

Всероссийское общество неврологов

Российское общество психиатров

Издательство «Медиа Сфера»

«Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1901 году А.Я. Кожевниковым.

Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova (S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry) is a monthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1901.

Журнал представлен в следующих международных базах данных: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), PubMed/Medline, Index Medicus, Ulrich's Periodicals Directory, Scopus/EMBASE, Google Scholar.

Издательство Медиа Сфера:
127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (495) 482-4329
Факс: (495) 482-4312
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: (495) 482-0604
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: (495) 482-5336
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес редакции:
117152 Москва,
Загородное ш., д. 2, строение 16,
НЦ психического здоровья РАН.
Тел.: (495) 109-0393; доб. 32-11, 34-12;
E-mail: npravsh@mail.ru,
va_mironova@mail.ru
Зав. редакцией Н.Н. Павшенко

Оригинал-макет изготовлен издательством Медиа Сфера
Компьютерный набор и верстка:
М.Л. Калужнин, Е.Л. Коган



Индексы по каталогу агентства «Роспечать»
Для индивидуальных подписчиков:
71438 — журнал
70531 — журнал+тематический выпуск (комплект)
Для предприятий и организаций:
71439 — журнал
70528 — журнал+тематический выпуск (комплект)

Подписано в печать 28.07.17
Формат 60×90 1/8; тираж 4000 экз.
Усл.печ.л. 12,5. Заказ 855
Отпечатано в ООО «ТИПОГРАФИЯ КС-ПРИНТ»

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ ИМЕНИ С.С.КОРСАКОВА

Том 117 Выпуск 2. Расстройства сна 4'2017

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Е.И. Гусев, акад. РАН
Зам. гл. редактора Д.Д. Орловская, д.м.н., проф.
Зам. гл. редактора В.И. Скворцова, член-корр. РАН
Отв. секретарь А.В. Горюнов, к.м.н.
Отв. секретарь П.Р. Камчатнов, д.м.н., проф.

Г.Н. Авакян, д.м.н., проф.	М.А. Луцкий, д.м.н., проф.
А.С. Аведисова, д.м.н., проф.	М.Ю. Мартынов, член-корр. РАН
Э.И. Богданов, д.м.н., проф.	Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.
А.Н. Боголепова, д.м.н., проф.	В.А. Парфенов, д.м.н., проф.
А.Н. Бойко, д.м.н., проф.	М.А. Пирадов, акад. РАН
О.Н. Воскресенская, д.м.н., проф.	А.Г. Санадзе, д.м.н., проф.
А.Б. Гехт, д.м.н., проф.	А.А. Скоромец, акад. РАН
В.Л. Голубев, д.м.н., проф.	И.Д. Стулин, д.м.н., проф.
В.П. Зыков, д.м.н., проф.	А.С. Тиганов, акад. РАН
Н.Н. Иванец, член-корр. РАН	Ю.М. Филатов, член-корр. РАН
С.Н. Иллариошкин, член-корр. РАН	А. Хаас, проф.
Л.А. Калашникова, д.м.н., проф.	Д.Ф. Хритинин, член-корр. РАН
З.И. Кекелидзе, д.м.н., проф.	Б.Д. Цыганков, член-корр. РАН
Т.П. Ключник, д.м.н., проф.	Т.Е. Шмидт, к.м.н., доцент
В.Н. Краснов, д.м.н., проф.	В.С. Ястребов, д.м.н., проф.
В.В. Крылов, акад. РАН	Н.Н. Яхно, акад. РАН
О.С. Левин, д.м.н., проф.	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Бадалян (Москва)	О.А. Милованова (Москва)
Н.Н. Боголепов (Москва)	А.А. Михайленко (Санкт-Петербург)
Н.А. Бохан (Томск)	А.В. Мусаев (Баку)
М. Брайнин (Австрия)	К.Ю. Мухин (Москва)
П. Вольф (Билефельд, ФРГ)	Л.Б. Новикова (Уфа)
Б.Г. Гафуров (Ташкент)	С.А. Овсянников (Москва)
Н.В. Говорин (Чита)	М.М. Одинак (Санкт-Петербург)
Ф.Е. Горбунов (Москва)	Н.Ю. Пятницкий (Москва)
С.В. Горюнов (Балнбург, Нидерланды)	В.А. Руднев (Красноярск)
С.А. Громов (Санкт-Петербург)	Е. Салганик (Гутерслоу, ФРГ)
А.А. Дембинскас (Вильнюс)	Н. Сарториус (Женева, Швейцария)
Е.Г. Дубенко (Харьков)	Ю.П. Сиволап (Москва)
Н.Н. Заваденко (Москва)	В.Д. Трошин (Нижний Новгород)
С.К. Евтушенко (Донецк)	Д. Тул (Уинстон-Салем, США)
А.П. Иерусалимский (Новосибирск)	Ю.С. Тунян (Ереван)
М.Ф. Исмагилов (Казань)	Г. Шазо (Лион, Франция)
П. Кальвах (Прага)	Р.Р. Шакаришвили (Тбилиси)
В.А. Карлов (Москва)	К. Шимригк (Хомбург, ФРГ)
В.И. Козьявкин (Львов)	В.И. Шмырев (Москва)
М.В. Колычева (Москва)	В.В. Шпрах (Иркутск)
А.В. Лебедева (Москва)	А.А. Шутов (Пермь)
В.В. Мариллов (Москва)	Г.И. Энина (Рига)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции.

Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Выпуск 2. Расстройства сна

Полуэкттов М.Г.
Введение

4 Poluektov M.G.
Introduction

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

PHYSIOLOGY OF SLEEP

Ковальзон В.М.
Функциональная нейрохимия цикла бодрствование—сон в патогенезе неврологических заболеваний

5 Kovalzon V.M.
Functional neurochemistry of sleep—waking cycle in pathogenesis of neurological diseases

Вербицкий Е.В.
Взаимоотношения тревоги и сна в эксперименте и клинике

12 Verbitsky E.V.
Anxiety and sleep in experiment and clinic

Кужушкин М.Л., Полуэкттов М.Г.
Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна

19 Kukushkin M.L., Poluektov M.G.
Contemporary approaches to the relationships between chronic pain and sleep

Таранов А.О., Пучкова А.Н., Сломинский П.А., Тупицына Т.В., Деметийенко В.В., Дорохов В.Б.
Ассоциации хронотипа, аварийности и полиморфизмов генов, связанных с биологическими часами и дофаминергической системой

28 Taranov A.O., Puchkova A.N., Slominsky P.A., Tupitsyna T.V., Dementiyenko V.V., Dorokhov V.B.
Associations between chronotype, road accidents and polymorphisms in genes linked with biological clock and dopaminergic system

Горцева А.Ю., Коростовцева Л.С., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В., Конради А.О.
Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна

34 Gortseva A.Yu., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., Konradi A.O.
The role of subjective methods for the evaluation of sleep quality

РАССТРОЙСТВА СНА

SLEEP DISORDERS

Якупов Э.З., Трошина Ю.В.
Нарушения сна — важный фактор в комбинации «малых» симптомов рассеянного склероза

42 Yakupov E.Z., Troshina Yu.V.
Sleep disturbances — an important factor in combination «minor» symptoms of multiple sclerosis

Пчелина П.В., Табидзе А.А., Полуэкттов М.Г.
Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической бессоннице

48 Pchelina P.V., Tabidze A.A., Poluektov M.G.
Comparative study of effectiveness of cognitive-behavior therapy and zopiclone for chronic insomnia

Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В.
Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой бессоннице: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование

56 Melnikov A.Yu., Lavrik S.Yu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V.
Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multi-center comparative randomized study

Пальман А.Д.
Комплексное апноэ сна

60 Palman A.D.
Complex sleep apnea syndrome

МЕДИЦИНА СНА

SLEEP MEDICINE

Бурчаков Д.И., Успенская Ю.Б.
Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований

67 Burchakov D.I., Uspenskaya Yu.B.
Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials

Захаров А.В., Хивинцева Е.В., Пятин В.Ф., Сергеева М.С., Антипов О.И.
Мелатонин — известные и новые области клинического применения

74 Zakharov A.V., Khivintseva E.V., Pytin V.F., Sergeeva M.S., Antipov O.I.
Melatonin — known problems and perspectives of clinical usage

Мадаева И.М., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Мадаев В.В., Рычкова Л.В., Колесникова Л.И.
Синдром обструктивного апноэ сна и возрастной гипопноэ

79 Madaeva I.M., Berdina O.N., Semenova N.V., Madaev V.V., Rychkova L.V., Kolesnikova L.I.
Obstructive sleep apnea syndrome and age-related hypopnea

Дюкова Г.М., Полуэкттов М.Г., Голубев В.Л., Ефетова Л.Е., Центерадзе С.Л.
Двигательная активность при психогенном параличе, зарегистрированная при полисомнографии (клинический случай)

84 Diukova G.M., Poluektov M.G., Golubev V.L., Efetova L.E., Tsentradze S.L.
Motor activity in psychogenic arm palsy confirmed by polysomnography (clinical case)

ИСТОРИЯ СОМНОЛОГИИ

HISTORY OF SOMNOLOGY

Пигарев И.Н., Пигарева М.Л.

Долгий и трудный путь к пониманию назначения сна. Этап до эпохи появления электрофизиологии

91 *Pigarev I.N., Pigareva M.L.*

Long and difficult way towards the understanding of sleep function. Period before the age of electrophysiology

ЮБИЛЕЙ

JUBILEE

Юрий Федотович Пастухов (к 80-летию со дня рождения)

98 Yu.F. Pastukhov (the 80th anniversary of birth)

Выпуск 2 журнала №4, 2017 (Расстройства сна) подготовлен редакционной коллегией в составе:

*Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, П.Р. Камчатнов, А.Н. Боголепова,
М.Г. Полуэктов, В.М. Ковальзон, А.А. Путилов*

Ответственный за выпуск к.м.н., доцент М.Г. Полуэктов

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках первый номер нового выпуска, посвященного проблеме сна и его расстройствам. Неудивительно, что он выходит именно в рамках нашего журнала, ведь поддержание бодрствования, переход к состоянию сна, а также чередование этих состояний обеспечиваются слаженной работой образований, расположенных в головном мозге — предмете «заботы» прежде всего неврологов и психиатров. Дисциплину, занимающуюся изучением сна, — сомнологию — академик А.М. Вейн, один из пионеров этих исследований в России, ставил в один ряд с другими нейронауками.

Разумеется, проблематика сомнологии не ограничивается только изучением деятельности центральной нервной системы в цикле «сон—бодрствование». Во время сна происходят значительные изменения в работе практически всех внутренних органов, что может способствовать развитию различных заболеваний. Большое клиническое значение имеет изменение во сне дыхания у людей, предрасположенных к коллапсу верхних дыхательных путей, — синдром обструктивного апноэ сна; также показано, что недостаточное количество ночного сна способствует развитию артериальной гипертензии и ухудшению иммунной защиты. В то же время «гормон темноты» мелатонин, кроме воздействия на биологические ритмы и сон, обладает рядом полезных свойств, которые проявляются и в дневное время, например значительным антиоксидантным эффектом. Неудивительно, что специалисты самых разных направлений медицины проявляют интерес к изменениям, возникающим в связи с состоянием сна.

Название выпуска «Расстройства сна» подчеркивает его прикладной характер с намерением дать в руки врача возможность эффективно выявлять и корректировать нарушения сна, что отчасти восполняет недостаток преподавания сомнологии в высшей школе. Без глубоких знаний нейрофизиологических и биохимических механизмов, лежащих в основе цикла «сон—бодрствование», сделать это не представляется возможным, поэтому в значительной степени в номере представлены материалы, отражающие современные представления о сне с фундаментальной точки зрения.

Отдельно выделен раздел, посвященный проблематике медицины сна. В нашей интерпретации — это взгляд на ставшие привычными нозологии со стороны сна: как они ведут себя в этом состоянии и открывает ли это новые возможности терапии. В заключительном разделе номера мы представляем материалы о богатом научном наследии отечественной сомнологии, начиная с первых в мире опытов по депривации сна, опубликованных М.М. Манасеиной в 1894 г. и продолжившихся работами школ И.П. Павлова, И.Г. Кармановой, А.М. Вейна и современных российских ученых.

Надеемся, что этот выпуск, выходящий под эгидой авторитетного журнала, будет способствовать дальнейшему развитию науки о сне.

*Доцент М.Г. Полуэктов,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова*

<https://doi.org/10.17116/jnevro2017117425-11>

Функциональная нейрохимия цикла бодрствование—сон в патогенезе неврологических заболеваний

В.М. КОВАЛЬЗОН

ФГБУ «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова» РАН, Москва, Россия

В обзоре рассматриваются новейшие экспериментальные данные о функционировании основных нейромедиаторных систем головного мозга, принимающих участие в реакции пробуждения и поддержании бодрствования.

Ключевые слова: сон, цикл бодрствование—сон, нейромедиаторы, нарушения бодрствования и сна.

Functional neurochemistry of sleep—waking cycle in pathogenesis of neurological diseases

V.M. KOVALZON

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

Novel experimental data concerning the function of the basic cerebral neuromediator systems which take part in arousal reactions and waking maintenance are regarding in the review.

Keywords: sleep, sleep—waking cycle, neuromediators, disorders of wakefulness and sleep.

Несмотря на «адресный» характер доставки большинства нейромедиаторов к определенным нейронам, их связывания с рецепторными белками, обратного захвата и утилизации, часть из них сохраняется в течение некоторого промежутка времени и диффундирует по межклеточной жидкости, что позволяет говорить о биохимической среде головного мозга в целом. Это среда в трех базисных состояниях бодрствования (собственно бодрствование, медленный и быстрый сон¹) имеет кардинальные различия (табл. 1) [1—3]. Как видно из табл. 1, в фазе бодрствования межклеточная жидкость насыщена медиаторами, которые оказывают главным образом активирующее (деполяризующее) действие на постсинаптическую мембрану.

Орексины (гипокретины) представляют собой два олигопептида, образующиеся из одного общего полипептидного предшественника — проорексина, который в свою очередь является фрагментом еще более длинного белка — препроорексина; послед-

ний выделяется нейронами, расположенными в перифорникальной (заднелатеральной и дорсомедиальной) области гипоталамуса. Орексинергические клетки весьма немногочисленны (в головном мозге человека их не более 80 тыс.), но их аксоны сильно ветвятся, иннервируя другие гипоталамические ядра, лимбическую систему, таламус, неокортекс, ствол и спинной мозг. Орексинергические нейроны проецируются, в частности, и на норадренергические клетки голубого пятна, вызывая их деполяризацию — активацию, «подбуживание». Недостаток этой активации приводит к тому, что нейроны голубого пятна приобретают способность внезапно «замолкать» не только во время быстрого сна, но и во время бодрствования, способствуя возникновению приступов нарколепсии/катаплексии [1—4]. Интересно, что клетки «центра сна» в вентролатеральной преоптической области не содержат орексиновых рецепторов, что, по-видимому, повышает надежность гипоталамического «триггера» [5].

Орексинергическая система получает мощные активирующие афференты со стороны глутаматергической системы: прецереулеус/парабрахиалис, дорсомедиального ядра — высшего гипоталамического «командного центра», а также дофаминергических нейронов вентральной покрышки. Активи-

¹Термины «медленный—быстрый» сон имеют около десятка синонимов. Единой общепринятой англоязычной терминологии не выработано. В настоящей работе использованы парные русскоязычные термины, рекомендованные основателем отечественной медицины сна и физиологии сна человека, акад. РАН А.М. Вейном (1928—2003).

Таблица 1. Упрощенная схема выделения основных медиаторов головного мозга в цикле бодрствование—сон

Нейропередатчики	Локализация	Бодрствование	Медленный сон	Быстрый сон	
Ацетилхолин	LDT/PPT+BF	↑↑	↓→↓↓	↑↑	
Глутамат	PC/PB+BF	↑↑	↓→↓↓	↑↑	
Норадреналин	LC	↑↑	↓→↓↓	↔	
Серотонин	DR	↑↑	↓→↓↓	↔	
Гистамин	TMN	↑↑	↓→↓↓	↔	
Дофамин	VTA/SNpc/vPAG	↑↑	↓	↑	
ГАМК	RTN	↓	↑↑	↓	
	NC	↑	↑↑	↑	
	VLPO/MnPO	↓↓	↑→↑↑	↑↑	
	BF (GABA+PV)	↑↑	↓→↓↓	↑↑	
	BF (GABA+SOM)	↓	↑→↑↑	↓	
	vPAG	↓	↑↑	↔	
	MPZ	↓	↑↑	↓	
	VMZ	↓	↓	↑↑	
	Орексин	LHA	↑↑	↔	↔
	Галанин	VLPO/MnPO	↓	↑↑	↑↑
МКГ	LHA/PH	↓	↓	↑↑	

Примечание. ↑ — повышение выделения; ↑↑ — значительное повышение выделения; ↓ — снижение выделения; ↓↓ — значительное снижение выделения; → — постепенное понижение/повышение выделения; ↔ — выделение прекращается.

рующие холинергические импульсы поступают на орексинергические нейроны со стороны рострально расположенных ядер базальной области переднего головного мозга — базальные отделы лобных долей (безымянная субстанция и др.). Кроме того, ряд модулирующих пептидов (аргинин-вазопрессин, мозговой холецистокинин, нейротензин, окситоцин) также оказывает активирующее влияние на орексинергическую передачу. Активирует ее и возникновение голода, обусловленное снижением уровня глюкозы и появлением грелина в крови [6, 7].

Тормозные влияния на орексинергическую систему оказываются со стороны серотонинергической системы ядер шва (предположительно, прямые), норадренергической системы голубого пятна (предположительно, опосредуемые ГАМК-ергическими нейронами), ноцицептивных элементов миндалины и, что особенно важно, ГАМК/галанинергического «центра сна» в преоптической области. Подавляет активность орексинергических нейронов повышение уровня глюкозы и появление лептина в крови [6, 8].

Однако наиболее сильное тормозное воздействие испытывает орексинергическая система со стороны так называемой меланинергической системы. Орексиновые нейроны гипоталамуса тесно переплетаются и взаимодействуют с морфологически схожими клетками, содержащими другой пептид-нейромедиатор, называемый меланин-концентрирующим гормоном (МКГ; *англ.*: melanin-concentrating hormone — MCH). Нейроны, содержащие МКГ, расположены главным образом в латеральном гипоталамусе и *zona incerta*; небольшая представленность этого пептида выявлена также в ретикулярной фор-

мации моста и каудальной части латеродорсальной покрышки. Нейроны, содержащие орексин и МКГ, образуют взаимоперекрывающиеся проекции в вышеперечисленных структурах [9, 10]. Система МКГ является тормозной, реципрокной по отношению к нейронам орексина: МКГ-нейроны не активны в бодрствовании, слабо разряжаются в фазе медленного сна, но весьма активны при быстром сне (тип «REM-on»). У больных нарколепсией система МКГ остается незатронутой; в настоящее время разрушение МКГ-содержащих нейронов рассматривается в качестве одной из возможных причин развития болезни Паркинсона. Считается, что система МКГ ответственна, в частности, за торможение механизмов пробуждения и регуляцию быстрого сна [9—11].

Эффекты орексинергических нейронов опосредуются двумя типами активирующих метаболитных рецепторов. Мыши, дабл-нокаутные по гену препро-орексина или по генам обоих рецепторов (*англ.*: dual orexin receptor antagonists — DORAs), демонстрируют нарколепто-каталептический фенотип, включающий фрагментацию бодрствования. Центральные и системные введения DORAs вызывают снотворные эффекты с соответствующими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Орексинергические нейроны относятся к типу «wake-on», т.е. они весьма активны в период бодрствования (особенно при интенсивных движениях) и почти не разряжаются при медленном и быстром сне. Орексинергические нейроны имеют фазический характер активности в бодрствовании; максимальная частота разрядов у мышей наблюдается при реакциях с положительным подкреплением. У человека максимальный уровень орексина в cerebro-

Таблица 2. Нарушение выработки основных нейромедиаторов при некоторых заболеваниях

Заболевание	Нейромедиатор								
	гистамин	глутамат	серотонин	орексин	нор-адреналин	дофамин	ацетил-холин	ГАМК	МКГ
Болезнь Альцгеймера				↓	↓		↓	↓	
Болезнь Паркинсона	↑			↓		↓			↓
Черепно-мозговая травма	↓			↓					
Нарколепсия	↑			↓					
Первичная инсомния				↑					
Первичная гиперсомния	↓							↑	
Тревожность				↑					
Эндогенная депрессия			↓		↓				
Шизофрения		↓	↓		↓	↑			

Примечание. ↑ — повышение выделения; ↓ — снижение выделения.

спинальной жидкости (ЦСЖ) наблюдается при переживании положительных эмоций и при социальном взаимодействии [12, 13].

Нарушение орексинергической передачи наблюдается не только при нарколепсии, но и при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, а также при черепно-мозговой травме. Возможно, в этом и заключается причина общего проявления (невозможность длительного поддержания нормального уровня бодрствования) при столь разных видах патологии (табл. 2). Так, для нарколептиков и пациентов с болезнью Паркинсона характерными симптомами являются избыточная дневная сонливость и так называемые атаки сна. Известно, что причиной нарколепсии является потеря орексинергических нейронов, особенно значительная при нарколепсии 1-го типа (с катаплексией); при болезни Паркинсона также происходит их постепенное разрушение. Недавно полученные данные, включающие появление новых случаев нарколепсии после вакцинации антитысывороткой H1N1 в Финляндии и других странах, подтверждают природу нарколепсии как аутоиммунного заболевания. Орексинергические нейроны играют важнейшую роль в координации активности аминергических систем головного мозга, интегрируя поступающие циркадианно-оптические импульсы, с одной стороны, и нутриционно-метаболические — с другой. Результаты недавно проведенного исследования [14] показали, что длительная оптогенетическая активация орексинергических нейронов мышей повышает активность оси гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников и вызывает стрессовое поведение.

При черепно-мозговой травме у большинства больных отмечается резкое снижение уровня орексина в ЦСЖ, сочетающееся с нарушением бодрствования, но если больной выздоравливает, в течение полугода уровень этого пептида восстанавливается, хотя нарушения могут сохраняться. Возможно, это связано с необратимыми разрушениями гистаминергических нейронов при многих видах травм [14].

При болезни Альцгеймера, как и при болезни Паркинсона, характерными нарушениями бодрствования и сна являются инсомния, фрагментация ночного сна и избыточная дневная сонливость. Известно поражение при этом заболевании таких центров бодрствования, как холинергический (базальные отделы лобных долей) и норадренергический (голубое пятно). Была обнаружена важнейшая роль орексинергических нейронов в патогенезе этого заболевания. Нарастание уровня орексина в ЦСЖ пациентов с болезнью Альцгеймера является предвестником нарушения цикла бодрствование—сон и когнитивных способностей [14].

Аминергические нейроны продуцируют гистамин, серотонин, норадреналин. Гистаминергические нейроны, тела которых локализованы в области туберомамиллярных ядер (ТМЯ) заднего гипоталамуса, серотонинергические нейроны, расположенные в дорсальном ядре шва, и норадренергические — в области голубого пятна ствола головного мозга, характеризуются тесными скоплениями относительно немногочисленных клеток с необычайно обширными восходящими и нисходящими проекциями. Восходящие проекции достигают таламуса, гипоталамуса, базальных ядер переднего мозга и неокортекса. Нисходящие — проецируются на черепные ядра висцеромоторных и соматомоторных нервов. По своим характеристикам вышеупомянутые нейроны относятся к так называемой группе «REM-off»: они тонически разряжаются в бодрствовании, постепенно замедляют частоту разрядов по мере углубления медленного сна и полностью (или почти полностью) прекращают свою активность в фазе быстрого сна. Те препараты, которые способствуют выделению этих трех аминергических медиаторов или тормозят их обратный захват, являются активирующими и подавляют сон. А антагонисты постсинаптических рецепторов этих медиаторов проявляют седативные свойства. Обладая множественными взаимными связями, аминергические системы ствола формируют самоорганизующуюся

сеть, своего рода оркестр, в котором орексинергические (гипокретинергические) нейроны играют роль дирижера, а гистаминергические — первой скрипки [3, 5, 15, 16].

