у пациентов с БП *de novo* [27]. Напротив, при БА бета-амилоид и тау-протеин выявляются в СХЯ еще на преклинической стадии, равно как и изменения суточного профиля секреции мелатонина. Это говорит о раннем вовлечении СХЯ в патологический процесс [21], хотя нарушения циркадианных ритмов при БА развиваются позже и выражены меньше, чем при БП.

Обобщая результаты перечисленных исследований, можно предположить, что повреждение СХЯ не относится к ведущим причинам нарушения циркадианных ритмов при нейродегенеративных заболеваниях.

Возрастные изменения хрусталика, в том числе снижение его прозрачности, а также уменьшение размера зрачков приводят к снижению количества света, попадающего на сетчатку. Этот показатель у 45-летнего человека в два раза ниже, чем у десятилетнего ребенка, а в возрасте 95 лет уменьшается в десять раз [28]. У пациентов с БП

СОМНОЛОГИЯ



и БА, по данным оптико-когерентной томографии, снижена толщина сетчатки, а гистологические исследования подтверждают последующую атрофию зрительных нервов [28].

По данным патологоанатомических исследований, у пациентов с БП альфа-синуклеин выявляется и в клетках сетчатки, в том числе светочувствительных ганглионарных клетках.

Таким образом, результаты исследований подтверждают, что нарушения процесса фоторегулировки играют ключевую роль в патогенезе циркадианной дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях [2].

Дофаминергическая терапия – один из факторов, влияющих на циркадианные ритмы, сон и бодрствование. Наблюдение пациентов с БП *de novo* в течение года показало, что дофаминергическая терапия (леводопа или агонисты дофаминовых рецепторов) приводит к возникновению или усилению имеющейся повышенной дневной сонливости [29]. Известно, что дофаминергические препараты подавляют стадию сна с быстрыми движениями глаз и удлиняют ее латентность как у пациентов с БП, так и у здоровых добровольцев [30].

Механизм влияния дофаминергических средств на процессы сна и бодрствования сложен и зависит от дозы, времени приема препарата и типа рецепторов, на которые он действует. Как уже отмечалось, профиль секреции мелатонина у пациентов с БП *de novo* не отличается от такового в группе контроля. Тем не менее у пациентов, получающих леводопу, наблюдаются уплощение суточной кривой и сдвиг пика секреции на более ранние часы, что клинически проявляется синдромом ранней фазы сна [26].

Механизм, лежащий в основе изменения секреции мелатонина, при назначении дофаминергических средств не совсем ясен. Скорее всего, смещение фазы секреции мелатонина, индуцированной леводопой, – следствие прямого

воздействия на нейроны СХЯ леводопы или образованного из нее дофамина. На это указывает наличие D₁, D₂-дофаминовых рецепторов в СХЯ, а также изменение экспрессии ряда часовых генов в СХЯ при введении нейролептиков [2].

Моторные и другие немоторные симптомы (моторные флуктуации, в частности ночной тремор и акинезия, синдром беспокойных ног, синдром обструктивного апноэ сна, никтурия) тоже могут приводить к нарушениям циркадианных ритмов, сна и бодрствования.

Установлено, что пациенты с нейродегенеративными заболеваниями демонстрируют десинхроноз на молекулярном уровне. В лейкоцитах крови пациентов с БП обнаруживается снижение уровня экспрессии гена *BMAL1* в вечернее время по сравнению с контрольной группой [31]. Кроме того, уменьшается экспрессия гена *BMAL2*. Вместе с тем данные в отношении генов *CLOCK* и *DEC1* не отличаются в группе БП и контрольной группе [32].

Изменения в работе часовых генов показаны и на животных моделях БП. У животных, которым вводили инъекции 6-гидроксидопамина, снижалась дневная экспрессия гена *PER2* в клетках стриатума. В то же время в другом эксперименте на модели трансгенных мышей с повышенной экспрессией альфа-синуклеина экспрессия *PER2* не изменялась [14].

В ротеноновой модели БП также выявлено снижение пиков экспрессии *PER2*, *CRY1*, *CRY2* и *BMAL1* и базального уровня экспрессии *PER1*, *CRY1* и *BMAL1* [33]. С целью регуляции ритма экспрессии генов применяли мелатонин, но его назначение сопровождалось восстановлением экспрессии только *PER1* и не влияло на другие часовые гены, что свидетельствовало о различной чувствительности генов к мелатонину [32].

C. Liu и соавт. предположили, что нарушение экспрессии часовых генов при БП обусловлено изменением процессов метилирования ДНК [34]. Изменения метилирования ДНК (эпигенетический

дрейф) наблюдаются и при нормальном старении, но они связаны с развитием ряда заболеваний и в большей степени выражены при нейродегенеративной патологии.

В крупном китайском исследовании по результатам генотипирования восьми часовых генов *NPAS2*, *CLOCK*, *RORB*, *ARNTL*, *CRY1*, *CRY2*, *PER1* и *NR1D1* в группе больных БП (1394 пациента) и здоровых добровольцев (n = 1342) были получены следующие данные. Вариант rs900147 гена *ARNTL* и rs2253820 гена *PER1* был ассоциирован с БП. Более того, вариант rs900147 *ARNTL* чаще встречался у пациентов с дрожательной формой, чем с акинетико-ригидной, а вариант rs2253820 *PER1* был ассоциирован с акинетико-ригидной формой [35].

При БА также нарушается экспрессия часовых генов в периферических клетках, в том числе *BMAL1* [36].

Патоморфологические исследования выявили нарушение ритмичности транскрипции *BMAL1*, *PER1* и *CRY1* у пациентов на развернутых и преклинических стадиях БА [37].

D. Craig и соавт. показали, что полиморфизм в гене моноаминоксидазы А, усиливающий ее активность и снижающий содержание свободного серотонина – источника синтеза мелатонина, связан с нарушениями циркадианных ритмов [38].

Как уже отмечалось, нарушения регуляции хронобиологических процессов приводят к колебаниям симптомов в течение суток и нарушениям цикла «сон – бодрствование». Однако связь циркадианных ритмов и нейродегенеративного процесса может быть намного глубже, если учитывать их влияние на предрасположенность к развитию заболевания и течение процесса нейродегенерации. Нарушения циркадианных ритмов влекут за собой усиление процессов окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и воспаления, что может способствовать ускорению нейродегене-



ративного процесса. Кроме того, одной из функций сна является удаление продуктов метаболизма нейромедиаторов. И нарушение этой функции тесно связано с повышением риска развития нейродегенеративных заболеваний.

Лечение нарушений циркадианных ритмов

В настоящее время существует несколько методик, направленных на усиление собственных циркадианных ритмов и их синхронизацию с окружающей средой. Одна из них – подкрепление процесса фоторегулировки за счет фототерапии. Снижение количества света, попадающего на сетчатку, вследствие возрастных изменений тканей глаза и социальных факторов (уменьшение времени, проводимого вне помещения), равно как и снижение числа светочувствительных ганглионарных клеток, приводит к тому, что уменьшается поступление афферентных сигналов из окружающей среды в СХЯ. Результаты исследований показали эффективность фототерапии при нарушениях сна, аффективных и когнитивных нарушениях у пожилых.

Известно несколько вариантов применения фототерапии. Классический предполагает использование лампы искусственного освещения мощностью свыше 1000 люкс, устанавливаемой на уровне глаз на расстоянии метра от пациента. Более естественный вариант фототерапии предполагает создание в помещении переменного уровня освещенности в зависимости от времени суток (англ. *dawn-dusk simulation*). Согласно данным множества исследований, фототерапия при БА способствует укреплению внутренних циркадианных ритмов в виде улучшения паттерна суточной физической активности, ночного сна, уменьшения вечерней ажитации и дневной сонливости [39]. Кроме того, при БА фототерапия улучшала циркадианные функции за счет снижения дневной сонливости и повышения физической активности в дневное

время [40]. Основным недостатком фототерапии – кратковременный эффект (несколько недель после лечения) [36].

В условиях *in vitro* и экспериментах на моделях животных установлено, что мелатонин характеризуется антиоксидантными и нейропротективными свойствами, а также является основным гормоном-регулятором циркадианных ритмов [36].

Применение мелатонина у макаков с МРТР-индуцированным паркинсонизмом, сопровождающимся фрагментацией сна и дневной сонливостью, приводило к удлинению ночного сна и повышению индекса эффективности сна [41]. Эффективность мелатонина при БА оценивали в двух плацебоконтролируемых рандомизированных двойных слепых исследованиях. В первом 40 пациентов с БА получали мелатонин в дозе 5 и 50 мг за 30 минут до сна в течение двух недель. По сравнению с плацебо мелатонин не только улучшал субъективную оценку сна, но и удлинял продолжительность ночного сна по данным актиграфии [42]. В другом исследовании 18 пациентов с БА принимали 3 мг мелатонина или плацебо за час до сна. На фоне лечения отмечалось значительное субъективное улучшение качества сна. Питтсбургский индекс качества сна в основной группе был в два раза ниже, чем в группе плацебо, что, однако, не отразилось на результатах полисомнографии [43]. В качестве синтетического аналога мелатонина, доступного для применения в Российской Федерации, используется препарат Мелаксен («Юнифарм Инк», США). В отечественном исследовании 30 пациентов с БА получали этот препарат в дозе 3 мг в течение шести недель. На фоне его применения отмечалось улучшение показателей сна больных (оценка по Питтсбургскому индексу качества сна), а также выраженности дневной сонливости и депрессивных проявлений [44].

Мелатонин продемонстрировал эффективность и у больных БА с расстройствами поведения в фазе

сна с быстрыми движениями глаз, уровень доказательности В [45]. В исследовании Е.А. Ляшенко и соавт. (2015) на фоне применения мелатонина в дозе 3–6 мг в течение четырех недель у 60 больных БА в 84% случаев отмечалось уменьшение выраженности этого расстройства сна, а также показателей дневной сонливости, тревоги и депрессии [46].

У пациентов с БА мелатонин увеличивал продолжительность сна, индекс его эффективности и сокращал время засыпания по данным полисомнографии [36].

Еще один фактор регуляции циркадианных ритмов наряду со светом, мелатонином и другими гормонами – физическая нагрузка. Физические упражнения влияют на работу СХЯ. Механизм действия сложен и затрагивает ядра ствола, таламуса и гипоталамуса. Физические упражнения восстанавливают нарушенные циркадианные ритмы у мышей и изменяют профиль экспрессии часового гена PER2 в периферических клетках. У здоровых добровольцев физические упражнения смещают фазу сна вперед и при выполнении вечером приводят к симпатикотонии в ночное время, при выполнении утром – к ваготонии [47].