Характерные морфологические особенности гистаминергических нейронов: несколько тонких первичных дендритов с перекрывающимися ветвлениями и малыми аксодендритными синаптическими контактами, а также тесный контакт этих дендритов с глией, их проникновение через эпендиму и контакты с ЦСЖ для секреции в нее и получения из нее различных регуляторных веществ. Биохимической особенностью гистаминергических нейронов является необычайное разнообразие маркеров нейротрансмиттерных систем, таких как глутаматдекарбоксилаза (фермент синтеза ГАМК); аденозиндеаминаза (цитопластический фермент, участвующий в инактивации аденозина); множество пептидов: галанин (пептид, солокализующийся с ГАМК и со всеми моноаминами), (Met⁵)enkephalyl-Arg⁶Phe⁷ (пептид, выщепляющийся из белка проэнкефалин-А), субстанции П, тиролиберин и натрий-уретический пептид головного мозга. Также нейроны ТМЯ содержат фермент моноаминоксидаза-В, который деаминирует теле-метилгистамин, основной метаболит гистамина в головном мозге. Наконец, эти нейроны могут захватывать и декарбоксилировать экзогенный 5-окситриптофан (предшественник серотонина), синтезируемый другими клетками. Наличие столь многих сотрансмиттерных функций у одних и тех же нейронов является уникальным свойством ТМЯ. Подобно большинству других активирующих систем, гистаминергическая система ТМЯ устроена по древовидному принципу: небольшое количество крупноклеточных (25–35 мкм) нейронов (в головном мозге человека — 64 тыс.) иннервируют миллиарды клеток новой, древней коры и подкорковых структур за счет колоссального ветвления своих немиелинизированных аксонов (каждый аксон образует сотни тысяч ответвлений). Восходящие волокна ТМЯ образуют два пути: латеральный (через латеральный пучок переднего мозга) и перивентрикулярный, объединяющиеся в диагональной полоске Брока в общую проекцию (в основном ипсилатеральную) на многочисленные структуры переднего мозга, включая кору, обонятельную луковицу, гиппокамп, хвостатое ядро, *n. accumbens*, бледный шар и миндалевидный комплекс. Насыщенную иннервацию со стороны нейронов ТМЯ имеют также многие гипоталамические ядра: супрахиазмальное, супраоптическое, полукружное, вентромедиальное [3, 5, 15–17].

Наиболее мощные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, в близлежащие дофаминергические области вентральной покрышки и компактной части черной субстанции, в базальные отделы лобных долей (крупноклеточные ядра безы-

мянной субстанции, содержащие ацетилхолин, глутамат и ГАМК), в стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалин и таламические ядра средней линии, а нисходящие — в мозжечок, мост, продолговатый и спинной мозг, включая ядра черепных нервов (тройничного нерва), центральное серое вещество, бугры четверохолмия, черную субстанцию, голубое пятно, дорсальное ядро шва. Кроме того, показана реципрокная связь супрахиазмальных ядер и ТМЯ [3, 5, 15–17].

В свою очередь гистаминергические нейроны ТМЯ получают афференты от инфраламбической коры, латеральной области перегородки, септально-диагонального комплекса, гиппокампа, преоптической области переднего гипоталамуса, адренергических клеток С1–С3, норадренергических нейронов А1–А3 и серотонинергических клеток В5–В9 (ветролатеральная и дорсомедиальная части продолговатого мозга, дорсальное ядро шва). Наиболее мощные тормозные (ГАМК/галанинергические) проекции на ТМЯ исходят из так называемого центра сна (вентролатеральная преоптическая область), а возбуждительные — от орексин/гипокретинергических нейронов в латеральном гипоталамусе. Интересно, что лишь одиночные волокна достигают ТМЯ от норадренергических клеток голубого пятна и дофаминергических нейронов вентральной покрышки среднего мозга (VТМ) и компактной части черной субстанции. Однако при болезни Паркинсона, связанной с разрушением дофаминергической передачи, наблюдается двукратное повышение концентрации гистамина, поступающего из ТМЯ в компактную часть черной субстанции и ее проекцию — бледный шар [3, 5, 15–17].

Максимальная частота разрядов орексиновых нейронов, как и аминергических, наблюдается в состоянии активного бодрствования, а минимальная (нулевая) частота — в фазе быстрого сна. Активация гистаминовых нейронов — одна из важнейших функций орексинергической системы. Однако гистаминовые нейроны, по-видимому, не влияют непосредственно на возбудимость орексиновых нейронов, так что прямое взаимодействие этих двух систем носит односторонний характер. Оба медиатора (гистамин и орексин) действуют синергично, играя уникальную роль в поддержании бодрствования [3, 5, 15–17].

Тесное взаимодействие в регуляции бодрствования осуществляется между гистаминергическими и двумя другими аминергическими системами — норадренергическими и серотонинергическими. Все их нейроны относятся к группе «waking-on», они активны только в бодрствовании, резко снижают частоту импульсации в медленном сне и полностью прекращают ее в быстром. Детали этого взаимодействия изучены недостаточно, но опыты на мутантных собаках — «нарколептиках» [1, 14] показывают,

что именно гистаминергические нейроны, по-видимому, ответственны за элементы «сознания», связанные с таламо-кортикальной и другими системами переднего мозга, в то время как норадренергические и серотонинергические клетки в большей степени связаны с поддержанием мышечного тонуса во время бодрствования.

Интересным свойством всех гистаминергических рецепторов является их высокая так называемая «коститутивная» активность, то есть спонтанная активность в отсутствие гистамина. Эта активность играет важную регуляторную роль в мозге, участвуя в регуляции сна-бодрствования и когнитивных функций путем модуляции выброса или синтеза гистамина и других нейротрансмиттеров. Уже несколько обратимых агонистов H_3 -рецепторов, способных ее блокировать, проходят клинические испытания на больных шизофренией, эпилепсией, нарколепсией, ожирением и болезнью Альцгеймера [3, 5, 15–17].

Гистаминергическая система также играет важную роль в формировании нарколептического фенотипа, так как в ЦСЖ больных нарколепсией и первичной гиперсомнией содержание гистамина резко снижено или не определяется. Однако при посмертном вскрытии в головном мозге больных нарколепсией было обнаружено увеличение количества гистаминергических нейронов в результате, вероятно, действия компенсаторных процессов в ответ на потерю орексинергических клеток. Хотя сама нарколепсия связана с недостаточностью орексиновой передачи, в экспериментальных исследованиях было показано, что во время катаплектических приступов активность гистаминергических нейронов сохраняется, в то время как серотонинергических — резко снижается, а норадренергических — прекращается. При этом антагонисты рецепторов H_3 снижают избыточную сонливость и катаплектические приступы, блокируя, по-видимому, тормозные ауторецепторы, обеспечивающие отрицательную обратную связь, что приводит к увеличению выброса гистамина в синаптические щели. Несколько веществ такого рода проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств для лечения нарколепсии [3, 5, 15–17].

Кроме того, модуляция гистаминергической системы может быть использована для лечения и других нарушений цикла бодрствование—сон. Так, трициклический антидепрессант доксерин не только тормозит обратный захват норадреналина и серотонина, но и является антагонистом рецепторов H_1 и H_2 , вследствие чего с успехом применяется для лечения бессонницы у пожилых больных. Наоборот, избыточная сонливость может быть подавлена введением антагонистов рецепторов H_3 . Таким образом, гистаминергическая система представляет собой важнейшую мишень для разработки новых лекарственных

препаратов, необходимых для лечения, в частности, нарколепсии и болезни Паркинсона [4, 13, 15, 18].

Дофаминергические нейроны, вовлеченные в регуляцию цикла бодрствование—сон, расположены в компактной части черной субстанции и прилежащей области вентральной покрышки. На уровне проекции дофаминергических нейронов в стриатуме эффекты разнообразны: в прилежащем ядре перегородки (*n. accumbens*) находятся активирующие рецепторы, участвующие в механизмах пробуждения и бодрствования, а дофаминергическая передача в наружной части бледного шара участвует в регуляции медленного сна. Кроме того, важный дофаминергический центр бодрствования обнаружен в вентральной части околотовопроводного серого вещества. Инактивация дофамина в головном мозге происходит главным образом за счет его обратного захвата белком-транспортером. Психостимуляторы (амфетамины и модафинил) блокируют этот белок, подавляя обратный захват дофамина. Таким образом, глобальный эффект дофамина при системном введении является активирующим. А антипсихотики (антагонисты дофаминергических рецепторов) проявляют седативные свойства [3, 11, 14, 17, 19–21].

Нарушение дофаминергической передачи происходит при таких патологиях, как болезнь Паркинсона, синдром беспокойных ног и избыточная дневная сонливость. Это подтверждается клинико-фармакологическими данными. Например, синдром беспокойных ног эффективно лечится агонистами дофамина, а его антагонисты ухудшают симптоматику. В то же время нейросканирование (позитронно-эмиссионное — ПЭТ, однофотонное — СPECT) дофаминового переносчика и насыщенности дофаминергических рецепторов у больных с синдромом беспокойных ног не дало однозначных результатов. Предполагается, что нейроанатомические пути, вовлеченные в синдром беспокойных ног, включают в себя так называемое диэнцефально-спинальное скопление дофаминергических нейронов (A11). Эти клетки, имеющие тесные связи с циркадианным осциллятором в супрахиазмальном ядре и участвующие в антиноцицептивных реакциях, образуют сравнительно мало изученный нисходящий проводящий путь, который интегрирует подкорковые воздействия на спинной мозг [14].

Как известно, при болезни Паркинсона происходит дегенерация дофаминергической нигростриатной системы. Фармакологические данные подтверждают роль этой системы в поддержании нормального бодрствования, так как именно недостаточность дофаминергической системы является, вероятно, причиной развития избыточной дневной сонливости. Кроме того, на поздних стадиях болезни Паркинсона развитие гиперсомнии связано также с разрушением орексинергической системы [3, 11, 14, 17, 19–21].

Холинергические нейроны расположены в дорсолатеральной части понтомезенцефалической ретикулярной формации, включая области педункулопонтинной и латеродорсальной покрывки, а также в базальных отделах лобных долей. Холинергические нейроны в педункулопонтинной и латеродорсальной покрывке проецируются главным образом в таламус и гипоталамус, а клетки базальных отделов лобных долей — в лимбическую и неокортекс. Холинергические нейроны обеих групп относятся к типу «REM-waking-on» — они интенсивно разряжаются и в бодрствовании, и в быстром сне, но постепенно замолкают по мере углубления медленного сна. Холинергические нейроны в базальных отделах лобных долей участвуют в генерации гамма-ритма ЭЭГ при поведенческой активации. Оптогенетические опыты показали, что лазерная стимуляция нейронов базальных отделов лобных долей во время медленного сна вызывает коротколатентное поведенческое и ЭЭГ-пробуждение [3, 14, 18, 20, 22—24].

Отдельные скопления глутаматергических нейронов разбросаны по ретикулярной формации среднего мозга и моста. Наиболее важное из них находится в области прецереулярного/парабрахиального ядра, откуда моносинаптические проекции достигают области базальных отделов лобных долей. Недавние исследования подтвердили исключительную роль, которую играет эта система в поддержании бодрствования и сознания не только у модельных животных, но и у человека. Глутаматергические нейроны, как и холинергические, относятся к типу «REM-waking-on» и участвуют в регуляции не только бодрствования, но и быстрого сна [3, 7, 14, 25, 26].

Таким образом, отдельные части ретикулярной восходящей активирующей системы, которые выделяют такие передатчики, как глутамат, ацетилхолин, орексин и катехоламины (дофамин, гистамин, серотонин, норадреналин), обнаруженные экспериментальными методами на модельных объектах, получили полное подтверждение в неврологических и визуализационных исследованиях на человеке. Эти данные, полученные фундаментальной наукой, являются необходимой базой для изучения таких заболеваний, как нарколепсия, болезнь Альцгеймера,

болезнь Паркинсона и черепно-мозговая травма [3, 5, 14, 15, 17, 21, 23, 27].

При переходе к медленному сну («царству ГАМК») все эти молекулы быстро исчезают из межклеточной среды мозга и заменяются основным тормозным медиатором головного мозга (ГАМК), концентрация которого нарастает по мере углубления медленного сна [3, 20].

Исключительным своеобразием отличается биохимическая среда головного мозга в фазе быстрого сна. Высокий уровень ацетилхолина и глутамата сочетается с полным отсутствием орексина (гипокретина) и мозговых аминов — норадреналина, серотонина и гистамина, за исключением дофамина, концентрация которого может даже превышать таковую в бодрствовании. Появляется новый медиатор — пептид МКГ, опосредующий гипоталамо-понтинный уровень регуляции быстрого сна. Выделение ГАМК в целом значительно снижается, но сохраняется высоким в местах скопления орексинергических (срединный гипоталамус), гистаминергических (туберомамиллярные ядра заднего гипоталамуса), серотонинергических (дорсальные ядра шва) и норадренергических (голубое пятно) нейронов. В этих системах ГАМКергические нейроны играют роль замка, препятствующего деполяризации этих клеток в течение всего периода быстрого сна [2, 3, 14, 21, 26].

Столь радикальная смена биохимической среды головного мозга в цикле бодрствование—сон сочетается с глобальными изменениями в работе большинства нейрональных систем, детально изложенными в ряде обзоров [1—3, 5, 14, 17, 20, 21, 23, 26—28], и, соответственно, радикальными психическими изменениями у человека. В этой связи опирающаяся на фундаментальную сомнологию медицина сна приобретает все большую социальную значимость, поскольку серьезные расстройства циркадианного ритма и нарушения сна отмечаются как при психических, так и нейродегенеративных заболеваниях [29].

Работа поддержана грантом РФ (проект №17-15-01433).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalzon VM. *Basics of somnology. Physiology and neurochemistry of the sleep-wakefulness cycle*. М.: Binom. Laboratoria znaniy; 2011. (In Russ.)].
2. Ковальзон В.М. Мозг и сон: от нейронов — к молекулам. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;62(1):48-60. [Kovalzon VM. Brain and sleep: from neurons — to the molecules. *J High Nerv Activ*. 2013;62(1):48-60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0044467713010073>
3. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции*. Под ред. Левина Я.И., Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2013. [Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Levin YaI, Poluektov MG, eds. *Somnology and sleep medicine, Selected lectures*. М.: Medforum; 2013. (In Russ.)].
4. Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol*. 2015;14:318-328. Accessed February 13, 2017. Available at: <http://www.thelancet.com/neurology>

5. Ковальзон В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна. В кн.: *Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Kovalzon VM. Neurophysiology and neurochemistry of sleep. In: Poluektov M.G., ed. *Somnology and sleep medicine. National handbook in memory of AM Vein and YaI Levin*. М.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
6. Tsujino N, Sakurai T. Role of orexin in modulating arousal, feeding, and motivation. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:28. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.0.0.028>
7. Richter C, Woods IG, Schier AF. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2014;37:503-531. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150447>
8. Gao X-B, Hermes G. Neural plasticity in hypocretin neurons: the basis of hypocretinergic regulation of physiological and behavioral functions in animals. *Front Syst Neurosci*. 2015;9:142. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00142>
9. Tarterolo P, Lagos P, Monti JM. Melanine-concentrating hormone — a new sleep factor? *Front Neurosci*. 2011;2:14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.0.0.014>
10. Konadhode RR, Pelluru D, Shiromani PJ. Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015;8:244. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00244>
11. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Цикл бодрствование—сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия*. 2013;30(3):193-206. [Kovalzon VM, Zavalco IM. The neurochemistry of the sleep—wakefulness cycle and Parkinson's disease. *Neurochemical Journal*. 30(3):193-206]. <https://doi.org/10.7868/S1027813313030060>
12. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-4»*. 2016;19:6-14. [Kovalzon VM. The role of Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. Special Issue «Sleep and Sleep Disorders-4». 2016;19:6-14. (In Russ.)].
13. Li S-B, Giardino WJ, de Lecea L. Hypocretins and Arousal. *Curr Topics Behav Neurosci*. 2016. https://doi.org/10.1007/7854_2016_58
14. Lim MM, Szymusiak R. Neurobiology of Arousal and Sleep: Updates and Insights Into Neurological Disorders. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2015;1:91-100. <https://doi.org/10.1007/s40675-015-0013-0>
15. Ковальзон В.М., Сtryгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2013;12:8-15. [Kovalzon VM, Strygin KN. Neurochemical mechanisms of the regulation of sleep and wakefulness: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry*. Special issue «Sleep and sleep disorders». 2013;12:8-15. (In Russ.)].
16. Williams RH, Chee MJS, Kroeger D, Ferrari LL, Maratos-Flier E, Scammell TE, Arrigoni E. Optogenetic-Mediated Release of Histamine Reveals Distal and Autoregulatory Mechanisms for Controlling Arousal. *The Journal of Neuroscience*. 2014;4(17):6023-6029. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4838-13.2014>
17. Haas HL, Lin J-S. Waking with the hypothalamus. *Pflugers Arch — Eur J Physiol*. 2012;463:31-42. <https://doi.org/10.1007/s00424-011-0996-4>
18. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование—сон. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):316-322. [Kovalzon VM, Dolgikh VV. Regulation of sleep—wakefulness cycle. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)*. 2016;21(6):316-322. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322>
19. Ковальзон В.М., Завалко И.М., Дорохов В.Б. Болезнь Паркинсона, дофаминергическая система мозга и регуляция сна. В кн.: Угрюмов М.В., ред. *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма*. Том 1. М.: Научный мир; 2014. [Kovalzon VM, Zavalco IM, Dorokhov VB. Parkinson's disease, dopaminergic system of the brain and sleep regulation. In: Ugrumov M.V., ed. *Neurodegenerative diseases: from genome to the entire organisms*. V.1. М.: Nauchnyi Mir; 2014. (In Russ.)].
20. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 2012;92:1087-1187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2>
21. Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Pediatr Clin N Am*. 2015;38(4):615-644. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.002>
22. Garcia-Rill E, Luster B, Mahaffey S, Bisagno V, Urbano FJ. Pedunculo-pontine arousal system physiology — Implications for insomnia. *Sleep Science*. 2015;8:92-99. <https://doi.org/org/10.1016/j.slsci.2015.06.002>
23. Kanda T, Tsujino I N, Kuramoto E, Koyama Y, Susaki EA, Chikahisa S, Funato H. Sleep as a biological problem: an overview of frontiers in sleep research. *J Physiol Sci*. 2016;66:1-13. <https://doi.org/10.1007/s12576-015-0414-3>
24. Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang W-C, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature Neuroscience*. 2015;18:1641-1647. <https://doi.org/10.1038/nn.4143>
25. Kaur S, Pedersen NP, Yokota S, Hur EE, Fuller PM, Lazarus M, Chamberlain NL, Saper CB. Glutamatergic Signaling from the Parabrachial Nucleus Plays a Critical Role in Hypercapnic Arousal. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(18):7627-7640. doi:10.1523/JNEUROSCI.0173-13.2013
26. Weber F, Dan Y. Circuit-based interrogation of sleep control. *Nature*. 2016;538:1-59. <https://doi.org/10.1038/nature197735>
27. Krone L, Frase L, Piosczyk H, Selhausen P, Zittel S, Jahn F, Kuhn M, Feige B, Mainberger F, Klöppel S, Riemann D, Spiegelhalter K, Baglioni C, Sterr A, Nissen C. Top-down control of arousal and sleep: Fundamentals and clinical implications. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;31:17-24. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.12.005>
28. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование—сон. *Физиология человека*. 2013;39(6):13-23. [Kovalzon VM. The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep—wakefulness cycle. *Human Physiology*. 2013;39(6):574-583]. <https://doi.org/10.7868/S0131164613060088>
29. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh J.K. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727-734. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1846>

Взаимоотношения тревоги и сна в эксперименте и клинике

Е.В. ВЕРБИЦКИЙ

ФГБУ «Институт аридных зон» Южного научного центра РАН, Ростов-на-Дону, Россия

Высокая тревожность — черта личности, во многом детерминированная генетически, которая обусловлена функционированием лимбической системы и деятельностью других церебральных образований, участвующих в поддержании бодрствования и развитии сна. Анализ экспериментов на животных и клинических наблюдений указывает на то, что эта черта, определяя особое реагирование индивида, способствует развитию тревоги и тревожных расстройств, что за счет угнетения ГАМК-бензодиазепиновых тормозных влияний негативно сказывается на продолжительности и качестве ночного сна. Феназепам за счет анксиолитических свойств дезактивирует очаги возбуждения в нервной системе, купируя негативные проявления тревоги, что оказывает сомногенное действие, нормализующее нарушения сна.

Ключевые слова: тревога, тревожность, сон, качество сна, феназепам, бензодиазепиновые рецепторы, анксиолитики.

Anxiety and sleep in experiment and clinic

E.V. VERBITSKY

Institute of Arid Zones of the Southern Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, Russia

High anxiety is a genetically determined personal trait. It is produced by limbic system and other cerebral structures involved in maintenance of wakefulness and development of sleep. Analysis of experiments on the animals and clinic observations showed that animals and individuals with high personal anxiety have a high risk of anxiety disorders. Inhibition of GABA-benzodiazepine system which is typical for high anxiety dramatically influences sleep duration and sleep quality. Phenazepamum due to its anxiolytic properties deactivates the excitation focus in the brain, jugulates anxiety and normalize sleep.

Keywords: anxiety, personal trait anxiety, sleep, sleep quality, phenazepamum, benzodiazepine receptors, anxiolytics, insomnia.

За последние десятилетия на значительной части земного шара происходили межэтнические или межнациональные конфликты, политические обострения, назревали экономические кризисы, возникали военные противостояния. Все это способствовало усилению социальных и других противоречий в обществе и так или иначе отразилось на каждой отдельной личности, которую прежде не настолько тревожили проблемы социума и экономики, кризисные ситуации и катастрофические события. Не случайно во всех странах мира наблюдается увеличение заболеваний, связанных с высокой тревожностью и патологической тревогой. Мы становимся свидетелями появления ранее не известных заболеваний: фибромиалгии, синдрома хронической усталости и др. В то же время такие заболевания, как гипертония, ожирение, неспецифические иммунодефицитные нарушения, изменили свои параметры и стали чаще встречаться в более «злокачественных» формах [1, 2]. Таким образом, пришло время рассматривать указанные события в единой

связи с расширением пределов неадекватного реагирования, когда граница, отделяющая высокую тревожность от тревожных расстройств, слабо различима, что способствует нарушению адекватного бодрствования и негативно сказывается на развитии ночного сна.

Подходы к изучению тревожного реагирования

Изучение тревожного реагирования имеет свою историю, в которой российские ученые сыграли достойную роль. Физиологические и клинические варианты страха, тревожности, тревоги, расстройств сна животных и человека со времен павловской школы неврозов детально описаны в российской, а также в западной научной литературе прошлого века [3—5]. Медицина сна подтверждает взаимосвязь некоторых сомнологических нарушений и особенностей тревожного реагирования. В США, например, согласно данным Национального института здоровья, сон нарушен у 30—40% городского населения, причем более чем в 60% случаев прослежива-

ется связь нарушения сна с нарастанием тревожного реагирования (от хронических страхов до панических атак). Поэтому нарушения сна входят в список первичных симптомов таких заболеваний, как депрессия, шизофрения, аутистические синдромы, и в ряде случаев считаются индикаторами приближающейся декомпенсации [2, 6]. Таким образом, становится понятен интерес врачей к моделированию патологической реорганизации тревожного реагирования и его связи со сном в экспериментах на животных.

Что же является общим для животных и человека, когда они попадают в новую обстановку? Прежде всего, это активация нервной системы и запуск ориентировочного реагирования, необходимого для уточнения потенциальной опасности, которая может повышать или снижать ориентировочное реагирование и сказываться на развитии сна.

Сначала в изучении тревожности как склонности к тревожным расстройствам использовались модели с интенсивными раздражителями. Животных подвергали воздействию электрического тока, имобилизации и др. Сейчас не вызывает сомнения то, что эти подходы чаще провоцировали стресс, а не тревожность [7]. Позднее наметились другие тенденции и особую популярность приобрели тесты, более близкие к реальности. В частности, анализировали поведение животных в новых условиях: в открытом поле, в норковой камере, в крестообразном приподнятом лабиринте, в соседстве с агрессивной особью [2].

Другое перспективное направление изучения тревожности, которое тоже возникло в эпоху снижения интенсивностей стимулов, — исследование проявлений тревожности у приматов, хищников, грызунов по проявлению атипичной, нецеленаправленной или смещенной активности [8]. Здесь внимание уделялось мелкой двигательной активности и особенно различным проявлениям аномального груминга — гигиенической процедуры животных, например вылизывания, имеющей социальное значение. Позже пришло понимание того, что груминг обладает существенной гетерогенностью, к тому же выяснилось, что не для всех животных и не во всех ситуациях он является маркером тревожности. Выяснилось, что сложная структура груминга довольно часто проявляется только во взаимосвязи с реализацией других форм поведения или выполнения физиологических функций. Решение таких задач требует секвенциального подхода к анализу физиологических и поведенческих отражений тревожности [8, 9].

По классическим представлениям Ч. Спилбергера, тревожность имеет личностные (базовые) и ситуативные (реактивные) компоненты [10, 11]. Однако со временем стало понятно, что высокая базовая тревожность неизбежно провоцирует проявление

ситуативной тревожности [12, 13]. Поэтому модели для изучения ситуативной тревожности, не учитывающие уровень базовой тревожности, не вполне адекватны на современном этапе понимания природы тревожности и ее границ с тревогой (тревожными расстройствами) [3]. Важны модели, позволяющие изучать базовую тревожность на животных в естественных условиях, в сочетании ее проявлений с другими физиологическими функциями организма. Уместно вспомнить подход, забытый на многие годы, который свидетельствует о том, что поведение животного, вынужденного исследовать новизну ситуации, может существенно отличаться от естественного, спонтанного поведения, когда животное само решает, исследовать ситуацию сейчас или в этом нет насущной необходимости [13]. Развитие этого подхода позволило установить, что принуждение животного к оцениванию новизны ситуации неизбежно повышает ситуативную тревожность. В результате были разработаны новые направления изучения тревожности, учитывающие не отдельные маркеры, а систему признаков [2, 14].

Физиология тревожности и действие анксиолитиков

С нейрофизиологических позиций все варианты высокой тревожности реализуются при тесном участии образований паралимбического комплекса. Лимбическая система состоит из филогенетически старых отделов переднего мозга, которые образуют корковую область этой системы, и их производных, которые объединяются в группу подкорковых образований. К корковым областям относят: гиппокамп, парагиппокампальную извилину, поясную извилину, а также обонятельные луковицы и бугорки, орбитофронтальную, островковую и частично височную кору. В число подкорковых структур включают: миндалину, септальные ядра, переднее ядро таламуса, а также преоптическую область, гипоталамус, мамиллярные тела и другие образования [15–17] (см. рисунок).

Афферентные и эфферентные связи образований лимбической системы достаточно сложны и разнообразны. Наиболее мощные связи обнаружены между лимбической системой и гипоталамусом. Так, гипоталамус и мамиллярные тела соединяются с гиппокампом и септальной областью посредством пучка волокон свода. Гипоталамус связан с миндалиной посредством терминальной полоски и амигдалофугального пучка волокон, а с фронтальными частями обонятельного мозга — с помощью медиального пучка переднего мозга. Со средним и промежуточным мозгом, а также с расположенными ниже образованиями мезенцефалической и находящимися выше структурами таламической ретикулярной формации лимбическая система взаимодействует через гипоталамус, мамиллярные тела и другие образования головного мозга [17, 18].

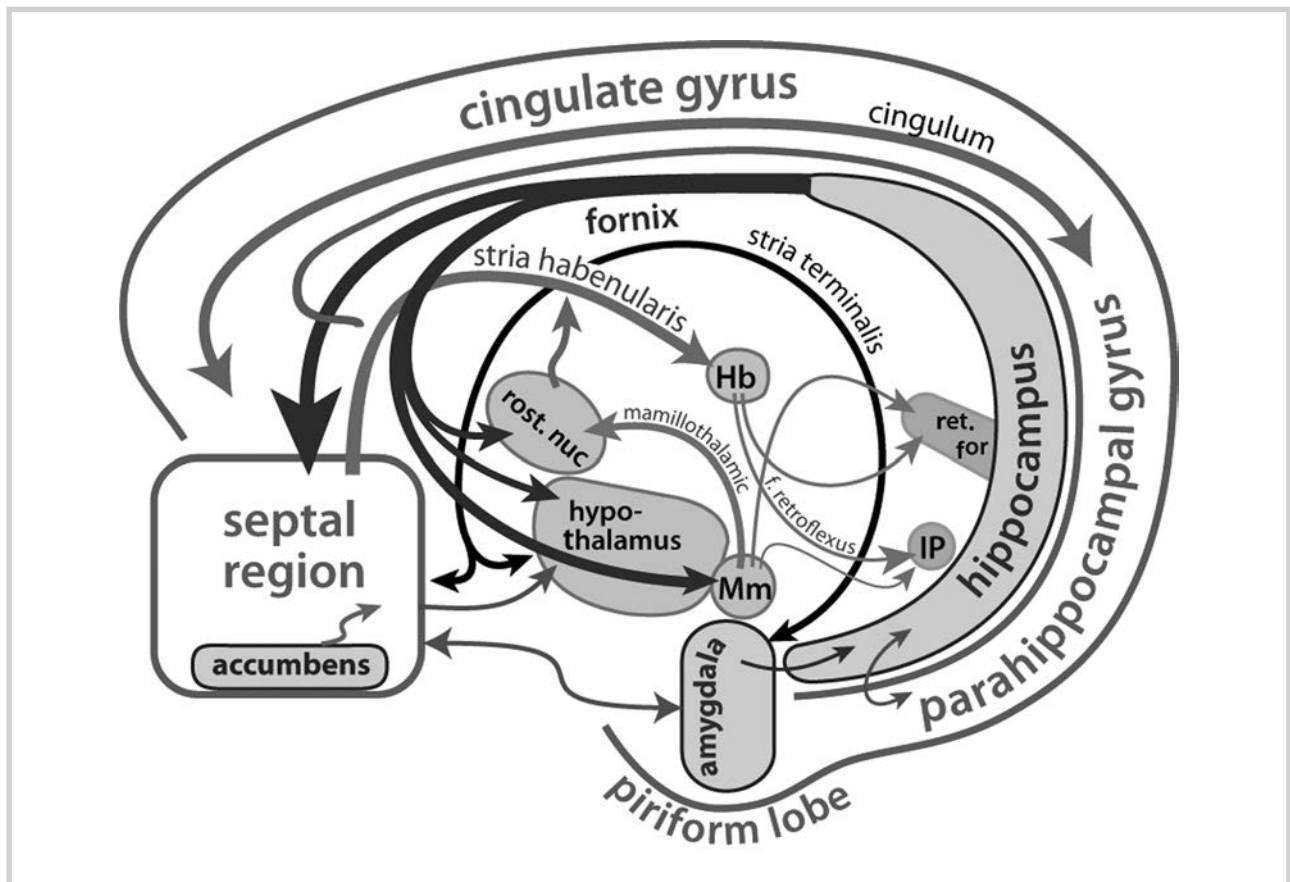


Рисунок. Образования лимбической системы [34].

Accumbens — септальный комплекс; *amygdala* — миндалевидный комплекс; *cingulate gyrus* — область поясной извилины; *IP* — интерпедункулярный комплекс; *fornix* — свод; *Hb* — habenулярный комплекс; *hippocampus* — гиппокамп; *hypothalamus* — гипоталамус; *Mm* — мамиллярный комплекс; *parahippocampal gyrus* — область парагиппокампальной извилины; *piriform lobe* — область височной коры; *ret. for* — образования ретикулярной формации; *rost. nuc* — передние ядра неспецифического таламуса; *septal region* — область перегородки.

Поскольку для лимбической системы характерны многочисленные замкнутые цепи, по которым может циркулировать возбуждение, считается, что образования этой системы отвечают не только за дифференциацию новизны и формирование эмоционального поведения, но также участвуют в формировании следов памяти [5, 19]. Поэтому лимбико-ретикулярной системе отводится ключевая роль в приспособительном поведении к изменяющимся условиям внешней или внутренней среды организма [20]. Судя по всему, в лимбико-ретикулярной системе поступающая информация сопоставляется с опытом в памяти и запускает те поведенческие реакции, которые наиболее адекватны ситуации, определяя характер тревожного реагирования.

В течение нескольких десятилетий было много сделано для уточнения представлений о том, как сигналы от гипоталамуса, мамиллярных тел и лимбических областей среднего мозга поступают к поясной извилине через переднее ядро таламуса и другие образования, а затем к лобным областям коры

при участии медиального и медиодорсального таламических ядер. Это позволяет детализировать представления об окружающей среде, отделив биологически и социально значимые признаки (из височных областей коры), а также уточнить сведения о внутренней среде (из образований гипоталамуса) в ходе конвергации их сигналов на нейронах миндалины. Надо полагать, что это и есть тот нейрофизиологический субстрат, который необходим для образования прочных связей в памяти, объединяющих сигналы внешней среды с состоянием внутренней среды организма для адаптивного реагирования [12, 13, 20].

В последнее время, помимо описанных выше образований головного мозга, с уровнем тревожности связывают деятельность коры больших полушарий, в частности таких ее областей, как ее теменные регионы, а также образований медиального таламуса, базальных ганглиев и хвостатого ядра. Однако пока нет единства мнений по вкладу этих структур в уровни тревожности. Следует отметить, что направ-

ленность перестроек указанных образований при возрастании уровня тревожности, когда активируются *arousal*-реакции (реакция ЭЭГ-активации), указывает на связь тревожного реагирования с механизмами переключения от сна к бодрствованию. В пользу этого свидетельствуют данные о снижении тревожности после сеансов угнетения активности ядерных образований медиального таламуса [15]. С другой стороны, ГАМК-тормозную систему, играющую важную роль в снижении бодрствования и углублении медленноволнового сна, также связывают с уровнем тревожности.

Однако связь тревожности с уровнем активации нервной системы не отличается линейностью. Еще в 1995 г. был обнаружен феномен анксиоличности слабых доз некоторых ГАМК-литических препаратов (коразол, пенициллин), которые до этого были известны как классические анксиогены. Предположительно, умеренное возбуждение нервной системы провоцирует эмоционально-положительные состояния (*pleasurable emotions*), которые приводят к неожиданному снижению тревожности до тех пор, пока растущая активация мозга снова не начнет провоцировать рост тревожности [13]. Общность тревожных и депрессивных механизмов часто объясняют участием ГАМК-бензодиазепиновой тормозной системы, деятельность которой затрагивает более 70% нейронов мозга, особенно ионотропных ГАМК_A- и метаботропных ГАМК_B-рецепторов. Оба типа рецепторов вовлечены в регуляцию интегративных процессов мозга, таких как сон, память, эмоции, тревожность, эпилепсия. В настоящее время известно, что гены, кодирующие субъединицы ГАМК_A-рецепторов, локализованы в виде пяти кластеров на разных хромосомах. Два гена, кодирующие ГАМК_B, B1- и B2-единицы, расположены на двух других хромосомах. По данным мутагенеза, гены, кодирующие 7 единиц ГАМК_A-рецепторов, связываются с выраженностью тревожности [3, 18]. Так полиморфизм ГАМК_A-ергических генов человека связывается с тревожными расстройствами [2, 21].

Природу анксиолитических эффектов целесообразно рассмотреть на примере феназепама — производного бензодиазепина (7-бром-5-(ортохромфенил)-2-3-дигидро-1H-1,4-бензодиазепин-2-ОН). Он, являясь бензодиазепином, действует как аллостерический модулятор ГАМК_A-рецепторов в мамиллярных телах заднего гипоталамуса лимбической системы головного мозга, которые участвуют в формировании тревожно-эмоциональной реактивности организма [22]. Там феназепам связывается с γ 2-или с α 1- (гипнотический эффект), α 2- (анксиолитический эффект), α 3-, α 5-субъединицами рецепторов. Учитывая то, что ГАМК_A-рецепторы широко представлены во всех структурах головного мозга, определить преимущественную область влияния препарата довольно сложно.

В настоящее время очевидно, что действие феназепама на ГАМК_A-рецепторы в вентролатеральном преоптическом ядре гипоталамуса запускает сон, облегчая при этом ингибиторную ГАМКергическую передачу в целом. Под его влиянием усиливается ГАМК-торможение нейронов голубого пятна и падает высвобождение норадреналина, особенно в области префронтальной коры. В это время на ЭЭГ регистрируются гигантские дельта-волны, генерирование которых частично подавляет развитие быстрого сна. При этом наблюдается активация ГАМКергических нейронов вентролатерального преоптического ядра гипоталамуса, судя по росту экспрессии сигнальных молекул *c-Fos*, и регистрируется торможение большинства корковых нейронов, мембраны которых гиперполяризованы и подвержены обширным синхронным колебаниям клеточных потенциалов в ритме дельта-волн. Следует отметить, что мутации в α 1-субъединице ГАМК_A-рецепторов ослабляют гипногенный эффект бензодиазепинов, а мутации в α 2-субъединице блокируют их анксиолитическое влияние [21, 23].

Прием феназепама, как и других бензодиазепинов, в ряде случаев может приводить к развитию зависимости [24, 25] при длительном приеме в больших дозах (более 4 мг/сут). Во избежание этого были разработаны препараты, преимущественно влияющие на деятельность α 1-субъединицы ГАМК_A-рецепторов, так называемые Z-препараты. Селективность воздействия на рецепторы лишает эти препараты клинически выраженного противотревожного эффекта. Они отличаются между собой продолжительностью весьма короткого действия и не лишены нежелательных последствий. Природа таких последствий обусловлена значительной представленностью α 1-субъединиц ГАМК_A-рецепторов в обширных кортикальных областях и в глубоких образованиях головного мозга, которые отличаются: архитектурой связей, медиаторной природой межнейронных взаимодействий, что в цикле сон—бодрствование проявляется масштабной реорганизацией нейрональной активности. Это подтверждается тем, что полиморфизм гена B1-субъединицы ГАМК_B-рецепторов недавно был ассоциирован с паническими атаками, а локус 5g34 хромосомы 5, содержащий кластер генов субъединиц ГАМК_A, — с расстройствами настроения и простыми по структуре тревожными расстройствами. Кроме того, получены данные о связи уровня тревожности и тревожных расстройств с обменом глутаматдекарбоксилазы, ГАМК-трансаминазы и других соединений, активность которых обусловлена экспрессией гена *GAD65* [21].

Связь между тревожностью и развитием сна

Тормозное состояние в медленноволновом сне наступает за счет переднего гипоталамуса, а также

неспецифического таламуса и части черного вещества, образующих импульсы, которые приводят к гиперполяризации мембран большинства корковых нейронов и синхронным колебаниям постсинаптических потенциалов на обширных регионах коры больших полушарий. Основными медиаторами медленного сна являются ГАМК и серотонин, а также аденозин и простагландин D₂ в древней тормозной системе оболочек мозга и хорального сплетения [17, 18]. Медленный сон издавна связывали с репаративными функциями, накоплением макроэнергетических связей. Начало и углубление медленного сна контролируется нейронами вентролатеральной и срединной преоптической области переднего гипоталамуса. Важную роль в поддержании медленного сна играет также парафасцикулярная зона рострального отдела продолговатого мозга, которая угнетает деятельность активирующих глутаматергических нейронов покрывки моста. А формирование самой продолжительной стадии медленного сна — стадии сонных веретен — выполняют ретикулярное ядро, срединный центр и другие образования неспецифического таламуса [26].

Развитие быстрого сна отличается от медленно формируемого активированного состояния с подавлением моторной активности, чему способствуют образования ретикулярной формации продолговатого мозга и варолиево моста, где трансммитерами являются ацетилхолин, глутамат и аспаргиловая кислота [27]. Во время быстрого сна наблюдается сновидческая активность, которую связывают с «эмоциональной разрядкой» мотиваций, не реализованных в бодрствовании, а также с поддержанием поисковой активности. Депривация быстрого сна у экспериментальных животных, которые размещались на маленьком островке и при снижении мышечного тонуса падали в воду, приводила к увеличению проявлений тревожности, повышению возбудимости, агрессивности, двигательного беспокойства и в целом меняла характер ориентировочного реагирования [2]. Предполагают, что причиной этого является тесная взаимосвязь дорсальных и медианных ядер шва посредством серотонинергических волокон с миндалиной. Также считают, что повышение содержания серотонина в миндалине способствует появлению быстрого сна, а его снижение влияет на глубину сна и переходы к бодрствованию при тесном участии других образований переднего мозга. Причем выключение гена, контролирующего развитие рецепторов серотонина, характеризуется пониженной активностью и боязнью открытого пространства, что характерно для высокого уровня тревожности [21]. Угнетение рецепторов серотонина в моделях на животных приводило к аномалиям в соматосенсорной коре, нарушениям медленно-волнового сна, гипоактивности, высокой тревожности, тахикардии, гипертензии и извращению

чувствительности к психотропным препаратам. Управление запуском быстрого сна происходит в ГАМКергическом центре вентральной области продолговатого мозга. Здесь инициируется «торможение торможения» для активации нейронов гиппокампа, миндалины, отдельных зон коры мозга при сохранении минимального тонуса мускулатуры, что исключает движение [17].

Ранее было установлено, что у обследуемых, которых по современным оценкам [10, 13] можно классифицировать как индивидов с высоким уровнем тревожности, фаза быстрого сна длилась дольше, да и потребность во сне у них была выше [27—29]. При этом они были более чувствительны к насущным проблемам, им было свойственно принимать все близко к сердцу и реагировать на рост трудностей или появление заболеваний увеличением продолжительности быстрого сна [20, 30]. Чаще всего самопроизвольное сокращение времени сна приходилось на периоды относительного благополучия индивида, когда он с интересом работал, получал удовлетворение от прожитого и когда проявления его ситуативной тревожности были невысокими. Если же количество неразрешимых проблем в бодрствовании возрастало, снижалось настроение, росли проявления тревожности, то увеличивалась общая потребность организма во сне, особенно в фазе быстрого сна.

В настоящее время показано, что индивиды с высоким уровнем личностной тревожности имеют характерные особенности в ЭЭГ бодрствования. В отличие от обследуемых с низким уровнем тревожности им свойственны: меньший фронтоокипитальный градиент амплитуды, в спектре их ЭЭГ часто фиксируются высокочастотные компоненты и спонтанные активации [27, 31]. Меньшая амплитуда отличает у них средне- и длиннотентные компоненты вызванных потенциалов на слуховые и зрительные стимулы, габитуация которых при увеличении количества раздражителей существенно снижена за счет, вероятно, угнетения синхронизирующих влияний со стороны таламокортикальной неспецифической системы. Однако наиболее существенные отличия наблюдают во время сна у обследуемых с высоким уровнем тревожности: сужение глубины сна, увеличение неглубокого сна за счет редукции глубокого медленного сна. Кроме того, сну таких больных свойственна большая сегментация стадий сна со значительным количеством микроактиваций нервной системы, а также с множеством эпизодов ЭЭГ-бодрствования среди сна [29]. Оценки спектральной плотности ЭЭГ у них более плоские в спокойном бодрствовании, а также во время ночного сна по сравнению с обследуемыми, которым свойствен или был навязан фармакологически низкий уровень тревожности. Эти факты подтверждают, что нейрофизиологические механизмы

тревожности тесно связаны с активационными механизмами мозга [31, 32].

В связи с этим интересно проследить динамику нормализации сна под влиянием такого гипнотика, как феназепам в дозе 2 мг в сутки, у пациентов с разными формами тревожных расстройств. Так, общими для всех пациентов были отчетливые анксиолитические и гипногенные эффекты, которые проявлялись в редукции проявлений тревоги и улучшении ночного сна на 3–7-й день терапии. Однако у больных с простыми по структуре формами тревожных расстройств, которые характеризовались чувственными, образными эмоциональными фобиями, непосредственно связанными с тревогой, нарушения засыпания снижались на 87% на 14-й день терапии. Нарушения ночного сна снижались практически до нуля уже на 3-й день. Несколько менее выражено уменьшались нарушения пробуждения — на 30% к 14-му дню терапии. Действие препарата, как правило, не сопровождалось утренней сонливостью и вялостью [33].

У пациентов с тревожными расстройствами, объединяющими сенесто-ипохондрические и идео-обсессивные расстройства типа навязчивой ипохондрии, действие феназепама в дозе 2 мг в сутки проявлялось в уменьшении выраженности тревоги, раздражительности и аффективной неустойчивости, а также чувственно окрашенных фобий. Что же касается сомнологических нарушений, то динамика эффектов препарата была несколько иной. Так, в частности, нарушения засыпания и ночного сна у таких больных уменьшались на 67% на 14-й день приема препарата.

Иные закономерности в динамике сомнологических показателей были выявлены у пациентов со сложной структурой тревожных расстройств. Особенности влияния феназепама у этих больных в дозе 2 мг в сутки проявлялись в выраженной редукции тревоги и в снижении сомнологических нарушений. В частности, происходило уменьшение нарушения засыпания на 85% при курсовом приеме препарата 14 дней. Нарушения ночного сна у этих больных падали до нуля уже на 7-й день проведения курсовой терапии. А нарушения пробуждения снижались на 72% к 14-му дню терапии [33].

Таким образом, эффективность курсовой терапии феназепамом зависела от структурной композиции тревожных расстройств. В наиболее полной мере клинично-фармакологические эффекты препарата реализовались у пациентов с простыми по структуре тревожно-астеническими, тревожными и тревожно-фобическими расстройствами в тех случаях, когда фобии демонстрировали тесную коморбидность с тревогой, а также отличались образностью и эмоциональной насыщенностью [33].

Сходные результаты были получены при изучении сна животных, дифференцированных на группы особей с высоким и низким уровнем базовой тревожности. Оказалось, что у особей с высокой тревожностью тоже наблюдается уменьшение времени стадий глубокого сна за счет роста неглубокого медленного сна на фоне значительного увеличения сегментаций. Пороги на акустические раздражители у этих животных были ниже в спокойном бодрствовании, а также в медленном сне. А габитуация вызванных потенциалов была меньше у особей с высокой тревожностью, чем у особей с низким уровнем тревожности, что имело сходство с закономерностями габитуации вызванных ответов у обследованных добровольцев без нарушений здоровья, дифференцированных на индивидов с высокой и низкой личностной тревожностью [2, 10].

Заключение

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнения связь уровня тревожности в бодрствовании с развитием сна. Судя по всему, такая связь обусловлена взаимодействием образований кортико-стриопаллидарной и лимбической систем мозга, где особая роль отводится ГАМК-ергическим тормозным влияниям. Вне всякого сомнения, высокий уровень тревожности во многом определяет характер тревожного реагирования и индивидуальные особенности мотивационно-эмоционального поведения. На примере приема типичного анксиолитика (феназепам) показано снижение тревоги и нормализация сна, выраженные лучше у пациентов с простой структурой тревожных расстройств. Важный вклад в эти процессы, судя по экспериментам на животных, вносят медиобазальные участки коры головного мозга, передняя область гипоталамуса и древняя аденозиновая система, которые наряду с другими образованиями переднего мозга участвуют в обеспечении бодрствования и поддержании сна. Главная роль отводится задней области гипоталамуса и ядрам миндаины, которые определяют уровень тревожности в бодрствовании и вносят свой вклад в развитие быстрого сна. Несмотря на очевидность связи механизмов тревожности и тревожных расстройств с деятельностью активационных образований головного мозга, эти процессы требуют дальнейшего исследования.

Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании ПАО «Валента Фарм».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Golbin A, Kravtsov H, Keith L. *Sleep psychiatry*. London—New York: Taylor & Francis; 2004. Golbin A, Kravtsov H, Keith L. *Sleep psychiatry*. London—New York: Taylor & Francis; 2004.
- Вербичкий Е.В. *Сон и тревожность*. Ростов-на-Дону: Изд. Южного научного центра РАН; 2008. [Verbitskii EV. *Son i trevozhnost'*. Rostov-na-Donu: Izd. Yuzhnogo nauchnogo tsentra RAN; 2008. (In Russ.)].
- Александровский Ю.А. *Пограничные психические расстройства*. М.: Медицина; 1993. [Aleksandrovskii YuA. *Pogranichnye psikhicheskie rasstroistva*. M.: Meditsina; 1993. (In Russ.)].
- Eysenck MW. Anxiety and attention. *Anx Res*. 1988;1:9-15.
- Симонов П.В. *Лекции о работе головного мозга*. Потребностно-информационная теория высшей нервной деятельности. М.: Изд. Инс. психол. РАН; 1998. [Simonov PV. *Lektsii o rabote golovnogo mozga*. Potrebnostno-informatsionnaya teoriya vysshei nervnoi deyatelnosti. M.: Izd. Ins. psikhol. RAN; 1998. (In Russ.)].
- Бузунов Р.В. *Бессонница в практике терапевта*. Учебное пособие для врачей; 2009. <http://www.sleepnet.ru/vracham/library/bessonnitsa-v-praktike-terapevta/> [Buzunov RV. *Bessonnitsa v praktike terapevta*. Uchebnoe posobie dlya vrachei; 2009. <http://www.sleepnet.ru/vracham/library/bessonnitsa-v-praktike-terapevta/>]
- Калуев А.В. *Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных*. Киев: Изд. КГУ; 1998. [Kaluev AV. *Stress, trevozhnost' i povedenie: aktual'nye problemy modelirovaniya trevozhnogo povedeniya u zhivotnykh*. Kiev: Izd. KGU; 1998. (In Russ.)].
- Калуев А.В. *Груминг и стресс*. М.: Изд. АВИКС; 2002. [Kaluev AV. *Gruning i stress*. M.: Izd. AVIKS; 2002. (In Russ.)].
- Дерягина М.А., Бутовская М.Л. *Этология приматов*. М.: Изд. МГУ; 1992. [Deryagina MA, Butovskaya ML. *Etologiya primatov*. M.: Izd. MGU; 1992. (In Russ.)].
- Ханин Ю.Л. *Краткое руководство к применению шкал реактивной тревоги и личностной тревожности*. Л.: Изд. ЛНИИТЕК; 1976. [Khanin YuL. *Kratkoe rukovodstvo k primeneniyu shkal reaktivnoi trevogi i lichnostnoi trevozhnosti*. L.: Izd. LNIITEK; 1976. (In Russ.)].
- Spilberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI manual for the state-trait anxiety inventory*. New-York: Consulting Psychology Press Palo Alto; 1970.
- Хекхаузен Х. *Мотивация и деятельность*. В 2 т. Пер. с нем. под ред. Величковского Б.М. Т2. М.: Мир; 1986. [Khekkhauzen Kh. *Motivatsiya i deyatelnost'*. V 2-kh t. Per. s nem. pod red. Velichkovskogo BM. 2. M.: Mir; 1986. (In Russ.)].
- Вербичкий Е.В. *Психофизиология тревожности*. Ростов-на-Дону: Изд. Ростовского госуниверситета; 2003. [Verbitskii EV. *Psikhofiziologiya trevozhnosti*. Rostov-na-Donu: Izd. Rostovskogo gosuniversiteta; 2003. (In Russ.)].
- Kaluff A, LaPorte J. *Experimental Animal Models in Neurobehavioral Research*. Hardcover. New York: NOVA Science; 2009.
- Hartmann EL. *The functions sleep*. New Haven and London: Yale University Press; 1973.
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии*. М.: Изд. БИНОМ; 2011. [Koval'zon VM. *Osnovy somnologii*. M.: Izd. BINOM; 2011. (In Russ.)].
- Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование—сон. *Неврологический журнал*. 2016;6:316-322. [Koval'zon VM, Dolgikh VV. *Regulyatsiya tsikla boдрstvovanie—son*. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2016;6:316-322]. <https://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6>
- Kovalzon VM. Ascending reticular activating system of the brain. *Translational Neuroscience and Clinics*. 2016;2(4):275-285. <https://doi.org/10.18679/CN11-6030/R.2016.034>
- Купалов П.С. *Механизмы замыкания временной связи в норме и патологии*. М.: Медицина; 1978. [Kupalov PS. *Mekhanizmy замыkaniya vremenoj svyazi v norme i patologii*. M.: Meditsina; 1978. (In Russ.)].
- Borbely A, Hayaishi O, Sejnowski T, Altman J. *The regulation of sleep*. Human Frontier Science Programm: Strasbourg; 2000.
- Петров А.М., Гиниатуллин А.Р. *Нейробиология сна: современный взгляд*. Учебное пособие. Казань: КГМУ; 2012. [Petrov AM, Giniatul'lin AR. *Neirobiologiya sna: sovremenniy vzglyad: Uchebnoe posobie*. Kazan': KGMU; 2012. (In Russ.)].
- Benzodiazepines: Good Practice Guidelines for Clinicians. All Ireland Public Health Repository. Department of Health (Ireland); 2002. (Last Updated: 2016-12-21). 28P. <https://doi.org/10.14655/771574-773355>
- Кузнецов С.Л., Афанасьев М.А. Значение гена раннего реагирования c-fos и продуктов его экспрессии в нейронах при различных воздействиях. *Биомедицина*. 2013;1(1):109-116. [Kuznetsov SL, Afanas'ev MA. *Znachenie gena rannego reagirovaniya c-fos i produktov ego ekspressii v neuronakh pri razlichnykh vozdeystviyakh*. *Biomeditsina*. 2013;1(1):109-116. (In Russ.)].
- Левин Я.И., Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна*. Избранные лекции. М.: Медфорум; 2013. [Levin YaI, Poluektov MG. *Somnology and Sleep Medicine*. Selected Lectures. Somnology i meditsina sna. Izbrannye lektsii. M.: Medforum; 2013. (In Russ.)].
- Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. М.: Медфорум; 2016. [Poluektov MG. *Somnology and Sleep Medicine*. National Manual in Memory of A.M. Vein and Y.I. Levin. Somnology i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veina i Ya.I. Levina. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
- Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 6th ed. Philadelphia, PA, U.S.A: Elsevier; 2016.
- Сысоева Ю.Ю., Вербичкий Е.В. *Индивидуальные циклические изменения дельта-активности мозга в медленном сне человека*. Доклады Академии наук. 2012;444(1):1-5. [Sysoeva YuYu, Verbitskii EV. *Individual'nye tsiklicheskie izmeneniya del'ta-aktivnosti mozga v medlennom sne cheloveka*. *Doklady akademii nauk*. 2012;444(1):1-5. (In Russ.)].
- Sysoeva Yu, Verbitsky E. The Combination of High Trait Anxiety and Female Sex is Vulnerability Factor for Sleep Disturbances. Trait and State Anxiety: Assessment, Predictor and Outcomes. Nova Publishers, New York, Library of Congress Control Number 2016933393. ISBN: 978-1-63484-860-2 (eBook) 2016. https://www.novapublishers.com/catalog/product_info.php?products_id=57755&osCsid=b3c3d95bcc67795f9e57f2e60186feb4
- Сысоева Ю.Ю., Вербичкий Е.В. *Характер активаций мозга во время ночного сна связан с личностной тревожностью индивидуума*. Доклады Академии наук. 2015;461(2):1-3. [Sysoeva YuYu, Verbitskii EV. *Kharakter aktivatsii mozga vo vremya nochnogo sna svyazan s lichnostnoi trevozhnost'yu individuum*. *Doklady akademii nauk*. 2015;461(2):1-3. (In Russ.)].
- Arapova YuYu, Shikhliarova AI, Verbitsky EV, Rostorguev EdE., Kuznetsova NS, Protasova TP. Electroencephalographic activity of wakefulness and sleep associated with primary brain tumors in human: a pilot study. *J. Sleep Medicine and Disorders*. 2016;;3(7):1068-1075.
- Вербичкий Е.В. Тревожность и сон. *Журнал высшей нервной деятельности*. 2013;63(1):6-12. [Verbitskii EV. *Trevozhnost' i son*. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatelnosti*. 2013;63(1):6-12. (In Russ.)].
- Ковальзон В.М. *Нейрофизиология и нейрохимия сна. Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016: 11-55. [Koval'zon VM. *Neirofiziologiya i neurokhimiya sna. Somnology i meditsina sna*. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M. Veina i Ya.I. Levina. Pod red. Poluektova M.G. M.: Medforum; 2016: 11-55. (In Russ.)].
- Середин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. *Феназепам: 25 лет в медицинской практике*. М.: Наука; 2007. [Seredin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zherdev VP. *Fenazepam: 25 let v meditsinskoj praktike*. M.: Nauka; 2007. (In Russ.)].
- http://www.bingapis.com/images/search?view=detailV2&ccid=lytYh%2bVkJ&id=0CC293A940DBEA33B00C646B7C33BE65DE81A177&thid=OIP.lytYh-VkDKCpjhGkh-Oz_AEsDm&q=3D+Brain+Limbic+System&simid=608020444133591721&selectedIndex=103&ajaxhist=0

Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна

М.А. КУКУШКИН^{1,2*}, М.Г. ПОЛУЭКТОВ²

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» РАН, Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

Хроническая боль представляет собой уникальное патофизиологическое состояние, характеризующееся формированием устойчивых нейромедиаторных, морфологических и поведенческих паттернов. Сон оказывает облегчающее влияние на многие болевые синдромы за счет затруднения проведения сигналов по ноцицептивным путям, выделения специфических нейромедиаторов и отсутствия осознанного восприятия в этот период. Ограничение времени сна и нарушение его структуры сопровождается усилением боли, в то время как улучшение сна в некоторых случаях позволяет добиться ее уменьшения.

Ключевые слова: сон, хроническая боль, инсомния.

Contemporary approaches to the relationships between chronic pain and sleep

M.L. KUKUSHKIN, M.G. POLUEKTOV

¹Research Institute of General Pathology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Chronic pain represents the unique pathophysiological condition characterized by the sustainable chemical, morphological and behavioral patterns. Sleep facilitates many chronic pain syndromes by the blockade of nociceptive ways, release of specific neuromediators and the absence of conscious perception in this time. The restriction of sleep duration or disruption of its structure results in intensification of pain while the improvement of sleep leads to the alleviation of pain in some cases.

Keywords: sleep, chronic pain, insomnia.

Патофизиология хронической боли

Согласно определению, принятому Международной ассоциацией по изучению боли, к хронической боли относят боль длительностью более 3 мес или продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [1]. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождаются исчезновением болевого синдрома, а также не обязательно прослеживается прямая связь боли со структурными повреждениями, либо эта связь имеет неопределенный характер.

В настоящее время распространено мнение о том, что хроническая боль — это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, которая требует специального комплексного этиопатогенетического лечения [2].

Что лежит в основе хронизации боли, и почему хроническая боль нередко устойчива к действию классических анальгетиков?

Причиной хронической боли является сложный патофизиологический сценарий болезни. Такие факторы, как стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация, производственные, семейные или социальные проблемы, нарушение сна, оказывают существенное влияние на переживание боли человеком. Персональная позиция и убеждения больного, его привычки, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии [3].

Структура хронической боли, как правило, гетерогенна и представлена сочетанием комплекса симптомов, отражающих наличие ноцицептивной и неврогенной составляющих боли [4]. Часто боль возникает при поражении тканей как следствие активации соответствующих ноцицепторов. Таковую боль принято называть ноцицептивной. Примерами но-

цицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. В клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения тканей, вторичная гипералгезия может распространяться на рядом находящиеся неповрежденные зоны. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов — повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [5]. Эта периферическая сенситизация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и аллогенным эффектом (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины, глутамат, фактор роста нерва и др.), которые выделяются из поврежденной ткани, тучных клеток, поступают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А и др.), выделяясь при активации ноцицептивных С-волокон, приводят к развитию нейrogenного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки [6]. Выделившиеся химические соединения посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации — повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и других структурах центральной нервной системы (ЦНС). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [7]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и факторов роста [5]. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии, ее распространению на здоровые ткани. Кроме того, повышение возбудимости ноцицептивных нейронов развивается и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, которые участвуют в обработке и передаче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий.

Одновременно с активацией ноцицептивной системы активируются модулирующие боль процессы, которые нисходят из ствола мозга — околосредового серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга, и могут дополнительно повышать активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга или активно их тормозить. В них принимают участие такие нейротрансмиттеры, как γ -аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин, глицин, опиоиды и др., которые воздействуют на пресинаптическую терминаль периферических ноцицептивных афферентов или на постсинаптическую мембрану ноцицептивных нейронов заднего рога. Модулирующая боль антиноцицептивная система находится в тесной связи с указанными выше отделами коры головного мозга, реализующими восприятие не только сенсорного компонента боли, но и других ее компонентов — эмоционально-аффективного, когнитивного, нейроэндокринного, двигательного. Этим и объясняется, в частности, важнейшая роль психологических факторов в формировании оптимального или дезадаптивного ответа ЦНС, способствующего прекращению боли по мере восстановления поврежденной ткани или ее продолжению независимо от периферических ноцигенных факторов.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависит от характера и продолжительности повреждения тканей. При заживлении ткани в норме также должен исчезать феномен периферической и центральной сенситизации. Однако в условиях измененной реактивности организма периферическая и центральная сенситизация может сохраняться и после заживления тканей, формируя таким образом хронический болевой синдром. Это может быть связано и с неэффективностью нисходящего тормозного контроля со стороны антиноцицептивной системы мозга. Существенные межиндивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами. В качестве кандидатов, участвующих в механизмах хронизации боли, с высокой степенью вероятности рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (TNF) [7]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответственных за синтез индуцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [8]. Доказана связь между хронической болью и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепторов (норадренергические, серотониновые, дофаминовые, опиоидные), для ферментов, метаболизирующих нейромедиаторы (гидроксилаза тирозина) [9]. Схожие данные существуют в отношении полиморфизма генов, детерми-

нирующих структуру и функциональную активность Ca^{2+} -, Na^+ - и K^+ -ионных каналов [10]. Иными словами, существует генетическая предрасположенность, которая при стечении определенных условий может способствовать развитию хронической боли.

Другой причиной возникновения боли может служить повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такую боль считают невропатической.

Патофизиологической основой невропатической боли являются нарушения генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации импульсов, возникает избыточная механическая чувствительность. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их контактов с симпатическими волокнами. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу и центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадаптивные нейропластические процессы, приводящие к формированию межнейронных контактов тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается эффективность синаптической передачи. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности, в том числе и болевой, в зонах поражения с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии.

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структур соматосенсорного анализатора. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно

наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению нейропластических процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности.

Нейропластические изменения могут затрагивать изменения эффективности синаптической передачи, структуры и функции несинаптических участков мембраны нейронов, сопровождающиеся стойким перепрограммированием экспрессии генов нейронов, которые приводят к реорганизации взаимодействия между различными отделами мозга. Например, в условиях сенсорной деафферентации изменение рецептивных полей корковых нейронов происходит в первые 15 мин. В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о том, что функциональная реорганизация нейронов наблюдается не только в структурах коры больших полушарий, но и в стволе мозга, и таламусе [11]. Другим примером функциональной и структурной реорганизации мозга является кросс-модальная пластичность, наиболее ярко проявляющаяся в нейронах вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры больших полушарий [12]. Кросс-модальная нейропластичность может стать причиной запуска болевых ощущений не только через специализированную ноцицептивную систему, но и через другие сенсорные входы, преобразуя сетевую структуру нейронов и их перцептивную способность. В этих случаях также доказана дисфункция модулирующей боль антиноцицептивной системы. Характер нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. Результаты современных исследований связи между полиморфизмом генов и особенностями изменения болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. На генетическую детерминированность развития невропатической боли также указывают данные, отражающие различную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий Август и Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [13]. Кроме того, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, свидетельствует о первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма. Так, у пациентов с невропатической болью склонность к дисфункциональным болевым синдромам (мигрень, фибромиалгия) и тревожно-депрессивным расстройствам значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли.

Третья группа болевых синдромов представлена дисфункциональными (психогенными) болевыми синдромами, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур нервной системы. Дисфункциональные боли чаще бывают распространенными

и ощущаются в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или могут быть временно локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки, мигрень). Часто появление дисфункциональных болей связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы. Патогенез дисфункциональных болевых синдромов не ясен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно: по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами и/или посредством рефлекторного напряжения мышц; вследствие кросс-модальной нейропластичности. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук), эмоции, сокращения мышц могут ретроградно активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления.

У больных с дисфункциональными болевыми синдромами, как правило, диагностируется повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли и других жизненных проблем, выявляется схожий генетический полиморфизм и измененная реактивность ЦНС на функциональные пробы [14]. В связи с этим любые стрессорные раздражители могут привести к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы [15].

Таким образом, вышеизложенные факты дают основание предполагать, что важнейшая роль в развитии и поддержании хронической боли отводится первичному исходному конституциональному и/или вторичному нарушению взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что можно обозначить как «дисфункциональный» механизм хронической боли. Он может быть обусловлен неоптимальными нейропластическими изменениями в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности на различных уровнях — от периферического нейрона до центральных структур, которые обеспечивают восприятие боли и формирование болевого поведения. В отличие от острой боли, интенсивность и длительность которой главным образом вызвана действием периферических алгогенных факторов (ноцицептивные или невропатические), хроническая боль может протекать и вне вызывающих боль повреждений соматических или невралгических тканей. Ее патофизиологическая структура может включать участие в различных комбина-

циях ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов при обязательном наличии дисфункционального компонента, отражающего нарушение функционирования систем, которые осуществляют регуляцию болевой чувствительности. Поэтому для успешного лечения хронической боли необходимо оценивать возможный вклад каждого из этих компонентов в ее формирование.

Сон и болевая перцепция

Переход из состояния бодрствования в состояние сна сопровождается развитием своеобразной деафферентации, когда повышается порог реагирования на звуковые, тактильные и проприоцептивные стимулы. Первой попыткой оценки этого порога стало исследование, проведенное в 1863 г. Е. Kohlschütter [16], в котором применяли акустические стимулы разной интенсивности во время сна и отмечали возможность пробуждения испытуемого после их воздействия. В дальнейшем было показано, что такая модуляция осуществляется на уровне таламуса, который является релейной станцией всех видов чувствительности. Переход к состоянию медленного (медленноволнового) сна сопровождается изменением паттерна активности таламических клеток с формированием характерных пачек импульсов в частотном диапазоне 7—14 Гц (веретена сна), генерируемых в результате деятельности сложной нейронной сети, главными участниками которой являются ингибиторные (ГАМКергические) клетки ретикулярных ядер таламуса, таламокортикальные и пирамидальные нейроны [17]. При этом таламокортикальные нейроны, обеспечивающие передачу сенсорной информации к соответствующим соматотопическим зонам, демонстрируют урежение частоты импульсации с переходом в пачечный режим, что, по-видимому, позволяет ограничить объем пропускаемой информации и обеспечить увеличение порога пробуждения на афферентные стимулы.

Предполагают, что модификация афферентной информации осуществляется также на стволовом и спинальном уровнях: чувствительных тригеминальных ядер, ядра одиночного пути и задних рогов спинного мозга. Это подтверждается данными оценки компонентов ноцицептивного флексорного рефлекса (НФР) при переходе от бодрствования к состоянию сна. Кроме того, спинальный или тактильный (RII) компонент при засыпании полностью подавляется, а ноцицептивный (RIII) — демонстрирует увеличение латентного ответа, что отражает процессы «отфильтровывания» сигнала на супраспинальном уровне для препятствия нежелательному пробуждению [18]. В дельта-сне возрастание латентности компонента ноцицептивного рефлекса RIII составляет 167% по сравнению с таковой при бодрствовании, а при переходе к стадии бы-

строого сна (сон с быстрыми движениями глаз) — даже 207% [19]. Интересным, но пока необъяснимым феноменом является увеличение амплитуды и продолжительности RIII при быстром сне, в то время как моносинаптические рефлексы в это время подавляются. Так, классический подбородочный H-рефлекс угасает после засыпания и по мере углубления стадий сна, исчезая в фазе быстрого сна. Поскольку дуга этого рефлекса обеспечивается тригеминальной системой как по чувствительным, так и двигательным волокнам, то считается, что нисходящие тормозные воздействия со стороны ГАМК и глицинергических структур ответственны за это подавление [18].

Субъективное ощущение боли во время сна теснить невозможно, так как для этого требуется будить испытуемого. Результаты исследований, проводившихся на здоровых добровольцах с использованием депривации сна, продемонстрировали, что сокращение времени сна сопровождается понижением болевых порогов. Так, например, S. Ødegård и соавт. [20] показали увеличение амплитуды N2P9-компонента вызванных потенциалов при сокращении времени сна до 4 ч. При этом основная роль в уменьшении порогов боли принадлежит не нейрональным механизмам (например, подавление активности ретикулярной системы ствола мозга), а гуморальным — выявили увеличение активности ИЛ-6 и С-реактивного белка у здоровых добровольцев на фоне ограничения времени сна, коррелирующее с показателями субъективных шкал дискомфорта. Интересным является обнаруженное T. Roehrs и соавт. [21] влияние ограничения времени именно быстрого сна на показатели гипералгезии при депривации сна (по результатам теста одергивания пальца). С другой стороны, увеличение времени сна сопровождалось снижением чувствительности к боли, которую оценивали с помощью того же теста [22].

Хроническая боль и нарушение сна

Расстройство сна и боль часто выступают в качестве сочетанной патологии и приводят к серьезным негативным влияниям на здоровье и качество жизни. Доказано, что инсомния значительно сильнее увеличивает риск развития хронической боли, чем болевой синдром провоцирует нарушение сна [23].

Расстройства сна диагностируют у 67–88% больных с хроническими болевыми синдромами [24], и не менее 50% лиц с инсомнией страдают от хронической боли [25]. Во многих исследованиях отмечена положительная корреляция между интенсивностью боли и степенью нарушения сна [23]. Также показано сходство структуры нарушения сна у пациентов с хронической болью и у больных с первичной инсомнией [26].

Выявлена связь между нарушениями сна и первичными головными болями (гипническая мигрень [27] и кластерная головная боль [28]). Хотя точный механизм этой ассоциации неизвестен, в литературе представлены исследования, в которых отмечены схожие изменения в функционировании стволовых и гипоталамических структур мозга, нейронные сети которых участвуют в регуляции не только боли, но и цикла сон—бодрствование [29]. Наряду с общими нейронными сетями также прослеживается общность и нейрохимических механизмов, опосредующих регуляцию функций боль—обезболивание и сон—бодрствование.

Установлено, что мелатонин оказывает антиоксидантное, гипотензивное, анксиолитическое и антистрессорное действие [30]. Анксиолитическое действие мелатонина сегодня рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптивного, стресс-протективного потенциала [31]. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о наличии у мелатонина иммуномодулирующей активности и анальгетических свойств, которые во многом зависят от дозы и времени введения гормона [32]. В исследовании на крысах с моделью каррагинан-индуцированной боли [33] инъекции мелатонина вызывали значимую анальгезию. Мелатонин также оказался эффективным при его интратекальном или пероральном введении у животных с моделью невропатической боли [34]. Предполагается, что антиноцицептивное действие этого гормона опосредуется не только на уровне дорсальных рогов спинного мозга, но и на супраспинальном уровне посредством активации MT_1 - и MT_2 -рецепторов [35]. Механизм действия мелатонина представляется комплексным и может реализовываться за счет модуляции активности опиоидных, бензодиазепиновых, серотонинергических и дофаминергических рецепторов. Интересно, что мелатонин, ингибируя NMDA-рецепторы, способен предотвращать развитие центральной сенситизации, лежащей в основе хронизации болевых синдромов [32]. Высокая эффективность мелатонина была также продемонстрирована в клинических исследованиях у больных с синдромом раздраженной кишки и мигренью [36]. У больных с фибромиалгией, страдающих от распространенной скелетно-мышечной боли, которая сопровождалась нарушением сна и тревожно-депрессивной симптоматикой, прием мелатонина способствовал снижению интенсивности боли, усталости, улучшению сна и качества жизни [37].

В последнее время большое внимание в механизмах регуляции боли и сна уделяется орексин-, гипокретин-продуцирующим нейронам, локализованным в латеральной гипоталамической области, аксоны которых проецируются в различные отделы головного и спинного мозга. Показано, что орек-

синсодержащие нейроны участвуют в регуляции нескольких физиологических функций: сон—бодрствование, аппетит, эмоции, боль [38, 39].

При воздействиях, связанных с пищевым поведением, сном и процессом восприятия боли, происходит увеличение экспрессии белка *c-Fos* в орексинсодержащих нейронах. Длительное лишение сна увеличивает количество белка на 32—36% [40]. В случае применения болевого раздражения около 90% орексин-А-позитивных нейронов гипоталамуса активируются и обнаруживают *c-Fos*-иммунореактивность [41].

Агонисты рецепторов орексина вызывают пробуждение и бодрствование, антагонисты — сон [38]. Прямое введение орексина в структуры ЦНС снижает ноцицептивные реакции у мышей на термические стимулы, уменьшает висцеральную боль и воспалительный ответ [42]. Многие орексинсодержащие нейроны в качестве комедиаторов вырабатывают также динорфин, нейротензин и глутамат, что позволяет предполагать важную роль орексина в механизмах регуляции болевой чувствительности.

Об участии орексинсодержащих нейронов в механизмах регуляции боли и обезболивания свидетельствуют результаты недавнего исследования с использованием методов оптогенетики, в котором у взрослых мышей селективная абляция орексинсодержащих нейронов в латеральном гипоталамусе приводила к повышению болевых реакций в ответ на различные механические, термические и химические раздражители. И наоборот, фармакогенетическая активация тех же нейронов сопровождалась обезболиванием [42]. Авторы обнаружили у свободно подвижных мышей устойчивую корреляцию между активностью орексинсодержащих нейронов и болевыми реакциями в ответ на механические и термические раздражители. Интересно, что в условиях общей анестезии активации орексинсодержащих нейронов не наблюдалось.

Коррекция нарушений сна и боль

В настоящее время методом выбора в лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) (уровень доказательности IA) [43]. Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) подразумевает использование специфических методик, направленных на изменение поведения, связанного со сном (поведенческая терапия), или представлений о своем сне (когнитивная терапия). Методы, направленные на соблюдение пациентами правил гигиены сна, также часто включаются в рекомендации по проведению когнитивно-поведенческой терапии. Основной идеей применения психологических методик для лечения инсомнии является устранение поддерживающих факторов. К ним относят: неадаптивное поведение и мысли, поддерживающие мозговую гиперактива-

цию; устранение неправильных представлений о невозможности достичь нормального сна или избыточного внимания к аспектам нарушенного сна; использование форм поведения, направленных на устранение намерения заставлять себя засыпать или ассоциации между собственным местом для сна и предвосхищения неудачи; формирование поведения, направленного на создание положительной ассоциации между постелью и сном; установление распорядка дня и правил укладывания в постель, способствующих наступлению сна; использование других техник, понижающих уровень внутреннего напряжения и тревоги перед сном. Наиболее часто используется комбинированная КПТ-И, представляющая собой компиляцию различных поведенческих и когнитивных методик и рекомендаций гигиены сна. Более $\frac{2}{3}$ клинических исследований, использующих поведенческие или психологические методики, основаны на таких мультимодальных подходах. Эффективность этих методов лечения наиболее высока и имеет высокий уровень доказательности, подтвержденный результатами многочисленных исследований и метаанализов.

Влияние КПТ-И на показатели боли у больных с хронической инсомнией оценивалось в ряде исследований, но их результаты оказались противоречивыми. Так, в исследовании S. Currie и соавт. [44] применение КПТ-И пациентам с хроническими мышечно-скелетными болями позволило добиться улучшения сна, оценивавшегося психометрическими шкалами (Питтсбургский индекс качества сна), но не повлияло на степень выраженности болевого синдрома. Также не было отмечено эффекта уменьшения боли на фоне улучшения сна при КПТ-И при фибромиалгии в 8-недельном исследовании J. Edinger и соавт. [45]. Результаты более позднего исследования M. Vitiello и соавт. [46], которые применяли КПТ-И для лечения больных остеоартритом с нарушениями сна, показали уменьшение выраженности болевого синдрома по шкале SF36 на фоне улучшения сна, оценивавшегося посредством дневника.