В рандомизированном клиническом исследовании изучали эффективность комплекса физических упражнений по 60 минут три раза в неделю у 17 пациентов с БА в течение шести месяцев. У пациентов основной группы отмечались улучшение ночного сна и повышение уровня повседневной активности по сравнению с контрольной группой, пациенты которой не выполняли физических упражнений. В другом исследовании оценивали эффект комбинированных аэробных и гимнастических упражнений, проводимых в течение трех месяцев, у 20 пациентов с БА. По окончании курса наблюдалось улучшение качества жизни и качества сна, уровня повседневной активности [48]. Аналогичные результаты продемонстрировали и пациенты с БА при выполнении мультимодального комплекса фи-

СОННОЛОГИЯ



зических упражнений по 60 минут три раза в неделю в течение шести месяцев. При сравнении с группой контроля после курса лечения у пациентов основной группы отмечалось улучшение сна и уровня физической активности в дневное время [49]. Прием пищи – еще один фактор синхронизации внутреннего циркадианного ритма с 24-часовым

суточным периодом. У пациентов с БА и другими деменциями измененный паттерн приема пищи: максимальное потребление пищи приходится на утро, а количество потребляемой пищи в послеобеденное и вечернее время ниже, чем в контрольной группе [36]. На экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний показано, что соблюдение

строгого режима приема пищи восстанавливает фазы локомоторной активности и нарушенную экспрессию часовых генов в печени грызунов. В одном из исследований прием пищи грызунами только в ночное время замедлял прогрессирование заболевания и приводил к нормализации суточных колебаний температуры тела [36]. *

Литература

1. *Lowrey P.L., Takahashi J.S.* Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004. Vol. 5. P. 407–441.
2. *Fifel K.* Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients // *Mov. Disord.* 2017. Vol. 32. № 5. P. 682–692.
3. *Dibner C., Schibler U., Albrecht U.* The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks // *Annu. Rev. Physiol.* 2010. Vol. 72. P. 517–549.
4. *Gnocchi D., Bruscalupi G.* Circadian rhythms and hormonal homeostasis: pathophysiological implications // *Biology (Basel).* 2017. Vol. 6. № 1. ID E10.
5. *Silver R., LeSauter J., Tresco P.A., Lehman M.N.* A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms // *Nature.* 1996. Vol. 382. № 6594. P. 810–813.
6. *Bubenik G.A., Konturek S.J.* Melatonin and aging: prospects for human treatment // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 62. № 1. P. 13–19.
7. *Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al.* Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review // *J. Pineal Res.* 2014. Vol. 56. № 4. P. 371–381.
8. *Waldhauser F., Kovács J., Reiter E.* Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders // *Exp. Gerontol.* 1998. Vol. 33. № 7–8. P. 759–772.
9. *Poeggeler B.* Melatonin, aging, and age-related diseases: perspectives for prevention, intervention, and therapy // *Endocrine.* 2005. Vol. 27. № 2. P. 201–212.
10. *Oaknin-Bendahan S., Anis Y., Nir I., Zisapel N.* Effects of long-term administration of melatonin and a putative antagonist on the ageing rat // *Neuroreport.* 1995. Vol. 6. № 5. P. 785–788.
11. *Lesnikov V.A., Pierpaoli W.* Pineal cross-transplantation (old-to-young and vice versa) as evidence for an endogenous 'aging clock' // *Ann. NY Acad. Sci.* 1994. Vol. 719. P. 456–460.
12. *Pierpaoli W., Bulian D.* The pineal aging and death program: life prolongation in pre-aging pinealectomized mice // *Ann. NY Acad. Sci.* 2005. Vol. 1057. P. 133–144.
13. *Bonuccelli U., Del Dotto P., Lucetti C. et al.* Diurnal motor variations to repeated doses of levodopa in Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* 2000. Vol. 23. № 1. P. 28–33.
14. *Videnovic A., Golombek D.* Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease // *Exp. Neurol.* 2013. Vol. 243. P. 45–56.
15. *Devos D., Kroumova M., Bordet R. et al.* Heart rate variability and Parkinson's disease severity // *J. Neural. Transm. (Vienna).* 2003. Vol. 110. № 9. P. 997–1011.
16. *Whitehead D.L., Davies A.D., Playfer J.R., Turnbull C.J.* Circadian rest-activity rhythm is altered in Parkinson's disease patients with hallucinations // *Mov. Disord.* 2008. Vol. 23. № 8. P. 1137–1145.
17. *Hartmann A., Veldhuis J.D., Deuschle M. et al.* Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation // *Neurobiol. Aging.* 1997. Vol. 18. № 3. P. 285–289.
18. *Hineno T., Mizobuchi M., Nishimatsu O. et al.* Day-night variation of urine volume in Parkinson's disease // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1994. Vol. 48. № 3. P. 583–587.
19. *Struck L.K., Rodnitzky R.L., Dobson J.K.* Circadian fluctuations of contrast sensitivity in Parkinson's disease // *Neurology.* 1990. Vol. 40. № 3. Pt. 1. P. 467–470.
20. *Zhang W., Chen X.Y., Su S.W. et al.* Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Neurol. Sci.* 2016. Vol. 37. № 1. P. 57–65.
21. *Wu Y.H., Zhou J.N., Van Heerikhuizen J. et al.* Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2007. Vol. 28. № 8. P. 1239–1247.
22. *Zhou J.N., Liu R.Y., Kamphorst W. et al.* Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels // *J. Pineal Res.* 2003. Vol. 35. № 2. P. 125–130.
23. *Полуэкттов М.Г., Ляшенко Е.А.* Возможности коррекции инсомнии у пожилых пациентов // *Эффективная фармакотерапия.* 2014. Вып. 22. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 2». С. 44–48.
24. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature.* 2005. Vol. 437. № 7063. P. 1257–1263.
25. *Langston J.W., Forno L.S.* The hypothalamus in Parkinson disease // *Ann. Neurol.* 1978. Vol. 3. № 2. P. 129–133.
26. *Bolitho S.J., Naismith S.L., Rajaratnam S.M. et al.* Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease // *Sleep Med.* 2014. Vol. 15. № 3. P. 342–347.

ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН

И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ





27. Aziz N.A., Pijl H., Frölich M. et al. Diurnal secretion profiles of growth hormone, thyrotrophin and prolactin in Parkinson's disease // *J. Neuroendocrinol.* 2011. Vol. 23. № 6. P. 519–524.
28. La Morgia C., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A., Carelli V. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. ID 162.
29. Fabbrini G., Barbanti P., Aurilia C. et al. Excessive daytime somnolence in Parkinson's disease. Follow-up after 1 year of treatment // *Neurol. Sci.* 2003. Vol. 24. № 3. P. 178–179.
30. Schäfer D., Greulich W. Effects of parkinsonian medication on sleep // *J. Neurol.* 2000. Vol. 247. Suppl. 4 (IV). P. 24–27.
31. Cai Y., Liu S., Sothorn R.B. et al. Expression of clock genes Per1 and Bmal1 in total leukocytes in health and Parkinson's disease // *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. № 4. P. 550–554.
32. Ding H., Liu S., Yuan Y. et al. Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson's disease // *Neurosci. Lett.* 2011. Vol. 499. № 3. P. 186–188.
33. Jagota A., Mattam U. Daily chronomics of proteomic profile in aging and rotenone-induced Parkinson's disease model in male Wistar rat and its modulation by melatonin // *Biogerontology.* 2017. Vol. 18. № 4. P. 615–630.
34. Liu C., Chung M. Genetics and epigenetics of circadian rhythms and their potential roles in neuropsychiatric disorders // *Neurosci. Bull.* 2015. Vol. 31. № 1. P. 141–159.
35. Gu Z., Wang B., Zhang Y.B. et al. Association of ARNTL and PER1 genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. ID 15891.
36. Hood S., Amir S. Neurodegeneration and the Circadian Clock // *Front. Aging Neurosci.* 2017. Vol. 9. ID 170.
37. Wu Y.H., Fischer D.F., Kalsbeek A. et al. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the 'master clock' // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. № 11. P. 1874–1876.
38. Craig D., Hart D.J., Passmore A.P. Genetically increased risk of sleep disruption in Alzheimer's disease // *Sleep.* 2006. Vol. 29. № 8. P. 1003–1007.
39. Ancoli-Israel S., Gehrman P., Martin J.L. et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients // *Behav. Sleep Med.* 2003. Vol. 1. № 1. P. 22–36.
40. Videnovic A., Klerman E.B., Wang W. et al. Timed light therapy for sleep and daytime // *JAMA Neurol.* 2017. Vol. 74. № 4. P. 411–418.
41. Trotti L.M., Karroum E.G. Melatonin for sleep disorders in patients with neurodegenerative diseases // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2016. Vol. 16. № 7. ID 63.
42. Dowling G.A., Mastick J., Colling E. et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease // *Sleep Med.* 2005. Vol. 6. № 5. P. 459–466.
43. Medeiros C.A., Carvalhedo de Bruin P.F., Lopes L.A. et al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson's disease. A randomized, double blind, placebo-controlled study // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254. № 4. P. 459–464.
44. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.В. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2012. № 2. С. 84–90.
45. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) // *J. Clin. Sleep Med.* 2010. Vol. 6. № 1. P. 85–95.
46. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115. № 6–2. С. 40–43.
47. Li S., Wang Y., Wang F. et al. A new perspective for Parkinson's disease: circadian rhythm // *Neurosci. Bull.* 2017. Vol. 33. № 1. P. 62–72.
48. Reynolds G.O., Otto M.W., Ellis T.D., Cronin-Golomb A. The therapeutic potential of exercise to improve mood, cognition, and sleep in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2016. Vol. 31. № 1. P. 23–38.
49. Nascimento C.M., Ayan C., Cancela J.M. et al. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 259–266.

Disruption of the Mechanisms of Circadian Regulation in Age-Dependent Neurodegenerative Diseases

O.V. Babkina¹, M.G. Poluektov², O.S. Levin¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

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

Contact person: Olga Viktorovna Babkina, olga_bo2010@mail.ru

Alterations of circadian rhythms belong to the typical symptoms of neurodegenerative disease. Pathophysiology of circadian disorders is still not enough investigated despite its wide prevalence and role in decline of quality of life and activities of daily living. This article provides a review of current literature about structures of circadian system and mechanisms of its damage in age-dependent neurodegenerative diseases – Parkinson's disease and Alzheimer's disease, as well as methods for the treatment of these circadian disturbances.

Key words: sleep, circadian rhythms, sleep disorders, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, melatonin, bright light therapy



ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ XX ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ 27-28 / 09 / 2018

Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Санкт-Петербург Аэропорт»

К 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- 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
- ООО «Человек и его здоровье»
- Технический организатор – ООО «АйСиЭс»

ТЕМАТИКА ЗАСЕДАНИЙ

- 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
- Актуальные проблемы детской неврологии
- Гендерные вопросы в неврологии

ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Срок приема тезисов – до 18 мая 2018 года.

Публикация тезисов – бесплатно

В качестве приглашенных лекторов выступают ведущие отечественные и зарубежные эксперты в разных областях неврологии

Подробная информация на сайте : www.congress-ph.ru





Роль консультантов по детскому сну в организации режима сна и бодрствования детей первых лет жизни

Е.В. Гранит

Адрес для переписки: Екатерина Вадимовна Гранит, katya.granit@gmail.com

В статье рассматриваются актуальность проблемы детской поведенческой инсомнии и пути решения при участии консультантов по детскому сну. Консультанты по детскому сну не отменяют назначений врача, не дают медицинских рекомендаций, обеспечивая выполнение только правил гигиены сна и методов поведенческой терапии. Приводится одна из авторских методик улучшения сна. Сделан вывод о том, что работа консультантов с родителями дает наиболее высокие результаты, так как лекарственная терапия не решает проблему полностью.

Ключевые слова: сон, режим сна и бодрствования, детская поведенческая инсомния, поведенческая терапия

Введение

Нарушения сна встречаются у 20–30% детей грудного и раннего возраста и являются одной из самых острых проблем для молодых родителей [1]. Часто взрослые не в состоянии самостоятельно справиться с ранними утренними пробуждениями, длительными дневными укладываниями и последующими короткими периодами сна, а также с многократными ночными пробуждениями, которые ведут к плохому настроению, эмоциональной неустойчивости и повышенной раздражительности у детей в дневное время.

Несмотря на очевидность проблемы, педиатры уделяют ей недостаточно внимания. Во многом это обусловлено низкой обра-

мостью родителей за помощью, зачастую они сами не обращают внимания на сон ребенка. Как показывает статистика, в среднем только 10% родителей считают, что у детей есть проблемы со сном [2, 3]. В большинстве случаев нарушения сна в первые годы жизни здорового ребенка расцениваются как временное явление, связанное с младенческими коликами или прорезыванием зубов. В лучшем случае врачи рекомендуют родителям, обеспокоенным плохим сном малыша, запастись терпением и дождаться момента, когда сон наладится сам собой. В худшем – неврологи назначают седативные препараты, не имеющие доказательной базы в рамках безопасности и влияния на качественные

и количественные показатели сна у детей [4].

Некоторые родители готовы ждать самопроизвольного прекращения расстройств сна один-два года, но к возрасту трех лет проблема ночных пробуждений приобретает более серьезные масштабы и не всегда решается сама собой [2, 5]. Утомленные родители прилагают всевозможные усилия в надежде уложить ребенка спать и прекратить приступы его плача по ночам, но порой такие меры препятствуют установлению нормального паттерна сна [6]. Так, 25% родителей детей от двух лет и старше используют телевизор как средство для засыпания, больше 70% – берут их к себе в кровать, а 20% – укачивают в коляске или в машине. Многие родители прибегают к показу мультфильмов, чтобы отвлечь капризного ребенка, но это усложняет ситуацию. Дети, в комнате у которых есть телевизор, спят на 30% хуже [2]. В результате формируется замкнутый круг: чем больше родители пытаются помочь ребенку в засыпании, тем меньше у него шансов научиться спать самостоятельно и тем больше усилий приходится прикладывать. Родителям необходимо понять, что умение засыпать – приобретаемый навык и в отличие от физиологической потребности во сне он требует



практики, как и любое другое приобретенное умение, например езда на велосипеде, чтение или письмо.

Последствия нарушения режима сна и бодрствования

Предполагают, что ребенок, имеющий здоровый полноценный сон, отличается высоким уровнем работоспособности, эмоциональной устойчивостью, нормальным функционированием органов и физиологических систем. Неправильный режим младенцев влечет за собой ряд очевидных негативных явлений в виде плохого настроения после пробуждения, отсутствия сил на бодрствование, повышенной импульсивности и раздражительности. А это в свою очередь ведет к продолжительным засыпаниям и частым ночным пробуждениям и существенно сокращает общее количество сна ребенка в сутки.

Дети, которые плохо спят в младенчестве, могут сохранить проблемы сна и в старшем возрасте. Исследования показывают, что дети, которые просыпаются более одного раза за ночь в раннем возрасте, не в состоянии решать задачи, которые требуют повышенного внимания и концентрации, при достижении возраста трех-четырех лет [7]. А в школьном возрасте следствием хронического недостатка сна становятся снижение успеваемости и сложности в поведении (агрессия, гиперактивность, импульсивность) [8–10].

Если ребенок плохо спит, то обязательно плохо спит кто-то из взрослых, как правило мать. Хронический недостаток сна у матери приводит к снижению работоспособности, ухудшению отношений в семье, в итоге к материнской депрессии [11]. Согласно статистике, родители теряют до 200 часов своего сна ежегодно в результате того, что дети просыпаются по ночам один раз и более [2].

Почему врачи не всегда способны помочь ребенку?

Часто педиатры при осмотре ребенка приходят к заключению, что ребенок здоров. С медицинской

точки зрения у него действительно нет объективных причин нарушения сна. Но поскольку проблема сна у ребенка существует/актуальна, врач иногда назначает медикаментозную терапию. Фармакотерапия седативными препаратами как метод лечения проблем с детским сном не показала эффективности в долгосрочной перспективе. Лекарственная терапия, назначенная с целью сокращения ночных пробуждений, дает кратковременный эффект и не решает проблему полностью [4], потому что основная причина детской бессонницы не корректируется. Кроме того, были обнаружены такие побочные эффекты лечения, как сонливость ребенка в течение дня [12]. Некоторые родители категорически отказываются применять седативные средства на протяжении длительного периода времени, что снижает эффективность лекарственной терапии [13].

На сегодняшний день наиболее действенный способ коррекции сна у здоровых детей – поведенческая терапия [1, 4]. Действительно, в случае, если ребенок не имеет неврологических нарушений, проявляющихся в первую очередь расстройствами сна, назначение медикаментозной терапии может быть оправданно только при совмещении с поведенческой терапией на начальном этапе.

Сегодня врачам сложно оказывать помощь в лечении расстройств сна у здоровых детей – обычно им не хватает времени, чтобы неделями отслеживать режим и поведение ребенка. Кроме того, программа медицинских вузов не предусматривает предоставление исчерпывающей информации о нормальном сне здорового ребенка до трех лет, особенностях детей, находящихся на грудном вскармливании, совмещении тенденций и методов воспитания с правильным режимом сна и бодрствования.

Если причиной плохого сна здорового ребенка становятся поведенческие инсомнии (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, 14]), то помочь врачам и родителям могут специально обученные консультанты по детскому сну. Они владеют теоретической базой знаний по физиологии нормального сна, принципами коррекции режима и подходами к решению проблем со сном для детей разного возраста. В рамках данной статьи будут освещены основные аспекты деятельности данных специалистов, которые в состоянии устранить проблемы организации режима сна и бодрствования, базирующиеся на поведенческой терапии.

Работа консультанта по детскому сну

Консультанты по детскому сну не отменяют назначений врача, не дают медицинских рекомендаций, призывая только к выполнению правил гигиены сна и поведенческой терапии. Это помогает как в решении существующих проблем со сном ребенка, так и в предотвращении их в будущем. Показано, что у родителей, которые прошли курсы по налаживанию сна до рождения детей, дети спят лучше и спокойней [15].

Общение посредством сети Интернет обеспечивает родителям доступность получения услуг консультанта [16, 17]. Нет необходимости ездить куда-то и тем самым лишний раз нарушать режим дня малыша. Возможность проведения онлайн-работы позволяет обоим родителям найти оптимальное время для дистанционного консультирования по Skype. При этом участие обоих родителей (особенно отца) в уходе за ребенком значительно улучшает качество сна ребенка в его первые месяцы жизни [18].

Не менее важная часть работы консультанта – эмоциональная поддержка уставших родителей. Показано, что тревожные мамы склонны острее реагиро-

СОННОЛОГИЯ



Рис. 1. Факторы, которые влияют на сон ребенка

вать на любой плач ребенка, а это в свою очередь ухудшает ситуацию [5].

Схема работы по коррекции детского сна

Сон ребенка зависит от многих параметров: поведения родителей, условий засыпания, признаков усталости, ритуалов укладывания, режимов сна и кормления (рис. 1). Именно поэтому так важно рассматривать проблемы со сном ребенка, учитывая комплекс

внутренних и внешних факторов, и проводить коррекцию исходя из этого.

Консультанты предоставляют родителям первичные анкеты, в которых они описывают текущий режим дня, тип кормления, особенности ребенка, родительского подхода, подтверждают отсутствие неврологических и прочих диагнозов. За правдивость предоставленной информации, как и в любом частном медицинском центре, ответственность несут ро-

дители. Если возникают сомнения в здоровье ребенка, консультант всегда рекомендует посетить профильного специалиста.

На данный момент все методики коррекции детского сна можно условно разделить на две основные группы (табл. 1) [3, 14, 19], каждая из которых имеет достоинства и недостатки. Выбор методики зависит от родительской философии, сложности ситуации, темперамента ребенка и родителей, имеющихся ресурсов и т.д.

Пример авторской методики поведенческой терапии детской инсомнии

Наша методика основана на анализе работы Израильской школы консультантов «Родительский век», различных международных центров коррекции нарушений детского сна. Центр «Спи, моя радость» начал свою практику в России более пяти лет назад, в скором будущем представители центра будут работать также в Белоруссии и Украине. Методика постоянно дорабатывается, адаптируется под российскую специфику, практикуются новые плавные подходы в решении проблем со сном детей до трех лет.

Мы стремимся объединить преимущества и интенсивного, и плавного подходов: структурный подход в работе, наличие плана и понятных конкретных этапов в обучении, которые помогают родителям довести процесс коррекции до результата, и поэтапная

Таблица 1. Сопоставление основных подходов для коррекции детского сна в поведенческой терапии

Методика	Продолжительность	Суть методики	Достоинства	Недостатки
«Интенсивные», например погашения*/исчезновения [3], «проверки и выдержки» [19]	От пяти дней	Ребенок практически самостоятельно осваивает навыки погружения в сон. Родители большую часть времени находятся за пределами комнаты ребенка	Четкий план действий. Родители очень последовательны. Быстрые результаты	Много слез. Эмоционально сложно для родителей
«Плавные», например погашение в присутствии родителя [14]	От двух недель до двух месяцев	Родители находятся в комнате ребенка, активно помогают ему заснуть, постепенно сокращая свою помощь	Мало слез. Комфортно для родителей	Иногда занимает слишком много времени. Есть вероятность того, что родители могут потерять терпение. Иногда родители нарушают последовательность, тем самым путая ребенка. Порой не доводят работу до конца

* Имеется в виду погашение эмоциональной реакции ребенка на изменение режима.