Обсуждается вопрос общности механизмов действия метода КПТ при инсомнии и хронических болевых синдромах, поскольку техники (например, сократический диалог или мышечная релаксация) используются и в том и другом случаях и направлены, по сути, на одни и те же мишени (в первом случае — на уменьшение уровня мышечного напряжения и стрессовых реакций, во втором — на определение дисфункциональных убеждений в отношении проблемы и устранение катастрофизации). Кроме того, предметом обсуждения является возможность применения гибридной методики КПТ у больных с наличием обоих состояний [47].

Улучшение сна при помощи фармакотерапии у больных с хронической инсомнией с болевыми синдромами представлялось перспективным в силу

большой простоты использования по сравнению с КПТ-И. Однако результаты оценки эффективности такого подхода оказались обескураживающими. Так, в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях оценивалась эффективность современных гипнотиков — агонистов ГАМК_A-рецепторного комплекса (так называемые Z-препараты: зопиклон и золпидем). В исследованиях М. Gronblad и соавт. [48] и Н. Moldofsky и соавт. [49] применение зопиклона и золпидема при инсомнии у больных фибромиалгией, несмотря на улучшение показателей сна, оценивавшегося при помощи опросников, не привело к уменьшению болевого синдрома. То же самое наблюдалось у больных ревматоидным артритом, получавших зопиклон в течение 2 нед, и у больных с нарушениями сна на фоне острой боли, развившейся после артроскопии коленного сустава, которые получали золпидем [50].

Клинически значимый эффект фармакотерапии расстройств сна на болевой синдром был получен лишь при применении бензодиазепинового гипнотика триазолама в давнем исследовании J. Walsh [51]. В этом исследовании больные ревматоидным артритом с жалобами на нарушение сна в форме инсомнии получали триазолам в дозе 0,25 мг или плацебо в течение 7 сут. Улучшение сна на фоне лечения было подтверждено данными опросника и полисомнографического исследования. Показатели выраженности болевого синдрома по шкале AIMS на фоне улучшения сна также продемонстрировали достоверную динамику при применении препарата по сравнению с плацебо.

Из неснотворных средств эффективность влияния коррекции нарушений сна на выраженность болевого синдрома продемонстрировал препарат тразодон. Тразодон представляет собой антагонист 5HT_{2A}-, 5HT_{2B}-, 5HT_{2C}-серотониновых рецепторов и частичный агонист 5HT_{1A}-рецепторов со свойствами ингибитора обратного захвата серотонина. Гипнотические свойства этого лекарственного средства связывают с его воздействием на H₁-гистаминовые, 5HT_{2A}-серотониновые и α₁-адренорецепторы. В от-

личие от других серотонинергических антидепрессантов тразодон не оказывает негативного влияния на половую функцию и массу тела. В открытом 12-недельном исследовании Р. Morillas-Arques и соавт. тразодон в дозе 50—300 мг/сут оказался эффективным в отношении уменьшения проявлений боли и нарушений сна (оценивались по Питтсбургскому опроснику) у 44 больных фибромиалгией [52]. В плацебо-контролируемом исследовании В. Saletu и соавт. [53] показали, что применение тразодона (100 мг на ночь) у больных соматоформным болевым расстройством с инсомнией сопровождается увеличением количества дельта-сна, уменьшением числа пробуждений и переходов к более поверхностным стадиям сна. В отечественном мультицентровом исследовании М.Г. Полуэктова и соавт. [54] на фоне лечения тразодоном у больных депрессией с нарушением сна в течение 42 дней наряду с субъективным улучшением отмечали уменьшение времени засыпания, числа пробуждений и времени бодрствования наряду с увеличением общего времени сна и количества дельта-сна.

Заключение

Таким образом, современные представления о механизмах развития и персистенции болевого синдрома требуют рассматривать его в континууме обоих функциональных состояний — бодрствования и сна. Накапливаются данные, свидетельствующие, что изменение нейрональной и гуморальной активности при переходе в состояние сна модифицирует болевую перцепцию. Изучение механизмов этого явления в дальнейшем позволит обнаружить новые возможности управления болевыми синдромами. Высказано мнение, что сон является, алгопротективным состоянием, а обеспечение его достаточного качества оказывает положительное влияние на хроническую боль.

Публикация поддержана компанией ООО «Си Эс Си ЛТД» (Россия).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. *Боль*. Практическое руководство для врачей. Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л. М.: Издательство РАМН; 2011. [*Bol*]. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Pod red. Yakhno NN, Kukushkina ML. M.: Izdatel'stvo RAMN; 2011. (In Russ.).
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестник РАМН*. 2012;9:54-58. [Yakhno NN, Kukushkin ML. Khronicheskaya bol': medico-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskije aspekty. *Vestnik RAMN*. 2012;9:54-58. (In Russ.).]
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2006;10:287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
5. McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
6. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:535-547. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.02.011>
7. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина; 2004. [Kukushkin ML, Khitrov NK. *Obshchaya patologiya boli*. M.: Meditsina; 2004. (In Russ.).]

8. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8:411-417. <https://doi.org/10.1007/s11926-006-0034-2>
9. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS. Maixner Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics.* 2005;14(1):135-143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
10. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:97-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-061008-103222>
11. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:515-523. <https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834a1079>
12. Jetzer AK, Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neuroscience.* 2009;164:1867-1875. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.064>
13. Пшенникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н., Шимкович М.В., Мальшев И.Ю., Кукушкин М.Л. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. *Боль.* 2008;2:13-16. [Pshennikova MG, Smirnova VS, Grafova VN, Shimkovich MV, Malyshev IU, Kukushkin ML. Ustoichivost' k razvitiu neuropaticheskogo boleвого sindroma u kryс linii avgust i populyacii vistar, obladayushchih raznoy vrozhdennoy ustoichivost'yu k stressovomu vozdeystviyu. *Bol'.* 2008;2:13-16].
14. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomic.* 2007;8:67-74. <https://doi.org/10.2217/14622416.8.1.67>
15. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седативного нерва. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1993;115(5):471-473. [Osipov AV, Kukushkin ML. Vliyanie stressa na razvitiе deafferentatsionnogo boleвого sindroma u kryс posle prerезki sedalishchnogo nerva. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1993;115(5):471-473. (In Russ.)].
16. Kohlschütter E. Messungen der Festigkeit des Schlafes. *Z Ration Med.* 1863;17:209-253.
17. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science.* 1993;262(5134):679-685.
18. Peever JH, Sessle BJ. Sensory and Motor Processing During Sleep and Wakefulness Chapter. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
19. Sandrini G, Milanov I, Rossi B, Murri L, Alfonsi E, Moglia A, Nappi G. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. *Sleep.* 2001;24(1):13-17.
20. Ødegård SS, Omland PM, Nilsen KB, Stjern M, Gravidahl GB, Sand T. The effect of sleep restriction on laser evoked potentials, thermal sensory and pain thresholds and suprathreshold pain in healthy subjects. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(10):1979-1978. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.011>
21. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep.* 2006;29(2):145-151.
22. Roehrs TA, Harris E, Randall S, Roth T. Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. *Sleep.* 2012;35(12):1667-1672. <https://doi.org/10.5665/sleep.2240>
23. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *Pain.* 2013;14(12):1539-1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
24. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004;8:119-132. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3)
25. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30:213-218.
26. Smith MT, Perlis M., Smith MS, Giles DE, Carmody TP. Sleep quality and presleep arousal in chronic pain. *J Behav Med.* 2000;23:1-13.
27. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007;27:394-402. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01303.x>
28. Sahota PK, Dexter JD. Sleep and headache syndromes: A clinical review. *Headache.* 1990;30:80-84.
29. Holland PR. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia.* 2014;34(10):725-744. <https://doi.org/10.1177/0333102414541687>
30. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиол. мелатонин — универсальный естественный адаптоген. Успехи Физиол. Наук.* 2012;43(2):82-100. [Arushanyan EB, Beier EV. Gormon mozgovoi zhelezy epifiza melatonin — universal'nyi estestvennyi adaptogen. *Uspekhi Fiziol. Nauk.* 2012;43(2):82-100. (In Russ.)].
31. Арушанян Э.Б. Сравнительная оценка эпифизарного мелатонина и бензодиазепиновых анксиолитиков. *Эксп клин фармакол.* 2012;75(3):35-40. [Arushanyan EB. Sravnitel'naya otsenka epifizarnogo melatonina i benzodiazepinovykh anksiolitikov. *Eksp Klin Farmakol.* 2012;75(3):35-40. (In Russ.)].
32. Laurido C, Pelissie T, Soto-Moyano R, Valladares L, Flores F, Hernández A. Effect of melatonin on rat spinal cord nociceptive transmission. *Neuroreport.* 2002;13(1):89-91.
33. El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, EL-Batran S, Arbid MS. Studies on the inflammatory and anti-nociceptive effect of melatonin in the rat. *Pharmacol Res.* 2002;46:3:235-243.
34. Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain.* 2007;132:3:273-280. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.01.025>
35. Srinivasan V, Lauterbach EC, Ho KY, Acuña-Castroviejo D, Zakaria R, Brzezinski A. Melatonin in antinociception: Its therapeutic applications. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10:167-178. <https://doi.org/10.2174/157015912800604489>
36. Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ, Rosenberg J, Gögenur I. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011;51(3):270-277. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00895.x>
37. Hussain SA, Al-Khalifa H, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res.* 2011;50:267-271. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00836.x>
38. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия (Спецвыпуск «Сон и его расстройства-4»).* 2016;19:6-14. [Kovalzon VM. Orexin/Hypocretin System of the Brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya I psikihiatriya (Spetsvypusk «Son I ego rasstroistva-4»).* 2016;19:6-14. (In Russ.)].
39. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *British journal of pharmacology.* 2002;137:170-176. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704851>
40. Estabrooke IV, McCarthy MT, Ko E, Chou TC, Chemelli RM, Yanagisawa M, Saper CB, Scammell TE. Fos expression in orexin neurons varies with behavioral state. *J Neurosci.* 2001;21(5):1656-1662.
41. Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, James MH, Aston-Jones G. Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. *Nature neuroscience.* 2014;17:1298-1303. <https://doi.org/10.1038/nn.3810>
42. Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhur S, Nakai J, Ohkura M, Taguchi T, Yamanaka A. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive regulation and analgesic regulation. *Scientific Reports.* 2016;6:29480. <https://doi.org/10.1038/srep29480>
43. *Сомнология и медицина сна.* Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Somnologia i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati AM. Veina I YaI. Levina. Pod red. Poluektova MG. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
44. Currie SR, Wilson KG, Curran D. Clinical significance and predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for insomnia secondary to chronic pain. *J Behav Med.* 2002;25:135-153.
45. Edinger JD, Wohlgenuth WK, Krystal AD, Rice JR. Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2527-2535. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.21.2527>
46. Vitiello M, Rybarczyk B, Stephanski E. Sleep as analgesic: improving sleep and pain in older adults [abstract no.0302]. *Sleep.* 2007;30(suppl. A):103-194.
47. Tang NK. Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(6):451-460.
48. Grönlblad M, Nykänen J, Kontinen Y, Järvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and

- pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. *Clin Rheumatol*. 1993;12:186-191.
49. Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol*. 1996;23:529-533.
50. Roehrs TA. Does effective management of sleep disorders improve pain symptoms? *Drugs*. 2009;69:2:5-11. <https://doi.org/10.2165/11531260-000000000-00000>
51. Walsh JK, Muehlbach MJ, Lauter SA, Hilliker NA, Schweitzer PK. Effects of triazolam on sleep, daytime sleepiness, and morning stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996;23(2):245-252.
52. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:204. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-204>
53. Saletu B, Prause W, Anderer P, Mandl M, Aigner M, Mikova O, Saletu-Zyhlarz GM. Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24x7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology*. 2005;51(3):148-63. <https://doi.org/10.1159/000085207>
54. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Михайлов В.А., Бабак С.Л., Стрыгин К.Н. Применение Триттико (тразодона) для лечения нарушений сна при депрессии: результаты мультицентрового исследования. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*. 2013;12:82-90. [Pолуектов MG, Levin YaI, Mikhailov VA, Babak SL, Strygin KN. Primenenie Trittiko (trazodona) dlya lecheniya narushenii sna pri depressii: rezul'taty mul'titsentrovogo issledovaniya. Effektivnaya farmakoterapiya. *Nevrologiya i psikhiatriya. Spetsvyusk «Son i ego rasstroistva»*. 2013;12:82-90].

Ассоциации хронотипа, аварийности и полиморфизмов генов, связанных с биологическими часами и дофаминергической системой

А.О. ТАРАНОВ¹, А.Н. ПУЧКОВА^{1,2*}, П.А. СЛОМИНСКИЙ³, Т.В. ТУПИЦЫНА³, В.В. ДЕМЕНТИЕНКО⁴, В.Б. ДОРОХОВ¹

¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия; ³ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва, Россия; ⁴ФГБУН «Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова» РАН, Москва, Россия

Цель исследования. Изучение ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) генов *RORA* (rs1159814), *CLOCK* (rs12649507), *PER3* (rs2640909), *NPSR1* (rs324981), *NPAS2* (rs4851377), *DRD3* (rs6280), *SLC6A3* (rs6347), *DBH* (rs1611125), параметрами хронотипа и статистики дорожно-транспортных происшествий (ДТП) водителей. **Материал и методы.** В исследование включили 303 водителей подмосковных междугородных автобусов, работающих по скользящему графику. Был проведен анализ связи результатов генотипирования по ОНП, Мюнхенского опросника хронотипа, сокращенного опросника для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон—бодрствование (SWPAQ), данных о ДТП по официальной статистике. **Результаты и заключение.** В выборке преобладал смешанный хронотип, склонный поздно ложиться и способный рано вставать, наблюдался ярко выраженный сдвиг между режимами сна в будние и выходные дни. Для ОНП гена *PER3* обнаружены ассоциации с параметрами утренней активности. ОНП гена *CLOCK* связан со сдвигом режима и риском стать виновником ДТП, минорные аллели ОНП генов *NPSR1* и *SLC6A3* — с более поздним хронотипом и повышенным риском ДТП. Высказано предположение, что эти полиморфизмы могут быть одним из генетических факторов, связывающих хронотип и работоспособность.

Ключевые слова: хронотип, водители, аварийность, однонуклеотидные полиморфизмы, биологические часы.

Associations between chronotype, road accidents and polymorphisms in genes linked with biological clock and dopaminergic system

A.O. TARANOV, A.N. PUCHKOVA, P.A. SLOMINSKY, T.V. TUPITSYNA, V.V. DEMENTIYENKO, V.B. DOROKHOV

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Pushkin State Russian Language Institute, Moscow, Russia; Institute of Molecular Genetics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Kotel'nikov Institute of Radio Engineering and Electronics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Public transport driving is a highly demanding activity requiring high skills and responsibility. Shift work, problems with regular sleep schedule negatively impact psychomotor reactions, cognitive functions and ability to react appropriately to the changing environment. For professional drivers all these factors may lead to the increased risk of a road accident. Individual differences in chronotype, cognitive and emotional control are partially genetically determined. **Objective.** Our study aimed to investigate the possible associations between chronotype parameters, traffic accident history and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in a number of genes: *RORA* (rs1159814), *CLOCK* (rs12649507), *PER3* (rs2640909), *NPSR1* (rs324981), *NPAS2* (rs4851377), *DRD3* (rs6280), *SLC6A3* (rs6347), *DBH* (rs1611125). **Methods.** We have studied 303 professional bus drivers working on rolling shifts in the Moscow region who had a recorded history of road accidents. The studied group was genotyped on selected SNPs and has filled out two chronotype questionnaires: MCTQ and shortened SWPAQ (Putilov A.A., 2014). **Results.** A mixed chronotype with high levels of morning and evening alertness prevailed in the group. A prominent social jetlag caused by shift work was found. For SNP in *PER3* gene there was an association with morning activation. SNP in *CLOCK* gene was associated with social jetlag and the risk to cause a crash. Minor alleles of SNPs in *NPSR1* and *SLC6A3* correlated with later chronotype and increased risk of a road accident. We suppose that these polymorphisms may be amongst the genetic factors connecting chronotype and road accident risk.

Keywords: chronotype, drivers, road accident risk, road safety, single nucleotide polymorphisms, biological clock.

Поведение и физиология человека находятся под контролем околосуточного — циркадного ритма. Этот ритм имеет эндогенную природу, и ключевую роль в его генерации играет супрахиазматиче-

ское ядро гипоталамуса, в клетках которого работает молекулярный комплекс биологических часов, образующих систему регуляторных циклов и задающих основной период осцилляций. В отсутствие

внешних сигналов период осцилляций не составляет ровно 24 ч. Важным фактором точной настройки является свет. У человека яркий свет утром вызывает сдвиг биологических часов на более раннее время, а вечером — на более позднее [1].

Ритм сна и бодрствования находится под влиянием двух взаимодействующих процессов — гомеостатического процесса S и циркадного процесса C. Гомеостатический процесс отражает накопление давления сна в течение периода бодрствования и его снижение во сне. Циркадный — регулирует обусловленное работой биологических часов колебание сонливости в течение суток. Суммарное действие этих процессов объясняет динамику уровня бодрствования и готовности уснуть при различных режимах активности [2, 3].

Циркадная ритмичность и связанный с ней предпочтительный ритм сна и бодрствования имеют индивидуальные особенности, которые описывают в рамках хронотипа. Наиболее распространено деление на три основных типа: ранний («жаворонки»), поздний («совы») и промежуточный. Ранний тип раньше просыпается и ложится спать, пик его активности и производительности приходится на более раннее время суток. Поздний тип, напротив, имеет ритмы, сдвинутые к более позднему времени суток. По данным популяционных исследований, около 40% взрослого населения можно отнести к крайним хронотипам [4]. Существуют и расширенные подходы к хронотипам, выделяющие больше независимых факторов, например независимые степени утренней и вечерней активации, общую потребность во сне [5].

Сонливость за рулем — один из важнейших факторов риска совершения дорожно-транспортного происшествия (ДТП) или создания аварийно-опасной ситуации. К группе повышенного риска относятся все работающие посменно, например водители общественного транспорта [6]. На многих маршрутах водители вынуждены работать в смены, попадающие на обусловленную циркадными ритмами повышенную сонливость. В этом контексте особую опасность представляет работа по скользящему графику, поскольку человек не имеет возможности адаптироваться к определенному ритму сна—бодрствования. Кроме того, такие работники в выходные дни пытаются вернуться к более комфортному для них ритму и в результате оказываются в ситуации постоянно изменяющегося режима сна. Работа в ритме, не соответствующем биологическим часам, может приводить к избыточной дневной сонливости, снижению продуктивности, увеличению риска совершения ошибок, рассинхронизации регуляции обмена веществ [3, 7, 8]. Управление транспортным средством требует поддержания высокого уровня бдительности, а также постоянного мониторинга дорожной ситуации, эффективного эмоционально-

го контроля и способности адекватно реагировать на возникающие изменения в дорожной обстановке. Таким образом, водителю необходима постоянная слаженная работа когнитивных и физиологических функций.

Качество и безопасность вождения зависят от множества индивидуальных и внешних факторов. Среди них есть и стабильные психофизиологические характеристики, свойственные конкретному человеку, например хронотип, уровень контроля внимания и эмоциональной сферы, утомляемость, устойчивость к депривации сна и монотонии. Эти индивидуальные различия частично обусловлены генетически, и психогенетические исследования представляют интерес для медицины, охраны труда и обеспечения безопасности жизнедеятельности [9]. Цель настоящего исследования — анализ ассоциаций параметров хронотипа, статистики аварийности и ряда однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, связанных с дофаминергической системой, регуляцией сна и биологических часов.

Материал и методы

В исследуемую выборку вошли водители междугородных автобусов, работающие на подмосковных автобазах. В исследовании приняли участие 303 водителя мужского пола в возрасте от 21 года до 68 лет (средний возраст $45,8 \pm 11,8$ года), для которых была зафиксирована история ДТП на рабочем месте. Все участники работали по скользящему графику в 6 смен по 8—10 ч в неделю. Смены начинались с 3:30, 6:30, 9:30, 12:30, 15:30, 17:30, причем смены у одного водителя могли изменяться в течение недели. На автопредприятиях, где проводилось исследование, велся учет ДТП за все время работы. Статистика учитывала как количество ДТП, так и виновность или невиновность водителя согласно данным ГИБДД. В выборку были включены водители с наибольшей и наименьшей аварийностью. Для водителей с установленным стажем работы на автобазе вычислялось отношение количества аварий и стажа работы (в днях).

Для оценки характеристик сна и бодрствования были использованы два взаимодополняющих верифицированных опросника. Мюнхенский опросник для определения хронотипа (MCTQ. Перевод на русский К.В. Даниленко; одобрен авторами; октябрь 2007 г., обновлен в 2010 г.) [10]. Все данные были скорректированы с учетом различий в астрономическом и пояском, а также летнем/зимнем времени. Сокращенный опросник для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон—бодрствование в измерении утренней—вечерней активности SWPAQ [11]. Шкала М «утреннее запаздывание» характеризует, насколько сложно человеку активизироваться утром. Шкала Е «вечернее запазды-

вание» характеризует, насколько человек активен вечером и насколько ему сложно заснуть [5].

Для детекции ОНП использовались следующие гены: *RORA* (rs1159814), *CLOCK* (rs12649507), *PER3* (rs2640909), *NPSR1* (rs324981), *NPAS2* (rs4851377), *DRD3* (rs6280), *SLC6A3* (rs6347), *DBH* (rs1611125). Для исследования ОНП использовался метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР производили в технологии TaqMan на амплификаторе Step One Plus. Раствор для амплификации объемом 25 мкл содержал 2,5 мкл 25ММ MgCl₂; 2,5 мкл 10хПЦР-буфера; 2,5 мкл 2,5ММ раствора dNTP; 10пМ каждого праймера (праймеры TaqMan); 4 пМ каждого зонда; 1,25 ед. термостабильной ДНК-полимеразы (Taq-полимераза; Fermentas); 0,1—0,2 мкг геномной ДНК и до 25 мкл деионизированной воды. Процесс определения ОНП был проведен лабораторией молекулярной генетики наследственных заболеваний Института молекулярной генетики РАН.

Все обследуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте, были соблюдены нормы Хельсинкской декларации и получено одобрение этического комитета ИВНД и НФ РАН.

Для рассмотрения ассоциации генотипа и параметров ДТП проводилось исследование распределения генотипа в группах аварийных и безаварийных водителей, затем — в группах водителей, признанных виновными или невиновными в аварии (2×2 и 2×3 тест χ^2 , и точный критерий Фишера—Фримана—Холтона). Поиск ассоциаций параметров хронотипа, количества аварий с генетическими полиморфизмами выполнен методами параметрической и непараметрической корреляции. В анализе был применен параметр «количество минорных аллелей в генотипе» — 0, 1 или 2; а также все шкалы двух опросников хронотипа. Данные исследования были статистически обработаны в программе Statistica 7.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для исследованной выборки водителей за время работы на автобазе было отмечено 153 ДТП. Ни разу не попадали в ДТП 196 участников, максимальное количество аварий для одного водителя составило 3 (8 человек). Стаж работы был известен для 162 водителей и составлял от 20 до 4382 дней, распределение количества аварий для этой категории было сходно с таковым для общей выборки. При вычислении соотношения ДТП/день работы для этой подгруппы среднее значение составило $0,00098 \pm 0,00248$ (медиана 0, нижний и верхний квартили — 0 и 0,001) — около 1 аварии на 1000 дней рабочего стажа. Это характеризует исследованную выборку как достаточно безопасную. Количество ДТП закономерно возрастало с увеличением стажа работы (тест one-

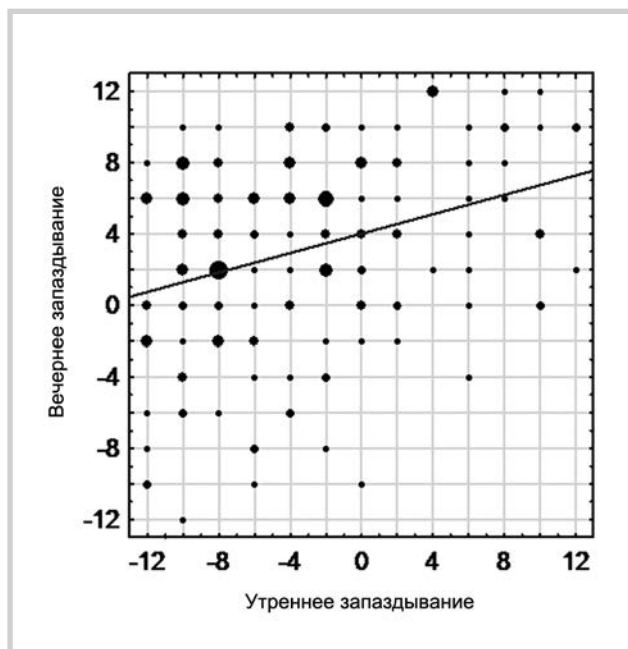
way ANOVA $F(3; 158) = 6,4366$; $p = 0,0004$). Результаты корреляционного анализа подтверждают этот результат (корреляция Спирмена, $r = 0,28$; $p < 0,001$). В целом ДТП для данной выборки можно рассматривать как случайные независимые события, количество которых нарастает со сроком работы. При этом риск попадания в ДТП или его совершения является индивидуальной характеристикой.

Был проведен анализ хронотипа по МСТQ опроснику. После исключения из выборки водителей, не заполнивших опросник, и исключения не полностью или некорректно заполненных опросников для 238 человек были получены валидные данные. Средняя длительность сна составила $6,9 \pm 1,3$ ч, что достаточно близко к нормальным рекомендуемым показателям. По параметру хронотипа (время середины сна) среднее составило $3,2 \pm 3,1$ ч. Эта величина также близка к общепопуляционной — при нормальной длительности сна это дает приблизительный период сна с 00:00 до 7:00. Однако в группе водителей обнаружен высокий разброс этой величины: стандартное отклонение 3,1 ч, нижний и верхний квартили 2,29 и 4,04 ч соответственно. Около 50% водителей выборки имеют ранний или поздний хронотипы, которые особенно подвержены негативному воздействию поздних или ранних смен соответственно.

Наиболее характерной чертой выборки является ярко выраженный социальный десинхроноз — сдвиг времени середины ночного сна между сном в выходные и рабочие дни. В настоящем исследовании эта величина составила $1,6 \pm 1,6$ ч. Верхний и нижний квартили — 0,54 и 2,58 соответственно. Такой социальный десинхроноз свидетельствует о значительном сдвиге ритма сон—бодрствование в будние дни, вызванном работой по скользящему графику. Постоянное изменение ритма активности между будними днями и комфортным для человека ритмом служит фактором дезадаптации.

Корреляционный анализ показал значимую прямую связь между временем середины сна и социальным десинхронозом ($r = 0,53$; $p < 0,001$). Для более поздних хронотипов характерен наибольший десинхроноз. Менее выраженная, но значимая корреляция наблюдалась между длительностью сна и временем середины сна ($r = 0,17$; $p < 0,01$), т.е. обладатели более раннего хронотипа в среднем спят меньше в течение недели.

По результатам опросника SWPAQ, баллы по шкалам М «утреннее запаздывание» и Е «вечернее запаздывание» могли варьировать от -12 до +12. По шкале М средний балл составил $-3,6 \pm 6,4$ (повышенная утренняя активация), по шкале Е — $3,0 \pm 5,3$ (повышенная вечерняя активация). Обнаружилось преобладание смешанного хронотипа с высокой активностью как вечером, так и в утренние часы. Тип с низкой активностью в вечерние и утренние часы



Распределение параметров вечернего (ось ординат) и утреннего (ось абсцисс) запаздывания опросника SWPAQ в группе работающих по скользящему графику водителей.

Размер точки отражает частоту встречаемости конкретного хронотипа в выборке. Линией отмечена линейная корреляция между параметрами.

практически не был представлен (см. рисунок). В силу такого распределения параметров выборки оценки по шкалам М и Е коррелировали ($r=0,32$; $p<0,001$). Предположительно, этот факт в значительной степени обусловлен профессиональным отбором. Водители с большой потребностью во сне и низкой утренней активностью не могут работать в напряженных условиях скользящего графика.

Была проведена оценка связи параметров двух использованных опросников хронотипа. Оценка утреннего запаздывания коррелировала со временем середины сна ($r=0,29$; $p<0,001$) и социальным десинхронозом ($r=0,22$; $p<0,01$). Также обнаружилась обратная связь вечернего запаздывания и средней продолжительности сна ($r=-0,24$; $p<0,01$). Это сравнение дополняет данные, полученные с помощью МСТQ: более позднее время сна и выраженный десинхроноз теснее связаны с поздней утренней активацией. В выходные дни люди с таким профилем имеют возможность просыпаться позже, в будние дни они ограничены началом рабочей смены. Связь между более поздним отходом ко сну и меньшей продолжительностью сна уже отмечалась и у работающих посменно машинистов поездов [12].

По ОНП генов *CLOCK*, *RORA*, *NPSR1*, *PER3* были получены данные по 214 пробам, для генов *DRD3*, *SLC6A3*, *DBH*, *NPAS2* — по 153 пробам. Данные генотипирования показали, что равновесие Харди—Вайнберга соблюдалось для всех полиморфизмов генов, кроме *DRD3* и *RORA*, для которых наблюда-

лось умеренное отклонение. Возможно, что это обусловлено небольшим размером выборки. Ярво выраженные различия в частоте аллелей наблюдались для генов *PER3* (частота минорного аллеля — ЧМА 22,2%), *DRD3* (ЧМА 26%), *SLC6A3* (ЧМА 28,4%) и *CLOCK* (ЧМА 34,5%). Для остальных генов частота составляла от 45 до 48,3%, т.е. аллели были представлены в выборке практически в равной степени.

Был проведен поиск ассоциаций параметров сна и хронотипа с исследуемыми ОНП. Наиболее значимые корреляции, проходящие поправку Бонферрони на множественные сравнения, обнаружили для ОНП *SLC6A3* и времени середины сна ($r=0,36$; $p<0,001$), а также ОНП *NPSR1* и времени середины сна ($r=0,21$; $p<0,01$). Носители минорных аллелей этих генов относились к более позднему хронотипу. Для исследуемого полиморфизма рецептора нейрпептида S *NPSR1* (rs324981) ранее была показана ассоциация со временем сна [13], а также нарушениями сна [14]. Ген *SLC6A3* кодирует транспортер дофамина, ранее для исследуемого ОНП не была показана ассоциация с параметрами сна—бодрствования.

Кроме того, в тесте ANOVA ОНП гена *PER3* (rs2640909) показал значимую ($F(2; 148)=5,5970$; $p<0,01$) ассоциацию со шкалой М опросника SWPAQ. Гомозиготы по минорному аллелю имели значимо более высокие оценки утреннего запаздывания и относились к более позднему хронотипу. Этот результат подтверждает полученную ранее на выборке студентов из Колумбии ассоциацию этого ОНП с запаздыванием в поведении в утреннее время [15].

Для ОНП одного из генов системы биологических часов *CLOCK* обнаружилась нелинейная связь с параметром социального десинхроноза. Гомозиготы и гетерозиготы по минорному аллелю имели значимо меньший десинхроноз (one-way ANOVA, $F(2; 173)=3,9489$; $p<0,05$). При этом гетерозиготы имели невысокий средний десинхроноз, что объясняло отсутствие линейной корреляции как для генов *NPSR1* и *SLC6A3*. При сравнении гомозигот по минорному аллелю с остальными у них была меньшая средняя длительность сна (6,39 и 6,97 ч соответственно, t -тест; $p<0,05$).

Был проведен анализ связи истории совершенных ДТП и генетических полиморфизмов. В ходе корреляционного анализа общего числа ДТП и количества минорных аллелей (0, 1, 2) и введения поправки на множественные сравнения значимые корреляции были установлены для 3 ОНП: для числа ДТП, в которых невиновен водитель, и минорного аллеля ОНП гена *NPSR1* — $r=0,30$, ОНП гена *SLC6A3* — $r=0,45$; для количества ДТП, в которых виновен водитель, и минорного аллеля ОНП гена *CLOCK* — $r=-0,32$. Возможность стать участником ДТП значимо повышалась у носителей минорного

аллеля гена *NPSR1* — отношение шансов (OR) равно 2,42 ($df=1$, критерий $\chi^2=7,65$; $p<0,01$). ОНП гена *CLOCK* также значимо снижали риск вероятности стать виновником ДТП у носителей минорного аллеля — OR=0,46 ($df=1$, критерий $\chi^2=5,14$; $p<0,05$). Носители минорного аллеля в гене *CLOCK* реже становились причиной аварий, а носители минорных аллелей в генах *NPSR1* и *SLC6A3* чаще попадали в ДТП по чужой вине.

В проведенном исследовании впервые обнаружены ассоциации между параметром безопасности вождения (аварийность), характеристиками хроно типа и рядом однонуклеотидных полиморфизмов. Для этих полиморфизмов ранее была показана ассоциация с поведенческими и когнитивными параметрами. Минорный аллель ОНП гена *CLOCK* ассоциирован с меньшей средней длительностью сна [16], что подтверждено и результатами настоящего исследования. Минорный аллель ОНП *NPSR1* связан с тревожностью, импульсивностью, контролем эмоций и вниманием, а также нарушениями сна [14, 17—19], что согласуется с результатами настоящего исследования, которые свидетельствуют о связи аллеля с аварийностью и увеличенным риском попадания в ДТП. Для исследуемого полиморфизма *SLC6A3* показано функциональное влияние на работу дофаминергической системы [20—22]. Возможно, эта функция опосредованно связана с уровнем контроля дорожной ситуации и предпочтительным ритмом активности.

В исследуемой группе все водители работали по скользящему графику, а значит, не имели регулярного режима сна и бодрствования. Вероятно, обнаруженная связь аварийности с генетическими полиморфизмами обусловлена разными предпочтениями в режиме и устойчивостью к его нарушению. Поэтому особый интерес представляют ОНП генов *CLOCK*, *SLC6A3* и *NPSR1*, для которых обнаруживаются корреляции как с параметрами хроно типа, так и аварийности. Они могут быть одним из наследственных факторов, влияющих на комплексные

признаки, например предпочтения в режиме сна и эффективность систем эмоционального и когнитивного контроля, что важно для адаптации к дорожной ситуации.

В исследованиях, использующих подход генов-кандидатов, существует повышенный риск получения ложноположительных результатов, особенно при отсутствии поправок на множественные сравнения. Поэтому особенно важно, чтобы значительная часть результатов подкреплялась схожими результатами других исследований для аналогичных, похожих или смежных характеристик. Вполне ожидаемо, что отдельные полиморфизмы, например полиморфизмы генов системы биологических часов, оказывают только небольшое влияние на наблюдаемые индивидуальные особенности ритма сон—бодрствование. С учетом достаточно небольшой для психогенетического исследования выборки полученные достоверные ассоциации представляют особый интерес.

По результатам реализации настоящего проекта очевидна важность определения хроно типа для сменных работников. Водители с более поздним типом в течение недели вынуждены спать меньше. Экстремальные хроно типы («совы» и «жаворонки») оказываются в наибольшей степени подвержены социальному десинхронозу, а нарушение ритма сон—бодрствование может оказать негативное влияние на здоровье и безопасность трудовой деятельности.

Особый интерес для дальнейших исследований представляют полиморфизмы *NPSR1* (rs324981), *SLC6A3* (rs6347), *CLOCK* (rs12649507), а также *PER3* (rs2640909). Генетическая вариабельность по полиморфизмам ряда генов может быть базой различной индивидуальной устойчивости к нарушениям ритма сон—бодрствование и безопасного поведения на дороге.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalzon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neirokimiya tsikla «bodrstvovanie—son»*. М.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2011. (In Russ.)].
2. Dijk DJ, von Schantz M. Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators. *Journal of biological rhythms*. 2005;20(4):279-290. <https://doi.org/10.1177/0748730405278292>
3. Ковальзон В.М., Дорохов В.Б. Цикл бодрствование-сон и биоритмы человека при различных режимах чередования светлого и темного периода суток. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2013;15(1-4):151-162. [Kovalzon VM, Dorokhov VB. Human sleep-waking cycle and biorhythms with the different regimens of natural light-dark alternation. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. 2013;15(1-4):151-162. (In Russ.)].
4. Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. Circadian Typology: A Comprehensive Review. *Chronobiology International*. 2012;29(9):1153-1175. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.719971>
5. Putilov AA. Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep — wake adaptability. *Biological Rhythm Research*. 2007;38(1):65-84. <https://doi.org/10.1080/09291010600832453>
6. Дорохов В.Б. Сомнология и безопасность профессиональной деятельности. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013;63(1):33-47. [Dorokhov VB. Somnology and occupational safety. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im IP Pavlova*. 2013;63(1):33-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0044467713010048>

7. Akerstedt T. Altered sleep/wake patterns and mental performance. *Physiology & behavior*. 2007;90(2-3):209-218. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.007>
8. Wagstaff AS, Sigstad Lie J-A. Shift and night work and long working hours — a systematic review of safety implications. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2011;37(3):173-185. doi :10.5271/sjweh.3146
9. Пучкова А.Н., Дорохов В.Б. Молекулярно-генетические исследования индивидуальных отличий и профессиональная деятельность. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2015;65(2):188-202. [Puchkova AN, Dorokhov VB. A molecular genetic approach to analysis of individual differences in professionally important qualities. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2015;65(2):188-202]. <https://doi.org/10.7868/S0044467715020124>
10. Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of biological rhythms*. 2003;18(1):80-90. <https://doi.org/10.1177/0748730402239679>
11. Putilov AA. *Geometry of individual variation in personality and sleep-wake adaptability*. New York, NY: Nova Science Pub Inc; 2010.
12. Foret J, Lantin G. The sleep of train drivers: an example of the effects of irregular work schedules on sleep. *The Sleep of Train Drivers: An Example of the Effects of Aspects of Human Efficiency*. 1972.
13. Spada J, Sander C, Burkhardt R, Häntzsch M, Mergl R, Scholz M, Hegerl U, Hensch T. Genetic association of objective sleep phenotypes with a functional polymorphism in the neuropeptide S receptor gene. *PLoS one*. 2014;9:98789. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098789>
14. Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Максимов В.Н., Гафарова А.В. Полиморфизм гена рецептора нейропептида S (NPSR1) и его ассоциации с нарушением сна в открытой популяции мужчин. *Мир науки, культуры, образования*. 2015;54(5):275-277. [Gafarov VV, Gromova EA, Gagulin IV, Panov DO, Maximov VN, Gafarova AV. Polymorphism of the gene of a receptor of neuropeptide S (NPSR1) and its association with sleep disorders in open men's population. *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2015;54(5):275-277. (In Russ.)].
15. Ojeda DA, Perea CS, Nino CL, Gutierrez RM, Lopez-Leon S, Arboleda H, Camargo A, Adan A, Forero DA. A novel association of two non-synonymous polymorphisms in PER2 and PER3 genes with specific diurnal preference subscales. *Neuroscience letters*. 2013;553:52-56. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.016>
16. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Akyol M, Pichler I, Muller-Myhsok B, Pramstaller P, Merrow M, Meitinger T, Metspalu A, Roenneberg T. CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1040-1047. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.026>
17. Neufang S, Geiger MJ, Homola GA, Mahr M, Akhrif A, Nowak J, Reif A, Romanos M, Deckert J, Solymosi L, Domschke K. Modulation of prefrontal functioning in attention systems by NPSR1 gene variation. *NeuroImage*. 2015;114:199-206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.064>
18. Laas K, Eensoo D, Paaver M, Lesch K-P, Reif A, Harro J. Further evidence for the association of the NPSR1 gene A/T polymorphism (Asn107Ile) with impulsivity and hyperactivity. *Journal of psychopharmacology*. 2015;29(8):878-883. <https://doi.org/10.1177/0269881115573803>
19. Ruland T, Domschke K, Schütte V, Zavorotnyy M, Kugel H, Notzon S, Vennewald N, Ohrmann P, Arolt V, Pfeleiderer B, Zwanzger P. Neuropeptide S receptor gene variation modulates anterior cingulate cortex Glx levels during CCK-4 induced panic. *European neuropsychopharmacology*. 2015;25(10):1677-1682. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.011>
20. Tiwari AK, Zai CC, Sajeew G, Arenovich T, Müller DJ, Kennedy JL. Analysis of 34 candidate genes in bupropion and placebo remission. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 2013;16(4):771-781. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000843>
21. Sullivan D, Pinsonneault JK, Papp AC, Zhu H, Lemeshow S, Mash DC, Sadee W. Dopamine transporter DAT and receptor DRD2 variants affect risk of lethal cocaine abuse: a gene-gene-environment interaction. *Translational psychiatry*. 2013;3(1):222. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.146>
22. Pinsonneault JK, Han DD, Burdick KE, Katagi M, Bertolino A, Malhotra AK, Gu HH, Sadee W. Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2011;36(8):1644-1655. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.45>

Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна

А.Ю. ГОРЦЕВА, Л.С. КОРОСТОВЦЕВА, М.В. БОЧКАРЕВ*, Ю.В. СВИРЯЕВ, А.О. КОНРАДИ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Оценить точность вопросов для определения качества и продолжительности сна. **Материал и методы.** Проведено углубленное исследование с оценкой показателей сна у 136 пациентов, из них методом полисомнографии (ПСП) обследованы 49 участников. Субъективно сон оценивали при заполнении Опросника качества сна и Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна; объективно — по данным ПСП. **Результаты.** Качество сна в лаборатории $\frac{1}{3}$ респондентов оценили по критерию «хуже, чем дома». Продолжительность сна в этой группе была на 1,5 ч короче, чем в группе, оценившей сон в лаборатории по критерию «так же хорошо, как дома». Несмотря на это, большинство респондентов спали в лаборатории дольше, чем в среднем за прошедший месяц. Общая оценка сна показала, что 59% респондентов отмечают нарушения сна. Продолжительность сна в ночь исследования по данным ПСП составила 6,6 [3; 9] ч, а при самооценке — 7 [3; 10] ч ($p=0,06$), средняя продолжительность сна — 8 [5; 10] ч ($p=0,005$), а при оценке за последний месяц — 7 [5; 9] ч. **Заключение.** Оценка качества сна в лаборатории «хуже, чем дома» связана с субъективно более короткой продолжительностью сна. Субъективная оценка продолжительности сна и времени засыпания за последнюю ночь достаточно точны, в отличие от субъективной оценки количества ночных пробуждений. Оценка средней продолжительности сна зависит от формулировки вопроса.

Ключевые слова: качество сна, продолжительность сна, полисомнография, опросники.

The role of subjective methods for the evaluation of sleep quality

A.YU. GORTSEVA, L.S. KOROSTOVTSEVA, M.V. BOCHKAREV, YU.V. SVIRYAEV, A.O. KONRADI

Almazov North-West Federal Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

Objective. To assess the accuracy of questions evaluating the quality and duration of sleep. **Material and methods.** Target population included residents of St. Petersburg, who participated in the epidemiological study ESSE-RF. Out of 1417 participants, 136 individuals agreed to undergo additional sleep evaluation, and 49 subjects underwent polysomnography study for objective sleep evaluation. All participants were interviewed for subjective sleep assessment (standard questionnaires and Pittsburgh sleep quality index questionnaire). **Results.** One third of the participants evaluated sleep quality in the lab worse than at home. Their sleep duration was 1,5h shorter than in those who reported sleep quality to be as good as at home. However, the majority of participants slept in the sleep lab more than at home for the previous month. Moreover, 59% subjects reported sleep disturbances. Sleep duration during night in the lab was 6.6 [3; 9] — vs. 7 [3; 10] hours as assessed by PSG and by subjective report, respectively ($p=0,06$). At the same time, usual average sleep duration was 8 [5; 10] hours ($p=0,005$), and average sleep duration during last month — 7 [5; 9] hours. **Conclusion.** One third of subjects report worse sleep in the laboratory compared to the usual nights and it is associated with their subjective shorter sleep duration. Subjective assessment of sleep duration and sleep onset time is appropriate for sleep evaluation during the last night, unlike subjective assessment of awakenings after sleep onset. Average self-reported sleep duration depends on the question formulation.

Keywords: sleep quality, sleep duration, polysomnography, subjective evaluation methods.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о связи продолжительности и качества сна с заболеваниями разных органов и систем [1, 2]. Широкое распространение электричества [3], занятость населения ограничивают возможности для сна и сокращают его продолжитель-

ность [4]. Низкое качество сна может быть симптомом многих серьезных заболеваний (неврологические заболевания, психиатрические расстройства, патология эндокринной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких; состояния, связанные с хроническим болевым синдромом и др.).

Кроме того, были выявлены прямая связь между качеством сна и уровнем смертности [5] и U-образная связь между продолжительностью сна, ожирением и летальностью [6]. В Международной классификации болезней сна 2-го пересмотра (ICSD-2) приведено более 90 расстройств сна или патологических состояний, связанных со сном. Среди них самыми распространенными являются инсомнии, храп и синдром апноэ во сне, нарколепсия, двигательные расстройства и др. Пациенты часто не знают, что нарушения сна влияют на течение других заболеваний и на прогноз, но в большинстве случаев могут оценить качество своего сна.

Качество сна представляет собой комплексный феномен, на который влияют такие показатели, как его длительность, время засыпания, количество пробуждений за ночь, время отхода ко сну и время пробуждения, структура сна — представленность разных стадий сна, их соотношение и эффективность сна [7].

Для полного и всестороннего обследования пациента с жалобами на низкое качества сна требуется комплексный подход. Помимо стандартных процедур (сбор жалоб, анамнеза болезни и жизни, физикальный осмотр), необходимо провести ряд диагностических исследований, направленных на оценку качественных и количественных характеристик сна. Методы диагностики могут быть субъективными и объективными.

Субъективные методы включают в себя как общие опросники, которые помогают сориентироваться относительно основных характеристик сна пациента (выяснение специфических жалоб пациента, детальное изучение распорядка дня и привычек, связанных со сном, ведение дневника сна), так и специфические, направленные на выявление определенных нарушений сна и дневных симптомов, которые возникают при снижении качества сна: Питтсбургский индекс качества сна (Питтсбургский опросник), шкала сонливости госпиталя Эпворт, Каролинская шкала сонливости, Стэнфордская шкала сонливости, шкала выраженности инсомнии, Афинская шкала инсомнии, шкала выраженности усталости и др. Опросники разработаны за рубежом и в России не валидизированы. Наиболее частым опросником, используемым в российской практике, является разработанная проф. Я.И. Левиным и соавт. анкета балльной оценки субъективных характеристик сна [8], оценивающая только качественно основные показатели сна.

Процедура определения качества сна не только длительна и трудоемка, но может быть сопряжена с рядом сложностей как при объективной, так и субъективной оценке. Золотым стандартом оценки качества сна является полисомнография (ПСГ). ПСГ — это комплексный метод оценки сна, в ходе которого регистрируются различные физиологические пара-

метры, включая электроэнцефалограмму (ЭЭГ). ПСГ является дорогостоящим и затратным с точки зрения материальных и человеческих ресурсов исследованием, что ограничивает ее применение и делает доступным преимущественно в крупных медицинских центрах и специализированных лабораториях. Также из-за множества электродов и нахождения в новом месте некоторые пациенты испытывают трудности при засыпании, что может снижать качество сна в ночь проведения ПСГ и препятствовать адекватной оценке (или снижать точность оценки) нарушений. Широко распространенные в России для оценки нарушений дыхания во сне амбулаторные кардиореспираторные мониторы не включают регистрацию ЭЭГ и не позволяют определить структуру сна. Актиграфы, используемые для оценки продолжительности и качества сна, а также времени засыпания и ночных пробуждений по двигательной активности [9], широко распространены в России не получили из-за высокой стоимости и ограниченного числа специалистов, обладающих навыками анализа результатов актиграфии.

Подводя итог вышесказанному, можно констатировать, что существует несоответствие между потребностью в диагностике нарушений качества сна и имеющимися возможностями. Кроме того, из-за ограничения времени приема врач не успевает получить ответы на множество вопросов из стандартных опросников. В связи с этим актуально проведение оценки точности используемых в них вопросов. Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка точности вопросов, направленных на определение качества и продолжительности сна.

Материал и методы

Обследованную выборку составили 136 пациентов (63 мужчины и 73 женщины, средний возраст 52 [19; 87] года), принимавших участие в эпидемиологическом исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» (ЭСССЕ-РФ) на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, протокол которого был опубликован ранее [10], и прошедших дополнительное структурированное интервью и ПСГ.

Проводилась оценка чувствительности и специфичности с помощью Питтсбургского опросника и Опросника качества сна, составленного сотрудниками рабочей группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России для выявления неспецифических жалоб на нарушения сна и ориентировочной диагностики специфических нарушений. Выбор

Питтсбургского опросника обусловлен тем, что он наиболее часто используется в России как в клинической работе, так и в научных исследованиях для первичной комплексной оценки нарушений сна.

Из Опросника качества сна в анализ были включены следующие вопросы, касающиеся сна в ночь, проведенную в лаборатории: «Сколько часов Вы спали сегодня?» и «Как Вы спали сегодня?» (с вариантами ответов: «значительно хуже обычного», «немного хуже обычного», «как обычно», «лучше обычного»). Выбор этих вопросов обусловлен необходимостью оценки влияния нахождения в лаборатории на качество сна. Остальные вопросы, включенные в анализ из этого опросника, касались сна дома: «Сколько часов вы обычно спите?», «Сколько времени Вам требуется в среднем, чтобы заснуть (в минутах)?». Ответы на вопрос «Вас беспокоят нарушения сна?» представлены как категориальные переменные («нет/да», «если да, то какие»). Также применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) оценки качества сна при ответе на вопрос «Укажите, пожалуйста, на графике вертикальной линией качество вашего сна обычно. От низкого (0%) до высокого (100%)».