помощь родителей при обучении, которая постепенно уменьшается в объеме, что способствует привыканию к изменениям условий засыпания.

Работа консультанта по детскому сну осуществляется в четыре этапа (рис. 2):

- 1) подготовка к обучению;
- 2) коррекция режима бодрствования;
- 3) составление плана работы;
- 4) обучение.

Подготовка к обучению включает в себя визит к врачу (педиатру, если есть необходимость – к неврологу), встречу с консультантом по грудному вскармливанию, определение подходящего времени для обучения (планируется период без поездок, эмоциональных событий, простудных заболеваний, прививок и т.п.), поиск поддержки (в лице второго родителя, бабушки, дедушки, няни, подруги). Рекомендуется по возможности проводить работу вместе с помощником (мужем или бабушкой ребенка), иначе в состоянии хронического недосыпа и/или эмоционального выгорания есть вероятность совершения ошибочных непоследовательных действий. При работе с малышами важно максимально четко и в полном объеме выполнять рекомендации, не ставя опыты на ребенке [11].

Коррекция режима бодрствования ребенка – обязательная и очень существенная часть работы, которая преследует цель помочь ребенку выспаться до начала обучения. Слишком быстрое изменение навыков засыпания у переутомленного, перевозбужденного ребенка часто не приносит видимых результатов и чревато раздражением, агрессией, отчаянием у ребенка, эмоциональным и физическим истощением у родителей. В течение пяти – семи дней родители внимательно наблюдают за ребенком, учатся различать его признаки усталости, улучшают условия засыпания, внедряют ритуалы укладывания [20], вводят новые правила «переходного» периода до укладывания (переход от очень активных действий к более спокойным до начала ритуала), вырабатывают и корректируют режим согласно нормам сна и бодрствования в его возрасте (табл. 2 [6, 21]). Мы рекомендуем раннее укладывание, что позволяет ребенку ложиться спать уставшим, но не переутомленным. Далее родители вместе с консультантом определяют краткосрочные и долгосрочные цели. Составляется план работы по дням, согласно основным задачам обучения: отработка ночных засыпаний, работа над графиком ночных кормлений, последова-

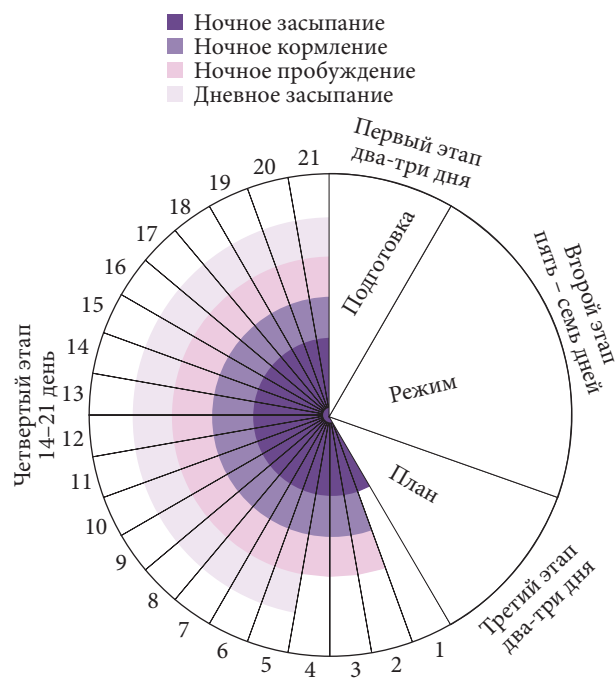


Рис. 2. Схема работы по коррекции сна ребенка в рамках методики поведенческой терапии инсомнии

тельность действий во время ночных пробуждений, отработка навыка засыпания для дневного сна. Этап обучения длится около двух-трех недель, в зависимости от ситуации в каждой семье. Исходя из пятилетнего опыта, этот временной период и данный подход эффективны в 80% случаев.

Таблица 2. Режим и нормы сна ребенка в возрасте от 0 до 3 лет

Возраст ребенка	Время бодрствования между снами	Продолжительность дневного сна	Количество дневных снов	Продолжительность ночного сна, часов	Продолжительность сна в сутки, часов
0–6 недель	45 минут – 1 час	15 минут – 4 часа	4–8	8–10	15–18
6 недель – 3 месяца	1 час – 1 час 20 минут	30 минут – 2 часа	3–5	10–11	14–17
3 месяца	1 час 20 минут – 1 час 35 минут	30 минут – 2 часа	3–4	10–12	14–17
4 месяца	1 час 45 минут – 2 часа	30 минут – 2 часа	3–4	10–12	13–16
5 месяцев	2 часа – 2 часа 15 минут	30 минут – 2 часа	3–4	10–12	13–16
Конец 5-го – начало 6-го месяца	2 часа 15 минут – 2 часа 30 минут	30 минут – 2 часа	3–4	10–12	13–16
6,5–7 месяцев	2 часа 45 минут – 3 часа. Некоторые дольше	1–3 часа	3	10–11	13–15
8–10 месяцев	3–4 часа	1–2 часа	2	11–12	13–15
11–12 месяцев	3,5–4,5 часа. Некоторые дольше, если перешли на один дневной сон	1–2 часа	2	11–12	13–14
1,5 года	4–5,5 часов	1,5–2 часа	1	11–12	13
2 года	5–6 часов	1,5–2 часа	1	11–12	12–13
3 года	6 часов	1–2 часа	1	10–11	12



Первые дни (как правило, один день, редко – три дня) обучения «особенные», важно уделить максимум внимания всем тонкостям и нюансам методики. Далее обучение строится по «правилу трех дней». Родитель активно помогает вначале и плавно сокращает помощь раз в три дня, пока ребенок не научится засыпать самостоятельно. Решая каждую из задач обучения (см. рис. 2), родитель продвигается по четырем следующим этапам: подружись с кроватью (от одного до трех дней), отучаем от прикосновений (от трех до пяти дней), мама здесь, но не рядом (от трех до семи дней), мама выходит из комнаты (от трех до семи дней).

Выделение определенных этапов в работе помогает родителям отслеживать прогресс и динамику обучения ребенка, что исключает существенный недостаток «плавающих» методик (см. табл. 1) – потерю родителями терпения и незавершение начатого.

Психологические факторы, которые важно учитывать в работе консультанта

Исходя из опыта работы консультантов центра, хотим обратить внимание на важные психологические аспекты. Степень готовности к переменам в жизни, распорядке и режиме у всех родителей разная. Отметим ряд причин, которые помешали некоторым клиентам наладить детский сон:

- ✓ недостаточность мотивации: желание сделать ребенка «удобнее» для себя;
- ✓ неожиданность работы над пробуждениями, неготовность действовать в должном объеме

физические и эмоциональные ресурсы;

- ✓ неспособность самостоятельно выстраивать режим даже после работы с консультантом, неадекватные наблюдения за признаками усталости ребенка, отсутствие ответственности за выстраивание режима;
- ✓ внутренняя неготовность к изменениям в укладе и режиме семьи: ранним укладываниям, подъемам, наблюдениям за признаками усталости, организации переходного успокоительного периода перед сном;
- ✓ неспособность справляться со слезами протеста ребенка в связи с введением нового режима сна или нового способа укладывания.

Оптимальный вариант взаимодействия с родителями

За пять лет работы были опробованы различные варианты обратной связи с родителями (звонки, чат, вебинары) и выработан уникальный подход, который помогает с максимальной вероятностью довести обучение до результата, – ежедневный письменный отчет. Родители подробно фиксируют, как ребенок провел день (как правило, это развернутый дневник сна в свободной форме), а консультант центра детского сна дает письменную обратную связь, комментирует действия родителей и предоставляет подробные рекомендации на следующий день. Такая работа над ошибками наиболее эффективна [17] и показывает высокие результаты. Впервые, мама чувствует себя спокойней, когда ведет подробный дневник сна ребенка. Она видит,

что было сделано в течение дня, что можно улучшить, учиться анализировать свои действия и их последствия. Во-вторых, у родителей остаются четкие письменные инструкции действий на следующий день, и это позволяет оперативно устранять ошибки и не повторять их.

Данный формат работы не только помогает родителям решить существующие проблемы со сном, но и дает подробные инструменты и схемы, как действовать во время регрессов, после болезней, поездок и проч. Режим и сон постоянно меняются, ребенок проходит различные этапы развития, и это, безусловно, сказывается на качестве сна. Если родители знают об этом и знают, как правильно на это реагировать, то смогут с минимальным стрессом пережить любой регресс.

Для того чтобы сохранить возможность качественной письменной обратной связи, работа ведется индивидуально или в мини-группах (до семи человек). Индивидуальная работа дает возможность более глубокого погружения в проблему семьи и, как правило, более эффективна. В то же время работа в мини-группах дает дополнительную возможность групповой поддержки, так необходимой молодым родителям.

Оценка результатов применения методики

Статистика работы онлайн-центра «Спи, моя радость» указана в табл. 3. За эти годы к нам обратилось более 12 тыс. семей по разным каналам: социальные сети (ВКонтакте и Инстаграм), реклама и бесплатные/платные оффлайн

Таблица 3. Результаты применения авторской методики поведенческой терапии в онлайн-центре «Спи, моя радость» с 2012 по 2017 г.

Возраст детей	Структура обращений, %	Индивидуальная работа, % успешных исходов	Работа в мини-группах (5–7 родителей), % успешных исходов
До 6 месяцев	10	80–85	50
6–9 месяцев	20		
От 9 до 12 месяцев	30		
От 12 до 18 месяцев	20	75–80	60
От 1,5 до 2 лет	15		
Старше 2 лет	5		



тематические мероприятия, проходившие в крупных городах России и Украины (Москва, Киев, Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Екатеринбург и др.). Первичную бесплатную помощь получили около 5 тыс. человек: бесплатные видео- и аудиоматериалы, ответы в соцсетях и во время вебинаров. Из них более 2 тыс. нашли для себя оптимальное решение бесплатно, около 1 тыс. человек получили результат в индивидуальном формате, около 3 тыс. приобрели платные курсы в записи, участвовали в платных групповых тренингах, интенсивах, 10% из них продолжили работу в индивидуальном формате до желаемого результата. Критерии оценки эффективности поведенческой терапии детской инсомнии основывались на отчетах родителей. В базе имеется около 300 историй о работе с консультантами нашего центра.

Получать обратную связь от родителей по результатам нашей работы мы можем благодаря видимым комментариям на сайте. Особенный прогресс отмечают родители, которые выполняют все задания и пишут отчеты ежедневно. Именно такой формат работы (письменный отчет), с нашей точки зрения, наиболее эффективен [17].