Питтсбургский опросник разработан для оценки качества сна в течение последнего месяца [11]. Анкета содержит 19 пунктов, которые помогают оценить сон по 7 компонентам: субъективное качество сна, латентность сна, длительность сна, субъективная оценка достаточности количества сна, нарушение качества сна, использование снотворных медикаментов, нарушение дневного функционирования. Суммарный балл по всем компонентам шкалы — от 0 до 21, результат до 5 баллов ассоциирован с высоким качеством сна, более 6 баллов — с низким.

Для оценки параметров качества сна проведено отдельное сравнение с результатами ПСГ по следующим вопросам из Питтсбургского опросника: «Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца?», «Сколько времени (в минутах) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?».

Вопрос «В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы... (а) не могли уснуть в течение 30 мин?» подразумевал варианты ответов: «ни разу за месяц», «менее 1 раза в неделю», «1—2 раза в неделю» и «3 и более раз в неделю». На вопрос «Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?» вариантами ответов являлись: «очень плохое», «скорее плохое», «достаточно хорошее» и «очень хорошее». На вопрос «Беспокоят ли Вас подергивания ногами во время сна?» предлагались следующие варианты ответов: «ни разу за месяц», «менее 1 раза в неделю», «1—2 раза в неделю» и «3 и более раз в неделю».

Респондентам предлагали самостоятельно заполнить анкету и опросники, предварительно ознакомившись с инструкцией.

Объективную оценку сна осуществляли по данным ПСГ (Embla N7000, «Natus», США), выполненной в условиях стационара. Оценивались следующие параметры: ЭЭГ (отведения С3, С4, О1, О2), дыхательный поток, движения грудной клетки и брюшной стенки, электромиограмма, электрокардиограмма, пульсоксиметрия, электроокулограмма, движения нижних конечностей. ПСГ была проведена на 49 пациентам (21 мужчина и 28 женщин). Средний возраст больных составил 55 [29; 67] лет, индекс массы тела — 25,2 [15,5; 48,2] кг/м². Анализ структуры сна и показателей дыхания во время сна проводился в соответствии с критериями Американской ассоциации специалистов по медицине сна 2014 г. (версия 2.03) [12].

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие и обработку данных.

При статистической обработке показателей опросники анализировались по отдельности, и далее проводился расчет их достоверности при помощи анализа данных ПСГ. Для сравнительного анализа были включены следующие составляющие ПСГ: время сна, эффективность сна (отношение времени сна ко времени, проведенному в постели), время засыпания (продолжительность времени от выключения света до наступления 1-й стадии сна), количество пробуждений, время бодрствования после засыпания (суммарная продолжительность периодов бодрствования после наступления первого эпизода сна; *англ.*: wake after sleep onset, WASO) с указанием медианы, разброса значений минимума и максимума.

Анализ осуществляли с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.21. Для сравнительной оценки предсказательной ценности использовали критерий Фишера, χ^2 , расчет отношения шансов с определением доверительного интервала, оценивали чувствительность и специфичность, прогностическое значение полученного результата. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

По результатам ПСГ продолжительность сна составила 6,7 [4,2; 9,4] ч, эффективность — 77 [47; 97]%, время засыпания — 10,5 [2,5; 200,5] мин, количество пробуждений после засыпания — 58 [2; 278] в час, индекс апноэ/гипопноэ — 2,9 [0,3; 73] эпизода в час сна. При анализе опросов оценивалась удовлетворенность качеством сна в соответствии с предложенными вариантами ответов на вопрос «Как Вы спали сегодня?». О неудовлетворенности качеством сна сообщили 16 (33%) респондентов:

«значительно хуже обычного» либо «немного хуже обычного»; 30 (61%) опрошенных спали «как обычно» или «даже лучше» и 3 (6%) участника оставили этот вопрос без ответа. Кроме того, при ответе на вопрос «Укажите, пожалуйста, качество Вашего сна в процентах (0% — худшее)» в группе респондентов, неудовлетворенных качеством сна, показатель качества сна составил 55 (2—95)%, а в группе без жалоб на качество сна за последнюю ночь — 70 (5—99)%. Эффективность сна по данным ПСГ в группах участников, удовлетворенных и неудовлетворенных качеством сна, составила 76 [49; 94] и 81 [47; 97]% соответственно. С другой стороны, при внутригрупповом сравнении у обследуемых с низким качеством сна его эффективность по данным опроса была снижена относительно результатов ПСГ, но различия не достигали статистической значимости, а в группе с высоким качеством сна по данным ПСГ респонденты также явно занижали его эффективность ($p=0,006$).

На следующий вопрос, который логично связан с неудовлетворенностью качеством сна («Вас беспокоят нарушения сна?»), 15 (31%) участников ответили отрицательно, 29 (59%) — положительно и 5 (10%) респондентов не дали ответа. При этом 6 участников, отрицавшие наличие нарушений сна, отметили неудовлетворенность качеством сна за последнюю ночь. В то же время только 8 респондентов, признававших у себя наличие проблем со сном, не были удовлетворены качеством своего сна за последнюю ночь. Сравнительный анализ качества сна по данным опроса и эффективности сна по данным ПСГ, а также продолжительности сна по данным опроса и ПСГ значимых различий не выявил.

Продолжительность сна за последнюю ночь, оцениваемая по мнению опрошенных, составила 7 [3; 10] ч, а по данным ПСГ — 6,6 [3; 9] ч. Обычная продолжительность сна составила по данным опроса 8 (5—10) ч, что было больше, чем по ПСГ ($p=0,005$). При этом сравнили среднюю продолжительность сна за последнюю ночь также в зависимости от удовлетворенности и неудовлетворенности качеством сна. У людей с неудовлетворенностью качеством сна продолжительность сна по данным ПСГ была незначимо больше 6,3 (4,5—7,5) ч, чем по данным опроса — 6 (3—9) ч. В то же время респонденты, субъективно оценившие качество сна как нормальное, сообщили о более продолжительном сне, чем оказалось по данным ПСГ — 7,5 [5; 10] и 6,7 [3; 9,4] ч соответственно ($p=0,013$). Кроме того, несмотря на отсутствие достоверных различий в обеих группах по продолжительности сна, оцененной по ПСГ — 6,3 [4,5; 7,5] и 6,7 [3; 9,4] ч соответственно, субъективно продолжительность сна за последнюю ночь была на 1,5 ч короче в группе с неудовлетворительным сном — 6 [3; 9] и 7,5 [5; 10] ч соответственно.

При сравнительной оценке количества пробуждений за последнюю ночь по данным опроса и ПСГ, все участники недооценивают их частоту: 1 [0; 10] и 23 [2; 83] в час соответственно ($p<0,0001$). Были выявлены существенные расхождения в субъективной и объективной оценке продолжительности засыпания: по данным опроса, в среднем всем респондентам для засыпания требуется 16,7 [1,5; 200,5] мин, в то время как по ПСГ этот показатель составил 27,5 [5; 120] мин.

Интересно, что, согласно ответам на аналогичный вопрос Питтсбургского опросника («Сколько минут Вам требовалось, чтобы заснуть?»), время засыпания составило 20 [1; 120] мин, что также было статистически незначимо в сравнении со временем засыпания по ПСГ. Средняя продолжительность сна (за последний месяц) по данным Питтсбургского опросника составила 7 [5; 9] ч, что существенно меньше, чем субъективно оцененная длительность сна за последнюю ночь и обычная продолжительность сна по Опроснику качества сна ($p=0,07$ и $p=0,012$ соответственно).

Кроме того, был проанализирован ответ на вопрос «Как часто у Вас были проблемы со сном за последний месяц?». Варианты ответов «никогда», «менее 1 раза в неделю» и «1—2 раза в неделю», которые определили как редко регистрируемый сон низкого качества, указал 41 (83,7%) респондент, а «более 3 раз в неделю» (часто регистрируемый сон низкого качества) отметили 8 (16,3%) участников. Не выявили различий в продолжительности сна в группах с редко и часто регистрируемым сном низкого качества по данным Питтсбургского опросника — 7 [5; 9] и 7,8 [6; 9] ч соответственно. Также не наблюдали различий между этими группами при оценке продолжительности сна по ПСГ — 6,8 [2,9; 9,4] и 6,4 [4,2; 7,9] ч соответственно. При внутригрупповом сравнении не было различий между данными по продолжительности сна по Питтсбургскому опроснику и по ПСГ в группах редко регистрируемого сна низкого качества. Однако продолжительность сна по данным ПСГ была существенно меньше у людей с низким качеством сна — в 3 и более раз в неделю по сравнению с Питтсбургским опросником ($p=0,025$).

Результаты сравнения показателей ПСГ у людей с низким качеством сна, регистрируемым менее и более 3 раз в неделю, представлены в **табл. 1**. Интересным представляется тот факт, что, несмотря на отсутствие значимых различий, эффективность сна по медиане была лучше у людей с частотой плохого сна 3 и более раз в неделю, в остальном у людей с жалобами на частые проблемы со сном суммарная продолжительность первой стадии S1 была меньше и отмечалась тенденция к меньшему количеству пробуждений, чем у людей с жалобами на сон низкого качества 2 и менее раз в неделю.

Таблица 1. Сравнительная оценка объективных показателей сна при ПСГ в группах с разной частотой сна низкого качества по данным Питтсбургского опросника, Me [min; max]

Параметр по данным ПСГ	Группа с частотой низкого качества сна	
	до 2 раз в неделю [n=41]	3 и более раз в неделю [n=8]
Эффективность сна, %	76 [49; 97]	82,5 [47; 93]
Время сна, ч	6,8 [4,5; 9]	6,5 [4,2; 7,9]
Время засыпания, мин	15,9 [3; 167]	16,3 [4,3; 54]
Продолжительность 1-й стадии сна, %	7,5 [1,3; 30]	5,3 [2,6; 21]*
Продолжительность 2-й стадии сна, %	48,5 [19; 62]	50 [29; 68]
Продолжительность 3-й стадии сна, %	20 [5,3; 44]	23 [12; 36]
Продолжительность REM-стадии сна, %	21 [11; 31]	21 [14; 24]
WASO, мин	25,5 [5; 120]	20 [6; 237]
Количество циклов сна, n	4 [2; 7]	4 [1; 5]
Количество пробуждений, n	24,5 [6; 83]	19 [8; 35]
Индекс микропробуждений, эпизоды в час сна	7 [2; 85]	3,7 [2; 21]
Индекс периодических движений нижних конечностей, эпизоды в час сна	5 [0; 60]	3,8 [0; 26]
Индекс апноэ—гипопноэ, эпизоды в час сна	3 [1; 73]	1,8 [0,6; 59]
Средняя сатурация кислорода, SaO ₂ , %	94,7 [90; 97]	94,6 [89; 97]

Примечание. * — $p < 0,05$.

Аналогичные сравнения проведены при оценке ответов на вопрос «Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?» по Питтсбургскому опроснику. Среди вариантов ответов были предложены следующие: «очень плохое», «скорее плохое», «достаточно хорошее» и «очень хорошее». Первые и последующие два ответа объединены для анализа в подгруппы с неудовлетворительным и удовлетворительным качеством сна соответственно. Распределение по ответам на вопрос было следующим: 6 (12%) респондентов характеризовали свой сон как «очень плохой»; 16 (33%) — как «скорее плохой», 15 (31%) — как «достаточно хороший», 12 (24%) участников оставили этот вопрос без ответа. В выборке не выявили участников, которые бы оценили свой сон как «очень хороший». Кроме того, результаты анализа показали, что из всех пациентов с неудовлетворительным качеством сна только 6 наблюдали снижение качества сна чаще 1 раза в неделю, 16 обследуемых этой группы — реже 1 раза в неделю. В то же время в группе с удовлетворительным качеством сна 6 респондентов отметили его снижение более 1 раза в неделю, а у 8 такой сон определялся реже 1 раза в неделю.

Следующим этапом анализа было сравнение продолжительности сна по данным Питтсбургского опросника и ПСГ у людей с удовлетворительным и неудовлетворительным качеством сна (табл. 2).

Значимых различий при этом не выявили — 7,5 [5; 9] и 7 [5; 9] ч соответственно, хотя обращает на себя внимание факт, что, по данным ПСГ, люди с удовлетворительным качеством сна спят меньше, чем люди с низким качеством сна — 6,4 [2,9; 8,8] и 6,8 [4,8; 9,4] ч соответственно ($p=0,2$). Также наблюдалась тенденция к переоценке продолжительности сна по данным опроса в сравнении с результатами

ПСГ у людей с удовлетворительным качеством сна. Сравнительная оценка показателей сна по данным ПСГ в группах с неудовлетворительным и удовлетворительным качеством сна по данным Питтсбургского опросника показала, что значимые различия есть только по эффективности сна — 87 [53; 97] и 74 [14; 94]% соответственно ($p=0,042$).

Обсуждение

Результаты проведенного анализа не позволяют однозначно рекомендовать использование определенных вопросов, точно оценивающих продолжительность сна или его качество. Субъективно время сна многими воспринимается как время нахождения в кровати. Для оценки продолжительности сна по данным ПСГ из этого параметра вычитается продолжительность засыпания и длительность пробуждений после засыпания. Сами ночные пробуждения, так же как и представленность определенных фаз сна, могут влиять на субъективную оценку качества сна. В настоящем исследовании была поставлена задача выявить причины, которые могут лежать в основе изменений продолжительности или качества сна во время нахождения в лаборатории.

Не все участники исследования спали одинаково хорошо в лаборатории. Субъективно оценили качество своего сна во время сна в лаборатории как более низкое, чем обычно, $1/3$ респондентов. Полученные данные не противоречат наблюдениям в рутинной практике: большинство клиницистов сталкиваются с тем, что новые условия для сна и громоздкое оборудование могут влиять на качество сна и его продолжительность. В ряде научных исследований во избежание этой ситуации ПСГ проводят в течение двух ночей и для анализа берут данные вто-

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей сна при ПСГ в группах с неудовлетворительным и удовлетворительным качеством сна по данным Питтсбургского опросника, Me [min; max]

Параметр ПСГ	Группа участников	
	с неудовлетворительным качеством сна (n=22)	с удовлетворительным качеством сна (n=15)
Эффективность сна, %	87 [53; 97]	74 [47; 94]*
Время сна, ч	6,9±1,3	6,2±1,6
Время засыпания, мин	10,8 [3; 111]	15 [3; 201]
Продолжительность 1-й стадии сна, %	6,3 [1,3; 10]	6,8 [2; 30]
Продолжительность 2-й стадии сна, %	50 [19; 62]	45 [29; 68]
Продолжительность 3-й стадии сна, %	20 [11; 44]	23 [5; 36]
Продолжительность REM-стадии сна, %	23 [14; 31]	19 [11; 34]
WASO, мин	42 [2; 255]	41 [6; 278]
Количество циклов сна, n	4 [3; 7]	4 [1; 6]
Количество пробуждений, n	23 [6; 43]	19 [8; 83]
Индекс микропробуждений, эпизоды в час сна	4,6 [2; 85]	9,5 [2; 61]
Индекс периодических движений нижних конечностей, эпизоды в час сна	0,5 [0; 60]	0,8 [0; 37]
Индекс апноэ—гипопноэ, эпизоды в час сна	2,6 [0,6; 7,8]	5,1 [0,3; 73]
Средняя сатурация кислорода, SaO ₂ , %	96 [90; 98]	94 [89; 98]

Примечание. * — $p < 0,05$.

рого исследования [13]. Так называемый «эффект первой ночи» проявляется увеличением продолжительности засыпания, времени наступления фазы REM-сна, низкой его представленностью и более низкой эффективностью сна [14]. В то же время у пациентов с депрессией, страдающих нарушениями сна, был показан обратный эффект с улучшением характеристик сна во время ПСГ в первую ночь [15].

Качество сна может оцениваться разными способами. В настоящем исследовании были использованы как качественные показатели, так и количественные. Оценка среднего качества сна по ВАШ не позволяет сказать, как изменится качество сна в лаборатории. В мировой практике визуальные шкалы используются для оценки динамики изменений различных параметров сна при лечении, а не только качества сна [16].

По данным ПСГ, различия между группами участников, отметивших неудовлетворенность качеством сна и его хорошее качество, были значимыми только по представленности 1-й стадии. Респонденты, субъективно оценившие качество сна как неудовлетворительное, были более точны в его оценке по сравнению с оценившими свой сон как хороший, которые занижали его эффективность. Эффективность сна в группе с субъективной низкой оценкой качества сна была выше, чем в группе с субъективной высокой оценкой. Авторы исследования, включавшего молодых женщин, которым была предоставлена возможность спать в разные периоды времени по 6 и 1 ч в течение 10 дней, одними из первых выявили факторы оценки хорошего сна. По результатам исследования, предиктором хорошего сна была его эффективность выше 87%, а не стадийная

структура сна. Качество сна также улучшалось при приближении его времени к акрофазе циркадианного ритма температуры (17:00—21:00) [7]. Исследования, проведенные в группе пожилых людей, показали, что основным предиктором удовлетворенности сном является не его продолжительность, а представленность глубокого сна [17], которая не оценивалась в настоящем исследовании.

При оценке вопроса о наличии нарушений сна не выявили корреляции с качеством сна за последнюю ночь. Респонденты смогли достаточно точно определить продолжительность сна за последнюю ночь в сравнении с ПСГ. Средняя продолжительность сна в опроснике была представлена несколькими вопросами, показавшими разные результаты. Субъективно респонденты оценили продолжительность сна в лаборатории так же, как и при ответе на вопрос «Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца?» из Питтсбургского опросника — 7 [3; 10] и 7 [5; 9] ч ($p=0,07$) и на 1 ч меньше, чем при ответе на вопрос «Сколько часов вы обычно спите?» из Опросника качества сна — 8 [5; 10] ч ($p=0,012$). Эти различия могут быть обусловлены разной субъективной оценкой продолжительности сна и ранней постановкой ПСГ (окончание постановки в среднем в 20—21 ч) и отсутствием факторов, ограничивающих возможности для отхода ко сну дома (общение, телевизор, Интернет и др.). Если обратиться к первоисточнику, то при валидации Питтсбургского опросника субъективная и объективная оценка продолжительности сна не различались [18]. Такие же данные были получены и в специфичных группах, например у пациентов с инсомнией [19]. Существуют определенные

индивидуальные различия в субъективной оценке продолжительности сна и его качества. Частая субъективная недооценка продолжительности и качества сна была включена в отдельную категорию инсомнии — парадоксальная инсомния [20, 21]. В исследовании J. Мегсер и соавт. [22] было показано, что обследуемые с «хорошим сном» переоценивают свою продолжительность сна, а оценившие свой сон как «плохой» ее недооценивают.

Объективная оценка сна по ПСГ выявила более короткую продолжительность сна, чем обычная продолжительность по данным опроса — 6,7 [4,2; 9,4] и 8 [5—10] ч соответственно ($p=0,005$), и не отличалась от средней продолжительности сна за последний месяц — 7 [5; 9] ч ($p=0,4$). высокую частоту низкого качества сна за последний месяц отметили 16,3% обследуемых. При этом данные ПСГ не подтвердили различия в субъективной оценке частоты сна низкого качества. Группа с неудовлетворительным качеством сна переоценивала продолжительность сна почти на 1,5 ч в сравнении с данными ПСГ. Все эти различия свидетельствуют о том, что ПСГ не всегда является методом выбора для оценки сна, особенно в амбулаторных условиях. В этой ситуации вариантом выбора является использование дневника сна, в который пациент вносит данные утром после пробуждения, или применение актиграфии совместно с дневником сна [9].

Субъективная оценка ночных пробуждений также затруднительна. Связано это с тем, что макропробуждения, которые учитываются по ПСГ длительностью более 15 с, часто не ощущаются во время сна. Частота ночных пробуждений составила 1 [0; 10] по данным опроса и 23 [2; 83] по данным ПСГ ($p<0,0001$). Несмотря на существенный разброс зна-

чений и расхождения в субъективной и объективной оценке продолжительности засыпания, эти различия были незначимы ($p=0,9$). В литературе одним из объяснений недооценки продолжительности сна пациентами с инсомнией является невозможность оценки ими времени [23]. В клинической практике такие случаи являются непростыми как для диагностики, так и для выбора тактики лечения [24], часто эти пациенты требуют консультации и наблюдения у психиатров.

Продолжительность сна у субъективно оценивших качество сна в лаборатории «хуже, чем дома», была, по данным опроса, короче, несмотря на одинаковую продолжительность сна по ПСГ. При этом большинство респондентов в лаборатории спали больше, чем в среднем за прошедший месяц. Точная субъективная оценка количества ночных пробуждений затруднительна.

Качество сна в лаборатории может влиять на оценку продолжительности сна. Респонденты, отрицающие изменение качества сна, переоценивают продолжительность своего сна.

При проведении опросов следует разделять продолжительность сна за последнюю ночь и среднюю (в целом/за последний месяц). Оценка средней продолжительности сна при наличии временных рамок может отличаться. Так, субъективная продолжительность сна за последний месяц больше, чем просто средняя продолжительность сна.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ 14-06-00219.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European heart journal*. 2011;32(12):1484-1492. <https://doi.org/93/eurheartj/ehf007>
- Strine TW, Chapman DP. Associations of frequent sleep insufficiency with health-related quality of life and health behaviors. *Sleep medicine*. 2005;6(1):23-27. <https://doi.org/016/j.sleep.2004.06.003>
- Terman M. Light on sleep. In: Schwartz WJ, ed. *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice*. Basel, Switzerland: Karger; 1997. <https://doi.org/10.1159/000061557>
- Di Milia L, Mummery K. The association between job related factors, short sleep and obesity. *Industrial health*. 2009;47(4):363-368. <https://doi.org/10.2486/indhealth.47.363>
- Kripke D, Garfinkel L, Wingard D, Klauber M, Marler M. Mortality Associated With Sleep Duration and Insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(2):131-136. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.2.131>
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*. 2010;33(5):585-592. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.585>
- Åkerstedt T, Hume K, Minors D, Waterhouse J. The meaning of good sleep: a longitudinal study of polysomnography and subjective sleep quality. *Journal of Sleep Research*. 1994;3:152-158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00122.x>
- Левин Я.И., Елигулашвили Т.С., Посохов С.И., Ковров Г.В., Башмаков М.Ю. *Фармакотерапия инсомний: роль имована*. В сб.: Расстройство сна (под ред. Александровского Ю.А. и Вейна А.М.). СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995. [Levin YI, Eligulashvili TS, Posohov SI, Kovrov GV, Bashmakov MY. *Pharmacotherapy of insomnia: role of Imovan*. In: Alexandrovskiy YA. and Vein A.M., eds. *Sleep disorders*. SPb.: Med Inform Agency. 1995. (In Russ.)].
- Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak C. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *American Academy of Sleep Medicine Review Paper*. *Sleep*. 2003;26(3):342-392. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.342>
- Баланова Ю.А. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34. [Balanova YA. Scientific and Organizing Committee of the ESSE-RF study. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale and design of the study. *Profilakticheskaya medicina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.)].
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

12. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification*, Version 2.2. American Academy of Sleep, Darien, IL, 2015. Accessed January 25, 2017. Available at: <http://www.aasmnet.org/resources/pdf/scoring-manual-preface.pdf>
13. Bloch KE. Polysomnography: a systematic review. *Technology and Health Care*. 1997;5(4):285-305.
14. Agnew HW Jr, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-266. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x>
15. McCall C, McCall WV. Objective vs. subjective measurements of sleep in depressed insomniacs: first night effect or reverse first night effect? *J Clin Sleep Med*. 2012;8(1):59-65. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1664>
16. Aitken RCB. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proc Royal Soc Med*. 1969;62:989-993.
17. Riedel BW, Lichstein KL. Objective sleep measures and subjective sleep satisfaction: how do older adults with insomnia define a good night's sleep? *Psychology and aging*. 1998;13(1):159. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.13.1.159>
18. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
19. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*. 2012;53(3):737-740. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00330-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00330-6)
20. Trinder J. Subjective insomnia without objective findings: a pseudo-diagnostic classification? *Psychol Bull*. 1988;103:87-94. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.103.1.87>
21. American Academy of Sleep Medicine, 2014. International classification of sleep disorders — third edition (ICSD-3). Darien, Illinois.
22. Mercer JD, Bootzin RR, Lack LC. Insomniac's perception of wake instead of sleep. *Sleep*. 2002;25(5):564-571. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.5.559>
23. Tang NK, Harvey Ag. Time estimation ability and distorted perception of sleep in insomnia. *Behav Sleep Med*. 2005;3(3):134-150. https://doi.org/10.1207/s15402010bsm0303_2
24. Trajanovic NN, Radivojevic V, Kaushansky Y, Shapiro CM. Positive sleep state misperception — a new concept of sleep misperception. *Sleep Medicine*. 2007;8(2):111-118. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.013>

Нарушения сна — важный фактор в комбинации «малых» симптомов рассеянного склероза

Э.З. ЯКУПОВ^{1, 2*}, Ю.В. ТРОШИНА^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; ²ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье», Казань, Россия

Цель исследования. Изучить клинико-нейрофизиологические особенности нарушений сна у пациентов с различными формами рассеянного склероза (РС), их влияние на качество жизни, течение и прогноз заболевания. Выявить влияние нарушений сна на формирование и поддержание синдрома хронической усталости у пациентов с РС. **Материал и методы.** Обследованы 54 пациента с различными формами РС и 54 здоровых добровольца. Использовались общеклинические методы исследования с применением нейропсихологического тестирования (выявление тревожно-депрессивных состояний), шкал субъективной оценки качества сна (определение выраженности дневной сонливости, синдрома хронической усталости, показателя качества жизни) и их последующее соотношение с нейровизуализационными и нейрофизиологическими данными. **Результаты и заключение.** Анализ данных показал высокую частоту нарушений сна, ассоциированных с тревожными расстройствами и иной коморбидной патологией, которые значительно чаще встречаются среди пациентов с РС.