В нашем центре мы стараемся доводить работу до максимально возможного результата в рамках оплаченного абонемента, при этом и по окончании его срока действия можем оказывать помощь и поддержку, если видим реальное желание родителя «работать над сном», при необходимости некоторой корректировки их действий.

Выводы

Применение поведенческих методов – приоритетное направление коррекции детской инсомнии, которая наблюдается у 20–30% детей грудного и раннего возраста. Так как лекарственная терапия не приносит долгосрочных результатов, а на проведение поведенческой терапии у врачей часто недостаточно времени, то консультанты по сну могут оказать су-

щественную помощь в коррекции нарушений сна у здоровых детей. В сотрудничестве с педиатрами консультанты по сну помогают родителям в выстраивании физиологического режима сна и бодрствования и оказывают поддержку на всех этапах обучения ребенка навыкам самостоятельного погружения в сон. Во всем мире и в России в частности идет активное развитие профессии консультанта по детскому сну, поэтому требуется поддержка развития сети консультационных центров в РФ, важно заниматься просвещением родителей, создавать школы для консультантов для поддержки и стандартизации их работы. Все это в итоге будет способствовать сохранению и улучшению качества сна наших детей.

Послесловие

О.С. Снеговская, руководитель направления образовательных программ Национального общества специалистов по детскому сну

До массового внедрения в нашу жизнь интернет-технологий специалисты, которые помогали в решении проблем ухода за ребенком, вызванных качеством и привычками сна, полагались на практический опыт, знания, полученные из печатных изданий и базовой программы обучения в медвузе. Семейный доктор без соответствующей специализации не всегда обладал достоверной информацией о правилах соблюдения гигиены сна ребенка, для того чтобы своевременно выявить проблему его нарушения, не связанную с медицинскими причинами. По данным анализа 152 программ обучения педиатров в десяти странах, 23% программ не содержит часов, посвященных вопросам организации здорового сна, а в подавляющем большинстве время обучения оказывается меньше десяти часов.

Ставшая доступной новая форма интернет-общения посредством форумов позволила родителям и специалистам из разных стран делиться знаниями и опытом,

советами, оказывать поддержку и совместными усилиями находить решение возникающих вопросов в уходе за ребенком. Возможность осуществления онлайн-поддержки, не ограниченной рамками рабочего времени, стала важным этапом в становлении консультирования.

В конце 1990-х гг. специалисты немедицинского профиля, получившие знания об организации сна ребенка и опыт в процессе многолетней работы с семьями, начали открывать собственные практики, создавать специализированные ресурсы и заслуживать признание. Таких специалистов стали называть консультантами по детскому сну, а термин «обучение сну» стал подразумевать не только следование определенной методике, но и проведение комплекса мер по внедрению гигиены сна. Среди пионеров профессии, повлиявших на ход ее становления и развития, можно выделить таких ученых, как Д. Педрик, К. Вест, Дж. Спивак, Дж. Уолбергер, Д. Облман. К 2003 г. в США вели практику более десяти консультантов по детскому сну, в Европе и Азии направление еще не было развито, а в Австралии, напротив, уже существовали школы обучения основам детского сна для родителей.

Растущий спрос на помощь в организации детского сна продемонстрировал необходимость создания образовательных программ с целью подготовки консультантов. В 2010 г. некоторые практикующие консультанты начали формировать программы обучения.

Сегодня консультант по детскому сну – профессия с 20-летним стажем, которая набирает популярность и в России. Фундамент знаний о детском сне и способах коррекции поведенческой инсомнии формируют работы заслуженных врачей и исследователей: М. Вайсблута, Р. Фербера, А. Садея, Х. Хискок, Дж. Минделл. Опыт консультирования передается с помощью создания специализированных профессиональных сообществ.

СОМНОЛОГИЯ



Специалисты подготовлены в различных аспектах: физиология развития сна, основы организации безопасного сна, диагностика и коррекция нарушений сна, поведенческий спектр. Консультант не ставит диагнозов, не дает медицинских рекомендаций и не

оспаривает назначений лечащего врача. Его деятельность в первую очередь направлена на образование родителей в вопросах организации детского сна, помощь в установлении понимания потребностей здорового ребенка и построении эффективной моде-

ли поведения родителей в отношении процедуры укладывания. В настоящий момент в России консультанты представляют более пяти интернет-проектов поддержки родителей, создана школа обучения по лицензии международной программы. *

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. Sleep in America Poll / National Sleep Foundation, 2004 // www.sleepfoundation.org/sites/default/files/FINAL%20SOF%202004.pdf.
3. Weissbluth M. Healthy sleep habits, happy child. USA: Ballantine Books, 2005.
4. 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.
5. Scher A. Maternal separation anxiety as a regulator of infant's sleep // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2008. Vol. 49. № 6. P. 618–625.
6. Sadeh A. *Sleeping like a baby*. USA: Yale University Press, 2001.
7. Sadeh A., De Marcas G., Guri Y. et al. Infant sleep predicts attention regulation and behavior problems at 3–4 years of age // *Dev. Neuropsychol*. 2015. Vol. 40. № 3. P. 122–137.
8. 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.
9. Kahn M., Sheppes G., Sadeh A. Sleep and emotions: Bidirectional links and underlying mechanisms // *Int. J. Psychophysiol*. 2013. Vol. 89. № 2. P. 218–228.
10. Gregory A.M., Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents // *Sleep Med. Rev*. 2012. Vol. 16. № 2. P. 129–136.
11. Hiscock H., Wake M. Infant sleep problems and postnatal depression: a community-based study // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107. № 6. P. 1317–1322.
12. France K.G., Blampied N.M., Wilkinson P. Treatment of infant sleep disturbance by trimiprazine in combination with extinction // *J. Dev. Behav. Pediatr*. 1991. Vol. 12. № 5. P. 308–314.
13. Paul F.M. Sleep disturbance in young children // *Singapore Fam. Physician*. 1982. Vol. 8. P. 111–113.
14. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Как лечить инсомнию раннего детского возраста // *Эффективная фармакотерапия*. 2016. Вып. 19. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства – 4». С. 52–58.
15. Wolfson A., Lacks P., Futterman A. Effects of parent training on infant sleeping patterns, parents' stress, and perceived parental competence // *J. Consult. Clin. Psychol*. 1992. Vol. 60. № 1. P. 41–48.
16. Mindell J.A., Du Mond C.E., Sadeh A. et al. Efficacy of an internet-based intervention for infant and toddler sleep disturbances // *Sleep*. 2011. Vol. 34. № 4. P. 451–458.
17. Seymour F.W., Brock P., During M., Poole G. Reducing sleep disruptions in young children: evaluation of therapist-guided and written information approaches: a brief report // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1989. Vol. 30. № 6. P. 913–918.
18. Tikotzky L., Sadeh A., Glickman-Gavrieli T. Infant sleep and paternal involvement in infant caregiving during the first 6 months of life // *J. Pediatr. Psychol*. 2011. Vol. 36. № 1. P. 36–46.
19. Ferber R. *Solve your child's sleep problems*. USA: Prentice Hall & IBD, 2006.
20. Mindell J.A., Telofsky L.S., Wiegand B., Kurtz E.S. A nightly bedtime routine: impact on sleep in young children and maternal mood // *Sleep*. 2009. Vol. 32. № 5. P. 599–606.
21. Waldburger J., Spivack J. *The Sleepeasy Solution*. USA: Health Communications, 2007.

Role of Child Sleep Consultant in the Organization of Sleep and Wakefulness of Children in Their First Years of Life

E.V. Granit

Children Sleep Center «Spi, moya radost'», Israel

Contact person: Ekaterina Vadimovna Granit, katya.granit@gmail.com

The article emphasizes the problem of children's behavioral insomnia and solutions which imply the participation of sleep consultants. The sleep consultants do not override courses of action prescribed by doctors. They do not provide any medical recommendations; they rather ensure compliance with sleep hygiene and methods of behavioral therapy. The article analyzes the methods improving children's sleep in their first years. The work of sleep consultants with the parents achieves best results, on contrary to the medical therapy which does not provide the complete solution.

Key words: sleep, sleep regimen, behavioral insomnia of childhood, behavioral therapy

сомнология

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе XIII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим-2018», который пройдет с 15 по 17 февраля 2018 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская»

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным организатором конгресса и выставки

ООО «Медэкспо» | +7 495 114-54-25 | office@medexpo.pro

Научно-организационный комитет

197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГKB № 31, отделение сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. Телефон +7 812 235-24-16 | cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета

Егорова Александра Дмитриевна | +7 921 911-00-19 | a.egorova@cardiostim.ru

15 – 17.02.2018

**«Кардиостим» – XIII Международный конгресс
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов
по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции

Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



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

Начало исследований однополушарного сна морских млекопитающих

Л.М. Мухаметов

Адрес для переписки: Лев Мухарамович Мухаметов, lev.mukhametov@gmail.com

Рассказывается об открытии в начале 1970-х гг. группой ученых из Института эволюционной морфологии и экологии животных однополушарного сна у дельфинов, что привело к пересмотру представлений о механизмах сна.

Ключевые слова: сон, млекопитающие, дельфины, однополушарный сон

В 1961 г. опубликована книга профессора Джона Лилли «Человек и дельфин» [1], на русский язык она переведена в 1965 г. [2]. Книга вызвала огромный интерес к дельфинам во всем мире. Конечно, в ней были сформулированы различные недостаточно обоснованные предположения и целый ряд не сбывшихся в дальнейшем прогнозов. Например, Лилли утверждал, что в недалеком будущем дельфины станут первыми животными, с которыми человек начнет разговаривать, используя акустический язык. Может быть, именно некоторые фантазии автора и обусловили особый интерес к этим животным во всем мире. Тем не менее книга Лилли сыграла огромную

роль в формировании современного уважительного отношения людей к дельфинам. Имела она и практические последствия. Например, в середине 1960-х гг. был прекращен промысел дельфинов всеми причерноморскими странами, кроме Турции. В 1960-е гг. сначала в США, а затем и в СССР были созданы военные дельфинарии, где делались попытки практического использования дельфинов. В Советском Союзе так же, как и за рубежом, возникло много групп ученых и инженеров, которые занялись исследованиями дельфинов в самых различных аспектах.

Наша группа физиологов сна, обсуждая особенности поведения дельфинов, не могла оставить без

внимания явное противоречие: с одной стороны, сон млекопитающих, особенно парадоксальный, обязательно сопровождается их неподвижностью, а с другой – дельфины непрерывно находятся в движении. Они живут в воде, но дышат атмосферным воздухом, поэтому для каждого вдоха всплывают к поверхности воды. Дыхательные паузы у черноморских афалин, как правило, длятся всего 15 секунд. Трудно представить себе неподвижность дельфина во время сильного волнения на море и шторма. Из данных литературы выяснилось, что речные дельфины вообще плывут непрерывно от рождения до смерти. Естественно, возник вопрос: как сочетаются у дельфинов их постоянная двигательная активность и сон, особенно парадоксальный? Пришлось даже столкнуться с мнением, что сон у дельфинов вообще отсутствует [3]. Ответ можно было получить, только зарегистрировав электрическую активность мозга (ЭЭГ) у свободноподвижных дельфинов.



Такая возможность представилась в Институте эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н. Северцова АН СССР, и я сменил место работы и перешел с кафедры высшей нервной деятельности биофака МГУ в этот институт в лабораторию А.Я. Супина. В 1973 г. была организована экспедиция на Черное море в район мыса Большой Утриш около г. Анапы. Были отловлены черноморские афалины для различных научных экспериментов, в том числе изучения их сна.

При первых же регистрациях ЭЭГ у афалин было зафиксировано обычное чередование десинхронизации и синхронизации ЭЭГ, характерное для цикла «сон – бодрствование» млекопитающих. Но при этом обнаружено однополушарное возникновение дельта-волн при десинхронизации ЭЭГ в другом полушарии, то есть межполушарная асимметрия ЭЭГ. Это явление сначала нами расценивалось как артефакт в результате некачественной регистрации электроактивности мозга, но тщательный анализ записей показал, что оно действительно существует [4]. В следующем экспедиционном сезоне 1974 г. уже все внимание было посвящено этому феномену, в результате была подтверждена его реальность и описаны его основные характеристики (рис. 1 и 2 [5]).

В последующих работах были определены количественные характеристики однополушарного сна дельфинов [6–9]. Подтверждена именно межполушарность этого явления, так как десинхронизация возникала в различных полях одного полушария примерно одновременно [10]. Медленноволновая асимметрия наблюдалась и в подкорке – в разных ядрах таламуса синхронизация возникала тоже однополушарно и синхронно с однополушарной синхронизацией в ипсилатеральном полушарии [11]. Вживленные в кору полушарий термисторы показали, что температура коры мозга во время цикла «сон – бодрствование» меняется так же, как и у лабора-

торных млекопитающих, но однополушарно и синхронно с изменениями электрокортикограммы [12]. У афалин оказалось возможным осуществить депривацию сна не только билатерально, но и однополушарно. В односторонне депривуемом полушарии нарастало давление сна, а после депривации имела место отдача сна [13].

Одним из основных направлений исследований в последующие годы стало сравнительно-физиологическое. Мы пытались понять особенности сна и у других представителей водных млекопитающих: китообразных, ластоногих, сирен. И в первую очередь нас интересовало наличие однополушарного сна и у других млекопитающих. Кроме афалин, на которых впервые был описан однополушарный сон, этот феномен был четко зарегистрирован и у других дельфинов: черноморских морских свиней [14], амазонских дельфинов [15] и белухи [16]. Принципиальных различий в организации медленноволнового сна у этих видов не было.

Мы проводили электрофизиологические исследования сна у представителей всех трех семейств отряда ластоногих: настоящих тюленей (каспийских [17] и гренландских [18, 19]), ушастых тюленей (северных морских котиков [20], сивучей [21], южноафриканских морских котиков [22], южноамериканских морских львов [23]) и тихоокеанских моржей [24]. У настоящих тюленей однополушарный сон не обнаружен. Сон на суше у них такой же, как и у наземных млекопитающих. Но сон в воде у них тоже своеобразен: эпизоды сна, и медленноволнового, и парадоксального, приурочены к дыхательным паузам. Для каждого дыхательного акта, если он сопровождается движениями (всплытие, поднятие ноздрей над поверхностью воды), наступает короткое пробуждение, после которого прерванная стадия сна быстро восстанавливается. Зато у ушастых тюленей однополушарная синхронизация была обнару-

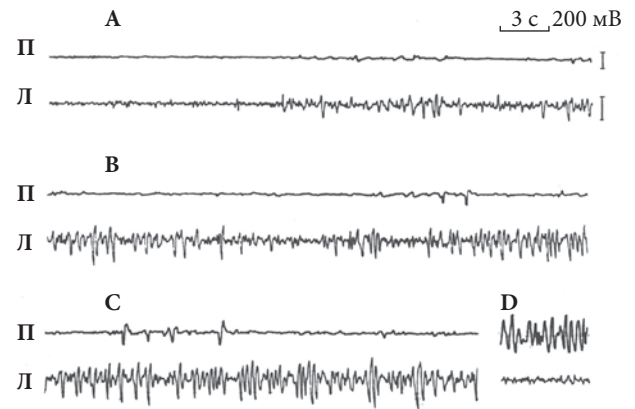


Рис. 1. Развитие эпизода однополушарных медленных волн электрокортикограммы в левом (Л) полушарии при десинхронизации в правом (П) полушарии дельфина-афалины. А, В, С – непрерывная регистрация, D – правосторонние дельта-волны электрокортикограммы. Интервал между С и D – 80 минут

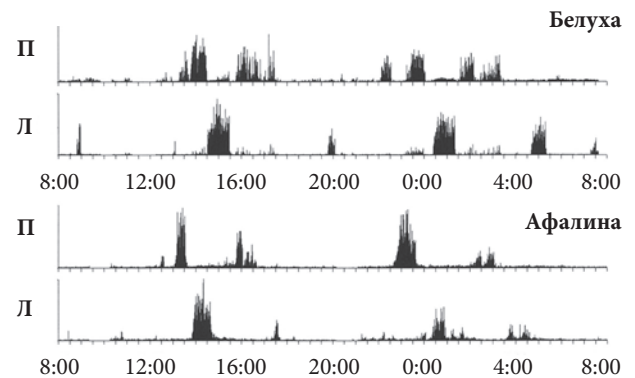


Рис. 2. Спектральная мощность медленных волн (1,2–4 Гц) электрокортикограммы в правом (П) и левом (Л) полушариях у белухи и дельфина-афалины на протяжении суточного сеанса

жена во время сна в воде, который обычно происходит на поверхности воды в позе на боку, когда одна передняя лапа движется, чтобы сохранять позу и держать ноздри над водой. На суше сон выглядит так же, как и у наземных животных, – без асимметрии ЭЭГ и без пробуждений для дыхания. У моржей сон протекает по типу сна настоящих тюленей.

В ходе зарубежных экспедиционных работ удалось также зарегистрировать электрополиграмму у одного карибского ламантина [25] и одного амазонского ламантина [26]. Сон обоих представителей отряда сирен оказался в основном схож со сном настоящих тюленей.



То есть сон, и медленноволновой, и парадоксальный, развивается во время дыхательных пауз, для дыхательных актов происходит короткое пробуждение, и затем сон быстро возвращается к прерванной стадии. У амазонского ламантина мы наблюдали также четкую межполярную асимметрию медленных волн электрокортикограммы при отсутствии двигательной активности, а также отсутствия фазических компонентов парадоксального сна.

При регистрации медленноволнового сна у морских млекопитающих мы получили четкие данные: либо это однополушарный сон дельфинов и ушастых тюленей, либо сон урывками во время дыхательных пауз с обязательными короткими побудками во время дыхательных актов, если они сопровождались движениями. Но идентифицировать парадоксальный сон у дельфинов до сих пор не удалось. У тюленей настоящих и ушастых, моржей и представителей сирен парадоксальный сон четко выражен. У дельфинов поведенчески удавалось хорошо регистрировать типичные для парадоксального сна других млекопитающих вздрагивания головы, грудных плавников, мышц тела на фоне медленного стереотипного плавания. Но при параллельной регистрации ЭЭГ эти вздрагивания могли возникать и на фоне десинхронизации, и на фоне медленных волн. Важно, что вздрагивания, типичные для парадоксального сна других млекопитающих, у дельфинов возникают во время плавания, то есть двигательной активности. Можно предполагать, что парадоксальный сон у дельфинов либо отсутствует [27], либо существенным образом видоизменен, что вероятнее.

Поскольку известно, что жвачные млекопитающие продолжают движения челюстей во время сна, мы проверили электрополиграмму сна у кабарги [28] и косули [29]. Оказалось, что они действительно продолжают жевать во время медленноволнового сна, но прекращают во время парадоксального

сна. Межполушарная асимметрия ЭЭГ у этих оленей не была обнаружена.

Если нейрофизиологические механизмы однополушарного сна остаются неизвестными, то в отношении функционального значения этого явления можно предполагать, что оно обеспечивает постоянную двигательную и дыхательную активность дельфинов. У обитателей морей и рек полная или почти полная неподвижность практически невозможна из-за постоянного движения водной среды (волны, течения, шторма). Относительная неподвижность наблюдается только у крупных животных и в штилевом море. Всплывать для дыхательных актов тоже надо непрерывно и с весьма короткими интервалами. Медленноволновой сон в одном полушарии при активном состоянии другого – один из возможных выходов из ситуации, который и был реализован у водных млекопитающих. В естественном сне у дельфинов никогда не наблюдались дыхательные акты на фоне билатеральных дельта-волн. Билатеральные дельта-волны можно было спровоцировать инъекцией транквилизатора диазепама, но перед дыхательным актом обязательно возникает билатеральная или однополушарная десинхронизация, и только тогда происходит дыхательный акт [14]. Есть основания предполагать, что увеличением доз диазепама можно сохранить билатеральные дельта-волны на сравнительно долгий срок, и тогда дыхание прекратится.

Таким образом, в ходе эволюции при адаптации млекопитающих

к водной среде обитания природа пошла на существенное изменение физиологических механизмов сна.

Послесловие

*В.М. Ковальзон,
руководитель
секции сомнологии
Физиологического общества
им. И.П. Павлова*

Крупнейшим вкладом послевоенной отечественной сомнологии в мировую науку стало открытие в начале 1970-х гг. группой ученых из Института эволюционной морфологии и экологии животных им. А.Н. Северцова АН СССР (ныне – ИПЭЭ РАН) под руководством Льва Мухарамовича Мухаметова однополушарного сна у дельфинов. Дело в том, что вторичноводные млекопитающие, такие как дельфины, вынуждены постоянно всплывать на поверхность, чтобы вдохнуть, поскольку они, в отличие от рыб, дышат легкими. Регистрация ЭЭГ дельфинов показала, что мозг этих животных никогда не находится целиком в состоянии глубокого медленного сна, а полушария головного мозга спят *по очереди*. Если в левом полушарии наблюдается картина глубокого сна (высоковольтные медленные волны), то в правом – бодрствования (низковольтные быстрые колебания), и наоборот. Именно поэтому сон китообразных так заинтересовал Л.М. Мухаметова и его коллег. До того момента считалось, что головной мозг засыпает и спит «целиком».

Первые же результаты стадирования записей на черномор-

При регистрации медленноволнового сна у морских млекопитающих мы получили четкие данные: либо это однополушарный сон дельфинов и ушастых тюленей, либо сон урывками во время дыхательных пауз с обязательными короткими побудками во время дыхательных актов, если они сопровождались движениями



Идентифицировать парадоксальный сон у дельфинов до сих пор не удалось. У дельфинов поведенчески удавалось хорошо регистрировать типичные для парадоксального сна других млекопитающих вздрагивания головы, грудных плавников, мышц тела на фоне медленного стереотипного плавания. Но при параллельной регистрации ЭЭГ эти вздрагивания могли возникать и на фоне десинхронизации, и на фоне медленных волн

В 1997 г. Иван Николаевич Пигарев, сотрудник Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, работавший тогда в Германии, опубликовал в одном международном журнале небольшую статью (совместно с немецким и американским коллегами) о том, что в опытах на обезьянах были обнаружены периоды *асинхронного* развития медленного сна в разных отделах коры *одного и того же* полушария [33]. Длительное выполнение монотонной двигательной задачи приводило к «засыпанию» зрительной коры, что отмечалось по активности нейронов, в то время как рука обезьяны продолжала выполнять движения, демонстрируя активность моторной коры. В дальнейшем сходные результаты были получены и другими группами в опытах на крысах и привели к формированию понятия так называемого локального сна у наземных млекопитающих, что значительно обогатило представления о механизмах сна. По мнению некоторых авторов, однополушарный медленный сон дельфинов – некий «предельный вариант» локального сна, распространяющегося на целое полушарие, характерного также и для наземных млекопитающих и некоторых видов птиц [34, 35]. Однако аналогичны (схожи по внешним проявлениям) эти феномены или гомологичны (схожи по механизмам) – остается неизвестным и является предметом текущих исследований. *

ских дельфинах-афалинах показали, что асимметрия в ЭЭГ дельфина – не эпифеномен и не случайность. Нормальный сон дельфина – именно чередующийся однополушарный медленный сон [30, 31]. Л.М. Мухаметов и В.М. Ковальзон показали, что асимметрия при этом возникает в динамике не только электрической активности, но и температуры мозга [12, 32]. Никаких признаков быстрого сна у этих животных ни по ЭЭГ, ни по колебаниям температуры мозга обнаружено не было. Инструментальная депривация сна в одном полушарии вызывала «отдачу» сна только в том же самом полушарии, тем самым подтверждая, что каждое полушарие обладает собственной потребностью во сне и недостаток сна в одном полушарии не может быть скомпенсирован удлинением и/или учащением периодов глубокого сна в другом [13]. Дальнейшая 40-летняя ис-

тория изучения сна дельфинов двумя поколениями исследователей с применением новейших методик показала, что такая организация естественного сна характерна, видимо, для всех видов зубатых китов, и выявила множество интересных деталей, однако ничего принципиально нового в первоначальную картину, обрисованную с помощью самой примитивной экспериментальной техники, не внесла [5]. Таким образом, в 1970–80-х гг. работы ученых из группы Л.М. Мухаметова привели к очередному пересмотру представлений о механизмах сна. В дальнейшем группа Л.М. Мухаметова и О.И. Лямина показала, что различные виды глубокой межполушарной функциональной асимметрии медленного сна довольно широко распространены среди многих групп водных млекопитающих, и не только зубатых китов, но и ушастых тюленей, моржей, дюгоней.

Литература

1. Lilly J.C. Man and dolphin. N.Y., 1961.
2. Лилли Дж. Человек и дельфин / под ред. С.Е. Клейнберга. М.: Мир, 1965.
3. McCormick J.G. Relationship of sleep, respiration and anaesthesia in the porpoises: a preliminary report // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1969. Vol. 62. № 3. P. 697–703.
4. Мухаметов Л.М., Супин А.Я. ЭЭГ-исследование различных поведенческих состояний свободноподвижных дельфинов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1975. Т. 25. № 2. С. 380–401.
5. Lyamin O.I., Manger P.R., Ridgway S.H. et al. Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep // Neurosci. Biobehav. Rev. 2008. Vol. 32. № 8. P. 1451–1484.
6. Мухаметов Л.М., Супин А.Я., Строкова И.Г. Межполушарная асимметрия функциональных состояний мозга во время сна у дельфинов // Доклады Академии наук СССР. 1976. Т. 229. № 3. С. 767–770.
7. Mukhametov L.M., Supin A.Y., Polyakova I.G. Interhemispheric asymmetry of the electroencephalographic sleep patterns in dolphins // Brain Res. 1977. Vol. 134. № 3. P. 581–584.
8. Мухаметов Л.М., Олексенко А.И., Полякова И.Г. Количественная характеристика электрокортикографических стадий сна у дельфинов-афалин // Нейрофизиология. 1988. Т. 20. № 4. С. 532–538.
9. Мухаметов Л.М., Лямин О.И. Состояние покоя и активности у черноморских афалин. Черноморская афалина. М.: Наука, 1997.



10. Супин А.Я., Мухаметов Л.М., Ладыгина Т.Ф. и др. Электрофизиологическое исследование мозга дельфинов. М.: Наука, 1978.
11. Супин А.Я., Мухаметов Л.М. Некоторые механизмы однополошарного медленноволнового сна у дельфинов // Электрофизиология сенсорных систем морских млекопитающих / под ред. В.Е. Соколова. М.: Наука, 1986. С. 188–207.
12. Ковальзон В.М., Мухаметов Л.М. Колебания температуры мозга дельфинов, соответствующие однополошарному медленному сну // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1982. Т. 18. № 3. С. 307–309.
13. Oleksenko A.I., Mukhametov L.M., Polyakova I.G. et al. Unihemispheric sleep deprivation in bottlenose dolphins // J. Sleep Res. 1992. Vol. 1. № 1. P. 40–44.
14. Мухаметов Л.М., Полякова И.Г. Электроэнцефалографическое исследование сна у дельфинов-азовок // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 1981. Т. 31. № 2. С. 333–339.
15. Mukhametov L.M. Unihemispheric slow-wave sleep in the Amazonian dolphin *Inia geoffrensis* // Neuroscience Lett. 1987. Vol. 79. № 1-2. P. 128–132.
16. Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Siegel J.M. et al. Unihemispheric slow wave sleep and the state of the eyes in a white whale // Behav. Brain Res. 2002. Vol. 129. № 1-2. P. 125–129.
17. Мухаметов Л.М., Супин А.Я., Полякова И.Г. Электроэнцефалографическое исследование сна у каспийских тюленей // Доклады Академии наук СССР. 1982. Т. 266. № 3. С. 752–755.
18. Lyamin O.I., Oleksenko A.I., Polyakova I.G. Sleep in the harp seal (*Pagophilus groenlandicus*). Peculiarities of sleep in pups during the first month of their lives // J. Sleep Res. 1993. Vol. 2. № 3. P. 163–169.
19. Lyamin O.I. Sleep in the harp seal (*Pagophilus groenlandicus*). Comparison of sleep on land and in water // J. Sleep Res. 1993. Vol. 2. № 3. P. 170–174.
20. Мухаметов Л.М., Лямин О.И., Полякова И.Г. Межполушарная асимметрия электроэнцефалограммы во время медленноволнового сна у северных морских котиков // Доклады Академии наук СССР. 1983. Т. 273. № 5. С. 1264–1267.
21. Лямин О.И., Четырбок И.С. Межполушарная асимметрия электроэнцефалограммы в медленноволновом сне у щенков сивучей // Физиология морских животных. Тезисы Всесоюзной конференции, Апатиты. 1989. С. 99.
22. Lyamin O.I., Chetyrbok I.S. Unilateral EEG activation during sleep in the Cape fur seal, *Arctocephalus pusillus* // Neurosci. Lett. 1992. Vol. 143. № 1-2. P. 263–266.
23. Lyamin O.I., Mukhametov L.M., Chetyrbok I.S., Vassiliev A.V. Sleep and wakefulness in the southern sea lion // Behav. Brain Res. 2002. Vol. 128. P. 129–138.
24. Лямин О.И., Косенко П.О., Высоцкий А.Л. и др. Особенности сна моржей // Доклады Академии наук. 2012. Т. 444. № 4. С. 461–465.
25. Соколов В.Е., Мухаметов Л.М. Электроэнцефалографическое исследование сна у ламантина *Trichechus manatus* // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1982. Т. 18. № 2. С. 191–193.
26. Mukhametov L.M., Lyamin O.I., Chetyrbok I.S. et al. Sleep in an Amazonian manatee, *Trichechus inunguis* // Experientia. 1992. Vol. 48. № 4. P. 417–419.
27. Mukhametov L.M. The absence of paradoxical sleep in dolphins // Sleep'86. Proceedings of the Eighth European Congress of Sleep Research / ed. by W.P. Koella, F. Obal, H. Schulz, P. Visser. New York: Gustav Fischer Verlag, 1988. P. 154–156.
28. Соколов В.Е., Мухаметов Л.М., Приходько В.И., Полякова И.Г. Электрофизиологическое исследование сна у кабарги // Доклады Академии наук СССР. 1988. Т. 302. № 4. С. 1005–1009.
29. Sokolov V.E., Mukhametov L.M., Prikhod'ko V.I. et al. Sleep in forest deer // J. Sleep Res. 1992. Vol. 1. Suppl. 1. P. 215.
30. Ковальзон В.М. Сон у дельфинов // Природа. 1982. № 6. С. 111–112.
31. Mukhametov L.M., Supin A.Ya., Kovalzon V.M. et al. Sleep in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) // Sleep'78 / ed. by L. Popoviciu, B. Asgian, G. Badiu et al. Basel: Karger, 1980. P. 429–431.
32. Kovalzon V.M. Brain temperature variations and ECoG in free-swimming bottlenosed dolphin // Sleep'76 / ed. by W.P. Koella, P. Levin. Basel: Karger, 1977. P. 239–241.
33. Pigarev I.N., Nothdurft H.C., Kastner S. Evidence for asynchronous development of sleep in cortical areas // Neuroreport. 1997. Vol. 8. № 11. P. 2557–2560.
34. Pigarev I.N., Pigareva M.L. Partial sleep in the context of augmentation of brain function // Front. Syst. Neurosci. 2014. Vol. 8. ID 75.
35. Pigarev I.N., Pigareva M.L. The state of sleep and the current brain paradigm // Front. Syst. Neurosci. 2015. Vol. 9. ID 139.

Research Start of Marine Mammals' Hemisphere Sleep

L.M. Mukhametov

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

Contact person: Lev Mukhametov, lev.mukhametov@gmail.com

Narration on the discovery of hemisphere sleep in dolphins by the Institute of Evolutionary Morphology and Ecology of Animals research group in the early 1970s, which led to the revision of the knowledge on mechanisms of sleep.

Key words: sleep, mammals, dolphins, hemisphere sleep

Association of
Sports
Traumatology,
Arthroscopy,
Orthopaedic surgery,
Rehabilitation



Ассоциация
Спортивных
Травматологов,
Артроскопических и
Ортопедических хирургов,
Реабилитологов



Специальная тема

ФУТБОЛ

FOOTBALL

FIFA WORLD CUP
RUSSIA 2018

Организаторы

Association of
Sports
Traumatology,
Arthroscopy,
Orthopaedic surgery,
Rehabilitation



Ассоциация
Спортивных
Травматологов,
Артроскопических и
Ортопедических хирургов,
Реабилитологов



- Насыщенная 2-дневная научная программа
- Международный научный факультет
- Научные секции, симпозиумы, дискуссии, круглые столы
- Мастер-классы по хирургии и реабилитации

Сопрезиденты конгресса

Проф. Андрей КОРОЛЕВ (Москва, Россия)

Проф. Филип ШОТТЛЕ (Мюнхен, Германия)

Проф. Рамон КУГАТ (Барселона, Испания)

Научные темы

- Спортивная травматология
- Спортивная медицина
- Артроскопическая хирургия
- Ортопедическая хирургия
- Хирургия кисти и микрохирургия
- Новое в лечении травм и заболеваний крупных суставов
- Остеотомии нижней конечности
- Медицина профессионального спорта
- Спорт и стрессовые переломы
- Профилактика травм у профессиональных спортсменов
- Профилактика травматизма в детском и юношеском спорте
- Восстановительное лечение и реабилитационная медицина
- Обезболивание в спортивной медицине
- Послеоперационная анальгезия в ортопедической хирургии
- Профилактика и лечение остеоартроза
- Нехирургические и функциональные методы лечения спортивных травм
- Профилактика и лечение инфекционных осложнений в ортопедии и травматологии
- Профилактика и лечение тромбоземболических осложнений в травматологии и ортопедии
- Спортивное питание
- Биологически активные добавки и лекарственные препараты в профессиональном и любительском спорте
- Лучевая диагностика в травматологии и ортопедии
- Диагностика повреждений и травм в спорте
- Футбольная травма

ПОД ПАТРОНАЖЕМ
UNDER THE PATRONAGE OF



АСТАОР

IV Международный конгресс

Москва, 8-9 февраля

2018



MEDI Экспо

Конгресс-оператор:
+7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru

Подробная информация
на сайтах: www.mediexpo.ru и www.astaor.ru



Владимиру Борисовичу Дорохову – 70 лет!

Профессор Владимир Борисович Дорохов самые лучшие годы своей жизни посвятил сомнологии. Он как никто другой вложил много сил в становление аппаратного обеспечения сомнологических исследований в России. Разработанная им совместно с А. Сагурой аппаратура до сих пор служит верой и правдой во многих отечественных и зарубежных центрах и лабораториях. Реализация комплексного приборного подхода позволила В.Б. Дорохову решить проблему сонливости на транспорте и вплотную приблизиться к генетическим основам нарушения цикла «сон – бодрствование».

Вместе с В.М. Ковальзоном и Е.В. Вербицким В.Б. Дорохов – неизменный организатор серии школ-конференций «Сон – окно в мир бодрствования». Череда этих всероссийских мероприятий с зарубежным участием позволила привлечь внимание научной молодежи к проблемам сомнологии и воспитать специалистов по физиологии сна, которые сейчас продолжают проводить эти конференции, ставшие традиционными для российской науки.

Заслуги В.Б. Дорохова получили всероссийское признание, неудивительно, что именно ему было поручено создание лаборатории сомнологии в одном из ведущих учреждений по изучению нервной системы – Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Усилиями В.Б. Дорохова и его сотрудников коллектив этой лаборатории вышел на передовые рубежи сомнологического знания. Удачное сочетание наблюдений за испытуемыми и экспериментов на животных позволило им достичь интересных результатов, значимых для фундаментальной науки и практической сомнологии.

Неутомимость и энергия В.Б. Дорохова поражают. В сочетании с оптимизмом и жизнелюбием эти качества позволяют ему и его сотрудникам выполнять сложные и наукоемкие исследования на высоком современном уровне. Не вызывает сомнения, что воспитанная В.Б. Дороховым молодежь продолжит его начинания, не снижая темпов развития отечественной сомнологической науки.

Дорогой Владимир Борисович, наш коллега и товарищ, примите сердечные поздравления с юбилеем! Позвольте выразить наши наилучшие пожелания Вам, крупному ученому, талантливому организатору, знатоку сомнологических основ, первопроходцу в создании приборных средств для изучения сна, популяризатору сомнологии, автору смелых научных проектов и новых программ по изучению сна!

От лица сомнологического сообщества В.М. Ковальзон и Е.В. Вербицкий

• конференции • выставки • семинары •

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

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

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

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

Реклама

Московское научное общество офтальмологов
ФГБНУ «НИИ глазных болезней»



6–7
ФЕВ'18

V Научно-практическая конференция
Офтальмологические
образовательные
университеты

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru



9 ФЕВРАЛЯ 2018

МОСКВА

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO МЕЛАНОМА





VIII

(XXV) ВСЕРОССИЙСКИЙ ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА»

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ: 28 февраля – 3 марта 2018 года

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, Ленинский проспект, д. 32 А,
здание президиума Российской академии наук

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ: до 29 января 2018 года

ПРИЁМ ТЕЗИСОВ: до 15 января 2018 года

ОРГАНИЗАТОРЫ: Министерство здравоохранения Российской Федерации, общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конгресс – это уникальная информационно-коммуникационная площадка для обсуждения новых перспективных научных проектов, ориентированных на фундаментальные исследования, и реализации мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями.

Приоритетами при формировании научной программы конгресса являются персонализация диагностической и лечебной тактики, выбор оптимальных методов лечения на основе принципов доказательной медицины, с учетом актуальных потребностей современной клинической практики и междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей, а также анализа данных об изменении качества жизни в процессе лечения. Особое внимание уделяется реализации научно-образовательных тематических мероприятий, предложенных региональными специалистами.

В рамках конгресса состоится заседание профильной комиссии по эндокринологии при Экспертном совете Министерства здравоохранения Российской Федерации, где будут рассмотрены вопросы организации диабетологической службы, подготовки кадров, рассмотрение проектов клинических рекомендаций и конкретных задач по улучшению ранней диагностики сахарного диабета и его осложнений, повышению эффективности лечения в целом и вопрос доступности оказания специализированной диабетологической помощи населению регионов Российской Федерации.

Формат организации включает проведение пленарных лекций, научных заседаний и симпозиумов, круглых столов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов, ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрация новейших информационных технологий, выставку ведущих фирм, выпускающих продукцию медицинского назначения.

Конгресс представляет интерес для врачей в области эндокринологии и детской эндокринологии, кардиологии и терапии, бариатрии, генетики и геронтологии, педиатрии и репродуктологии, травматологии и ортопедии, ревматологии, нефрологии, хирургии.

Программа аккредитована в соответствии с требованиями НМО Минздрава России. Слушатели получат свидетельства НМО установленного образца с указанием индивидуального кода подтверждения.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Эпидемиология и Федеральный регистр сахарного диабета и его осложнений
2. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений. Стандартные и инновационные методы контроля гликемии. Командный подход к лечению и профилактике острых и хронических осложнений сахарного диабета
3. Сахарный диабет у детей и подростков
4. Помповая инсулинотерапия и непрерывный мониторинг глюкозы. Помповая терапия у детей в РФ: возможности, достижения, проблемы, перспективы. Дистанционное наблюдение детей с сахарным диабетом 1 типа: региональный опыт
5. Специализированная медицинская помощь детям и подросткам с сахарным диабетом в Российской Федерации. Структурированные программы обучения
6. Сердечно-сосудистые риски: эффективность и безопасность сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Эндоваскулярные технологии в диагностике и лечении сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом. Эндоваскулярные вмешательства на периферических артериях, принципы сахароснижающей и кардиотропной терапии у больных в периоперационном периоде, выбор тактики обследования и лечения больных
7. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа и коморбидной патологией почек, сопутствующей соматической патологией
8. Инновационные высокотехнологичные методы диагностики и лечения микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета
9. Рассмотрение и обсуждение проектов национальных клинических рекомендаций
10. Молекулярно-генетические технологии как основа персонализированной диабетологии
11. Фундаментальная диабетология: патогенез сахарного диабета и его осложнений, клеточные технологии в диабетологии
12. Инновационные технологии диагностики и лечения хирургической инфекции у больных сахарным диабетом в практическом здравоохранении. Оптимизация протоколов терапевтического ведения пациентов с сахарным диабетом и гнойно-некротическими поражениями
13. Морфологические и иммунологические особенности течения раневого процесса у пациентов с сахарным диабетом. Персонализированный подход к выбору перевязочных материалов для лечения хронических ран у пациентов с сахарным диабетом
14. Современные алгоритмы лечения сахарного диабета
15. Вопросы диагностики и междисциплинарные подходы к лечению осложнений сахарного диабета:
 - диабетическая ретинопатия;
 - диабетическая нефропатия;
 - артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые осложнения;
 - диабетическая нейропатия и нейроостеоартропатия;
 - синдром диабетической стопы;
 - острые осложнения сахарного диабета
16. Ожирение и метаболический синдром. Распространенность ожирения и сахарного диабета 2 типа в РФ и мире. Бариатрические методы в лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения
17. Профилактика сахарного диабета и его осложнений. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль
18. Иммунология и иммуногенетика сахарного диабета
19. Ремиссия сахарного диабета: инкретиновые гормоны и их роль в развитии и ремиссии диабета и её зависимость от способа введения экзогенных гормонов
20. Репродуктивное здоровье и сахарный диабет. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет
21. Климактерий у больных с нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом. Сохранение качества жизни пациенток
22. Программы обучения больных сахарным диабетом. Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Информационные технологии и мониторинг больных с сахарным диабетом. Трансляционные методы обучения самоконтролю и в контроле СД
23. Сочетанная эндокринная и репродуктивная патология и особенности соматических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом
24. Нарушения кальций-фосфорного обмена у больных с сахарным диабетом
25. Сахарный диабет и онкология
26. Редкие формы сахарного диабета, синдромальный (вторичный сахарный диабет)
27. Амбулаторно-поликлинический этап реабилитации в современной диабетологии и детской диабетологии
28. Вопросы модернизации и оптимизации диабетологической службы в Российской Федерации. Пути повышения качества оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в рамках концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RAE-ORG.RU



ДОБРОЙ НОЧИ и БОДРОГО УТРА!

Полноценный сон¹

**Высокая дневная
активность¹**

**Нормализует цикл
«сон-бодрствование»¹**



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Меларитм®.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Информация для специалистов
здравоохранения



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