Ключевые слова: нарушения сна, тревога, полисомнография, рассеянный склероз, синдром хронической усталости.

Sleep disturbances — an important factor in combination with «minor» symptoms of multiple sclerosis

E.Z. YAKUPOV, YU.V. TROSHINA

Kazan State Medical University, Kazan, Russia; LLC Scientific Research Medical Complex «Your Health», Kazan, Russia

Objective. To investigate the clinical and neurophysiological features of sleep disorders in patients with different forms of multiple sclerosis (MS) and their impact on life quality, dynamic and prognosis of the disease. Identify the impact of sleep disorders on the formation and maintenance of chronic fatigue syndrome in patients with MS. **Material and methods.** General clinical methods of examination like neuropsychological testing (definition of anxiety and depression), the scales of the subjective determination of the quality of sleep, the severity of daytime sleepiness, quality of life, severity of chronic fatigue syndrome) and their subsequent correlation with neuroimaging and neurophysiological data were studied. 54 patients with different forms of MS and 54 healthy volunteers in the control group were selected. **Results and conclusion.** Data analysis showed a high level of sleep disorders associated with anxiety disorders, comorbid pathologies, which is significantly higher in the study group.

Keywords: sleep disorders, anxiety, polysomnography, multiple sclerosis, chronic fatigue syndrome.

Рассеянный склероз (РС) является самым распространенным после черепно-мозговых травм органическим заболеванием центральной нервной системы, встречающимся у лиц молодого возраста [1]. Показатели распространенности РС в мире имеют тенденцию к увеличению. Это связано как с активным внедрением нейровизуализационных методов диагностики, так и с увеличением продолжительности жизни больных, обусловленной улучшением методов лечения, реабилитации, социальной помощи. Кроме того, имеет место и достоверное увеличение количества новых случаев, т.е. реальный рост показателя первичной заболеваемости [2].

Жалобы, предъявляемые пациентами с РС, крайне разнообразны: нарушения чувствительно-

сти, диплопия, головокружения, нарушение функции тазовых органов, спастичность, двигательные расстройства, патологическая хроническая усталость. Кроме того, различные проявления РС могут сочетаться друг с другом, что не позволяет выделить один патогномичный симптом заболевания. Вариативность симптоматики довольно широка и может проявляться: чувствительными нарушениями (40% случаев), зрительными и глазодвигательными расстройствами (35%), нарушениями походки (32%), парезами (24%), головокружениями (8%), сфинктерными нарушениями (6%) [3].

Значительная часть исследователей при изучении РС опирается на анализ этих, так называемых «больших» симптомов заболевания. Однако, кроме

них существует целый ряд других проявлений РС, которые можно назвать по аналогии с «большими» — «малыми» симптомами: астения, общая слабость, депрессия, тревожные расстройства, нарушения сна.

Согласно результатам крупного исследования, проведенного в США в 2014 г. с участием более 2,5 тыс. больных РС, жалобы на астению, патологическую усталость и/или дневную сонливость предъявляют более 60% опрошенных. Течение болезни с наличием тяжелых, зачастую инвалидизирующих симптомов усугубляется выраженной слабостью, сонливостью, апатией, которые значительно ухудшают качество жизни больных РС. Похожие результаты были получены группой российских ученых, показавших, что синдром хронической усталости при количественном анализе (в баллах шкалы выраженности усталости FSS) четко коррелирует с уровнем неврологического дефицита, а также степенью тревожности и наличием депрессивных расстройств. Этот симптом проявляется по-разному в зависимости от формы и типа течения РС и оказывает влияние на качество жизни больных [4, 5].

В ряде исследований, представленных на Европейском конгрессе исследователей сна в 2014 г., показано, что в большинстве своем патологическая хроническая усталость и дневная сонливость вызваны именно нарушениями ночного сна — отсроченным засыпанием, нарушением его поддержания, синдромом беспокойных ног. Кроме того, была предпринята попытка соотнести данную симптоматику с топическим расположением очагов демиелинизации [6, 7].

Анализ литературы по исследованиям в области РС показывает, что крайне малое внимание уделяется нарушениям сна у больных с этой патологией, в то же время нарушения сна у этой категории больных оказывают существенное влияние на их качество жизни. Очевидно, что коморбидные состояния могут стать как причиной нарушений сна, так и усугубить течение основного заболевания. И наоборот, имеющиеся нарушения сна зачастую являются predisposing факторами развития ряда психических и соматических заболеваний [8].

Цель исследования — изучить клинико-нейрофизиологические особенности нарушений сна у пациентов с различными формами РС, их влияние на качество жизни, течение и прогноз заболевания, выявить влияние нарушений сна на формирование и развитие синдрома хронической усталости.

Материал и методы

Основную группу составили 54 пациента (42 женщины и 12 мужчин) с различными формами РС в возрасте от 16 лет до 61 года, которые имели максимальное значение по EDSS (*англ.* Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки

степени инвалидизации) — 6 баллов, проходили плановое лечение или наблюдались на базе лечебных учреждений с июня 2015 г. по сентябрь 2016 г. На момент включения диагноз РС был выставлен и соответствовал пересмотренным критериям Мак-Дональда. Распределение по возрасту было следующим: до 30 лет — 19 пациентов, 31–40 лет — 18, 41–50 лет — 8, 51 год и более — 9 больных.

Все пациенты соответствовали критериям включения и исключения для данного исследования. *Критерии включения:* клинически и радиологически подтвержденный диагноз РС, возраст от 16 лет и более, физическая и интеллектуальная дееспособность, способность отвечать на вопросы анкеты. *Критерии исключения:* возраст менее 16 лет, неспособность адекватно отвечать на вопросы анкет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (декомпенсированная сердечно-легочная болезнь, онкологические заболевания, декомпенсированная почечная недостаточность, злоупотребление алкоголем), а также беременность.

Группу сравнения составили 54 здоровых добровольца, сопоставимые по демографическим характеристикам с основной группой. В группе сравнения соответствующее распределение было таковым: до 30 лет — 13 участников, 31–40 лет — 20, 41–50 лет — 10, 51 год и более — 9 человек.

Всеми больными было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Этапы исследования содержали общеклинические, нейропсихологические и специальные инструментальные методы. Общеклинические включали: сбор анамнеза жизни, оценку жалоб больного, в том числе на нарушения сна и общую слабость, сниженный фон настроения, анализ истории заболевания (данные о возрасте дебюта, течении, частоте обострений, получаемой терапии), определение объективного статуса больного, физикальный осмотр, оценку неврологического статуса с определением степени выраженности неврологического дефицита (в баллах по шкале EDSS). Для выявления критерия исключения, касающегося наличия сопутствующих соматических патологий, оценивались данные рутинных анализов: результаты общего и биохимического анализов крови, мочи, результаты электрокардиографии.

Нейропсихологический профиль определяли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), а также Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), шкалы оценки дневной сонливости (ESS), выраженности утомляемости (FSS), визуальной аналоговой шкалы качества сна (ВАШ), Европейского опросника качества жизни (EQ5D).

Кроме того, оценивали результаты нейровизуализации больных с анализом количества и распространенности очагов демиелинизации по данным

магнитно-резонансной томографии (МРТ) (изображения получены на аппарате Magnetom Symphony 1,5T, «Siemens», Германия). Для объективной оценки качественных и количественных нарушений сна использовали полисомнографию (ПСГ) — наиболее точный и полный метод оценки состояния организма во время сна, с регистрацией ряда показателей (электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы, дыхательных характеристик, уровня сатурации). ПСГ была выполнена на базе сомнологического центра ООО «Научно-исследовательский медицинский комплекс «Ваше здоровье» (Казань) с помощью стационарного полисомнографического оборудования Alice 5 Sleepware Respironics System («Philips», США), программного обеспечения Alice Sleepware v. 2.8.78 с видеорегистрацией.

Статистический анализ результатов осуществляли с помощью программы IBM SPSS Statistica 20.0. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$ (уровень вероятности более 95%).

Проводили описательный и сравнительный анализ данных. Для описания значений в группах в рамках дескриптивной статистики использовались следующие параметры: медиана, интерквартильный размах. Сравнительный анализ независимых совокупностей количественных переменных основывался на определении достоверности разницы показателей по U -критерию Манна—Уитни. Для оценки качественных переменных применялся χ^2 Пирсона, а также χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Наличие корреляционных связей выявлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связей определялась с использованием шкалы Чеддока, где теснота $R < 0,1$ расценивается как незначимая, $R = 0,1-0,3$ — слабая, $R = 0,3-0,5$ — умеренная, $R = 0,5-0,7$ — заметная, $R = 0,7-0,9$ — высокая, $R = 0,9-0,99$ — весьма высокая.

Результаты

По типу течения РС пациенты распределились следующим образом: ремиттирующий РС (РРС) — 50% ($n=27$) больных, первично-прогрессирующий РС (ППРС) — 33,3% ($n=18$), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС) — 14,8% ($n=8$), клинически изолированный синдром (КИС) — 1,85% ($n=1$). На момент исследования у 38 (70,4%) пациентов наблюдали фазу обострения РС.

Средняя длительность заболевания в основной группе составила $6,7 \pm 0,6$ года (95% ДИ 5,6—8,0). По частоте обострений значительная часть (46,3%, $n=25$) пациентов имела двукратное число эксацербаций в год, у 1/3 (33%, $n=18$) пациентов ежегодно отмечался лишь один эпизод ухудшения состояния. Остальные отмечали наличие обострений 2 раза в год и реже.

Картина МРТ 72,2% ($n=39$) больных отличалась множественным поражением белого вещества с преимущественным поражением перивентрикулярного отдела белого вещества, с характерными размерами около 3—5 мм, гиперинтенсивным в T1-режиме. В остальных наблюдениях количество очагов было до 6. При этом в 14 случаях отмечалось также поражение спинного мозга (цереброспинальная форма) и в 1 случае — мозжечка. Распределение по баллам шкалы EDSS (с учетом критерия исключения — значение более 6 баллов) определилось медианой 3 [3; 4].

Важным являлось определение наличия сопутствующей патологии, объясняющей нарушения сна и прочую симптоматику, в связи с чем могла быть получена возможность исключения коморбидности РС с инсомническими расстройствами, чтобы рассмотреть их отдельным звеном в патогенезе демиелинизации. Выявление причинно-следственных связей и выделение каких-либо из них в качестве первичных факторов позволило бы говорить о вторичности прочих симптомов: тревоги, депрессии, астенических расстройств в рамках РС.

Показатели шкал HADS, ESS, EQ5D, PSQI также демонстрируют значительное ухудшение по всем показателям у больных основной группы. Избыточную дневную сонливость можно отнести к постсомническим расстройствам, которые имеют схожую клинику с дневными проявлениями синдрома хронической усталости. Поэтому так важно дифференцировать эти состояния. При оценке показателей шкалы ESS медиана в основной группе составила 8,0 балла, что уже само по себе является пограничным уровнем для избыточной дневной сонливости, при этом в группе сравнения аналогичный показатель был равен 6,0 балла.

По шкале HADS медиана уровня тревоги для основной группы составила 7,0 балла, для группы сравнения — 5,0 балла, депрессии — 8,0 и 6,0 балла соответственно, что в обоих случаях статистически достоверно отличалось ($p < 0,001$).

Показатели ВАШ качества сна в группах значительно различались. Максимальным считается 10,0 балла — сон освежающий, без пробуждений, с хорошим засыпанием, тогда как нижняя граница (1,0 балла) представляет собой самое низкое качество сна — сон с частыми пробуждениями, дневной разбитостью, слабостью. У пациентов основной группы среднее значение по ВАШ составило 7 [5; 8] баллов, для группы сравнения — 9 [8; 9] баллов, разница была оценена статистически значимой ($p < 0,001$).

Таким образом, качество сна уже на этапе субъективной оценки было значительно ниже в основной группе.

Для более объективной оценки качества сна использовался PSQI. Показатели этой шкалы в группах также статистически достоверно отличались

Таблица 1. Анализ распространенности астении и нарушений сна у пациентов в группах с различным типом течения РС

Тип течения	Астения		Нарушения сна	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
РРС	22	81,5	13	48,1
ППРС	13	72,1	8	44,4
ВПРС	8	100	7	87,5
КИС	1	100	1	100

($p < 0,001$), медиана в группе пациентов с РС составила 6 баллов, а у здоровых добровольцев — 3 балла.

Проводился корреляционный анализ нейропсихологических характеристик основной группы, который выявил тесную связь между рядом показателей.

Корреляционная связь уровня тревоги и депрессии, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, оказалась статистически значимой и оценивалась на уровне 0,01 (двусторонняя), как и их взаимная связь между баллами PSQI ($p < 0,01$). Выявленные связи, их сила и теснота (оцениваемая как умеренная и заметная по шкале Чеддока) свидетельствуют о выраженной сочетаемости этих признаков у больных с РС, тогда как аналогичные показатели, проанализированные в группе сравнения, выявили лишь наличие слабой связи ($r = 0,27$) между баллами Эпвортской шкалы дневной сонливости (ESS) и PSQI, что позволяет говорить о сочетаемости у больных с РС нарушений сна, тревожных и депрессивных расстройств в отличие от здоровых лиц. При сопоставлении показателей в группах с различным течением заболевания с помощью критерия Краскела—Уоллиса была выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$) в показателе качества жизни у таких пациентов. Так, ППРС и ВПРС не различались значимо по показателю качества жизни, однако разница между РРС и ППРС, а также между РРС и ВПРС была значима ($p = 0,032$ и $p = 0,023$ соответственно) (табл. 1).

Астения присутствовала при всех типах течения заболевания, но максимальный процент выявлен при РРС и при ВПРС (100%). Жалобы на нарушения сна отмечались менее чем у половины обследованных с РРС и ППРС, в также у 87,5% пациентов с ВПРС.

Эффективность сна как первый общий качественный показатель представляет собой отношение общего времени сна ко времени, проведенному в постели с момента выключения света. Нормальным показателем считается уровень, колеблющийся в пределах 92—98%, удовлетворительным — более 90%. В обеих группах эффективность сна для основной группы составила 75,6 [65; 79]%, для группы сравнения — 85,0 [78; 89]% ($p < 0,001$). Эффективность сна у пациентов с ВПРС оказалась минимальной — медиана составила 66%, при РРС — 78% ($p = 0,04$).

Важным дополнением к показателям общих объективных характеристик сна является их сопо-

ставление с субъективными, необходимое для выявления фактора вероятной недооценки либо переоценки обследуемыми качества своего сна. В связи с этим была проведена оценка связей показателя качества сна по ВАШ с объективными (латентность, эффективность) результатами, полученными с помощью ПСГ. Связь между показателем качества сна по ВАШ и эффективностью сна по данным ПСГ можно оценить как умеренную прямую ($r = 0,45$, $p < 0,001$), между ВАШ и латентностью сна — как обратную умеренную ($r = -0,33$; $p < 0,001$). Таким образом, время засыпания и количество пробуждений ночью являются теми непосредственными показателями, на которые опирается пациент в оценке качества сна по ВАШ. Это также показывает, что пациенты достаточно эффективно могут отмечать у себя нарушения сна, что важно при оценке наличия «малых» симптомов РС, а соответственно, при постановке диагноза и в дальнейшем лечении. Анализ полученных данных позволяет говорить об убедительных различиях в представленности различных фаз сна в основной группе и группе сравнения. Медиана времени 1-й фазы сна в основной группе составила 21,5 [12; 27]%, что значимо превышает средние нормальные показатели и свидетельствует о преобладании поверхностного сна; в группе здоровых лиц этот показатель составил 14 [10; 20]%. В связи с этим возможно компенсаторное снижение представленности более глубоких фаз у больных РС. Действительно, 2-й цикл фазы медленного сна (ФМС) в основной группе больных занимает меньший процент времени, что является статистически значимым показателем, в отличие от группы сравнения.

Кроме того, 3-й цикл ФМС у больных РС оказался на уровне группы сравнения, фаза быстрого сна (ФБС) составляет меньший процент времени у больных основной группы, но это различие статистически незначимо ($p = 0,145$).

Таким образом, результаты нейропсихологического тестирования обследованных показали, что в основной группе преобладают тревожные, депрессивные состояния, нарушения сна, что подтверждается объективными данными ПСГ — увеличением поверхностного сна, снижением процента более глубоких стадий ФМС.

Для сопоставления и выявления возможной связи представленности фаз сна с данными нейропсихологических характеристик проводился корреляционный анализ между этими показателями (табл. 2).

При оценке соотношения фаз сна с другими показателями ПСГ у больных РС выявили корреляционную связь от заметной до умеренной между продолжительностью сна в каждой из фаз. Обнаружена сильная обратная связь между увеличением процента ФМС в 1-м и 2-м циклах с ФБС. Таким образом, удлинение именно поверхностного сна вносит максимальный вклад в снижение процента ФБС. Также

Таблица 2. Соотношение показателей нейропсихологического тестирования с фазами и стадиями сна у пациентов с РС

Показатель	Фаза сна			
	1-я стадия ФМС	2-я стадия ФМС	3-я стадия ФМС	ФБС
ВАШ	-0,24* 0,013	0,28** 0,004	0,06 0,530	-0,29 0,77
HADS (тревога)	0,23* 0,017	-0,043*** 0,000	-0,002 0,981	-0,023 0,817
HADS (депрессия)	0,39*** 0,000	-0,041*** 0,000	-0,04 0,670	-0,08 0,421
PSQI	0,36*** 0,000	0,42*** 0,000	0,04 0,70	0,13 0,173
Эффективность сна	-0,20* 0,035	0,20* 0,038	0,15 0,128	0,11 0,908
ФМС (1-й цикл)	1,0 —	-0,38*** 0,000	-0,28** 0,003	-0,40*** 0,000
ФМС (2-й цикл)	-0,38*** 0,000	1,0 —	0,15 0,117	-0,21* 0,034
ФМС (3-й цикл)	-0,28** -0,003	-0,15 0,117	1,0 —	-0,41*** 0,000
ФБС	-0,40*** 0,000	-0,21* 0,034	-0,41*** 0,000	1,0 —

Примечание. Оценка проведена с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,0001$.

Таблица 3. Показатели сатурации в ночное время в группах обследованных

Показатель	Пациенты с РС		Группа сравнения		p
	Me	ИКР	Me	ИКР	
SpO ₂ мин, %	92	[90; 94]	93	[92; 94]	0,014
SpO ₂ ср., %	95	[94; 96]	96	[95; 97]	0,428

Примечание. Me — медиана, ИКР — интерквартильный размах.

у пациентов с РС показатель поверхностного сна обнаруживает слабую обратную связь с качеством сна по ВАШ, прямую — с показателем эффективности сна, уровнем тревоги, умеренную прямую — с уровнем депрессии по шкалам HADS ($r=0,39$) и PSQI ($r=0,36$) ($p < 0,001$), что подтверждает теорию об увеличении ФБС при депрессивных расстройствах.

Другим показателем, имеющим важное значение в формировании нарушений сна, является индекс двигательной активности в конечностях (ИДК), увеличение которого может быть особенно важно вследствие его влияния на качество сна, например при синдроме беспокойных ног или синдроме периодического движения в конечностях. Среднее значение этого показателя должно быть не более 15 событий в час, увеличение этого индекса может свидетельствовать о соматическом неблагополучии (анемия, дефицит железа, электролитные нарушения, воздействие ряда препаратов, полинейропатия), а также быть появлением идиопатического двигательного расстройства. Расстройства двигательной сферы характерны для больных РС вследствие страдания как пирамидной системы, так и чувствительной. При сравнении результатов между группами ИДК в основной группе был выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$) (см. рисунок).

Кроме непосредственных измерений дыхательного потока, в ходе настоящей работы были оцене-

ны также параметры, на которые непосредственно влияет ритм дыхания, — насыщение крови кислородом, сатурация (SpO₂) (табл. 3).

Заключение

Пациенты с РС в значительной мере подвержены нарушениям сна, которые были выявлены у 54% всех обследованных (в группе сравнения у 15%). По типу течения максимально нарушения сна были зафиксированы в группе с ВПРС (100% обследованных) и РРС (81,5%). Эта симптоматика в большинстве случаев сочетается с наличием общей слабости, астении, выраженность которых напрямую зависит от качества и эффективности ночного сна. В структуре нейропсихологических характеристик пациентов с РС преобладала тревожно-депрессивная симптоматика, которая достигала клинически значимого уровня: 42,6% больных с субклинически и клинически выраженной тревогой, 53,7% — с депрессией. ПСГ выявила наличие объективных показателей снижения качества сна, его эффективности у больных РС (эффективность сна у пациентов с ВПРС была минимальной: медиана составила 66%, в группе с РРС — 78%, $p=0,04$); больные с РС чаще страдали двигательными расстройствами во время сна (ИДК в основной группе 17,0 события в час, $p=0,001$); самые высокие показатели уровня ИДК

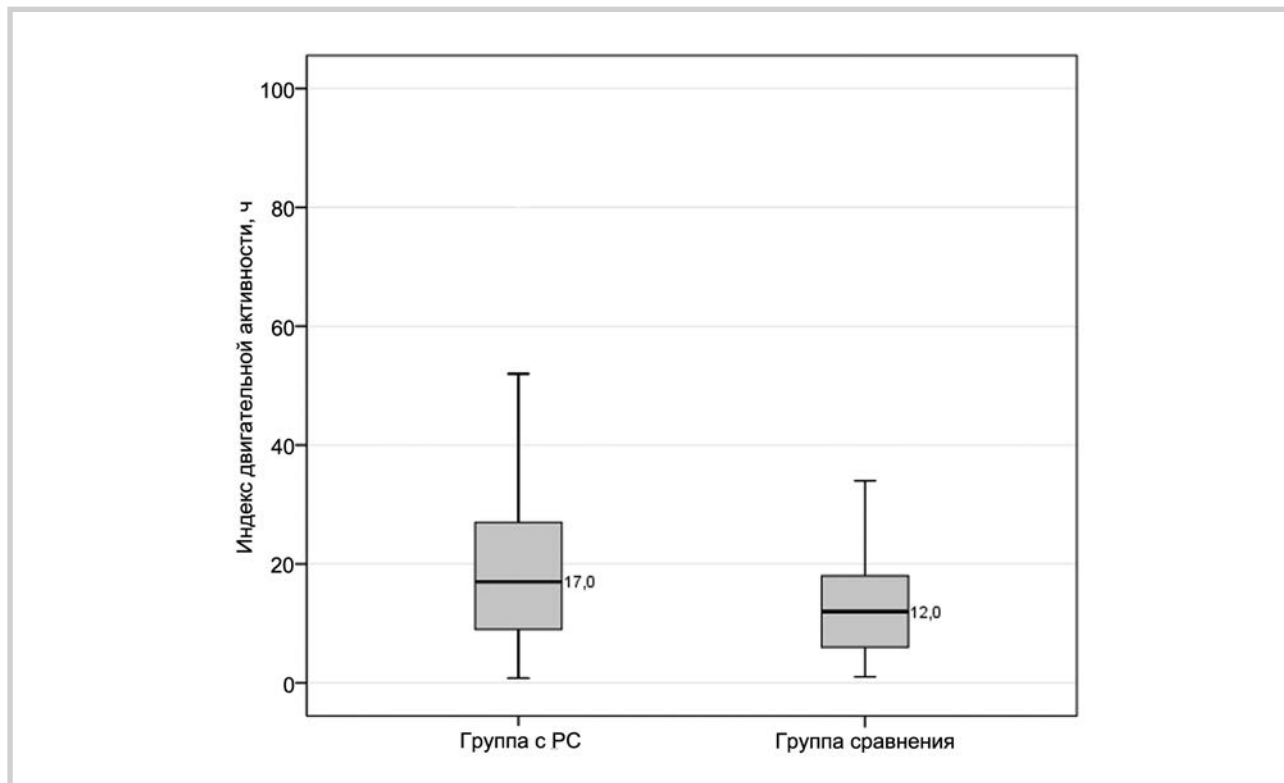


Рисунок. Индекс двигательной активности в конечностях у обследованных лиц.

показали пациенты с ВПРС ($p < 0,05$). Пациенты, страдающие РС, имеют более низкий уровень сатурации в течение ночи. Нарушения сна и их последствия оказывают непосредственное влияние на состояние больных с РС, приводя к ухудшению течения заболевания, качества жизни пациентов. Эта симптоматика имеет выраженную корреляционную связь с показателями по шкале EDSS, проявлением слабости, качеством жизни и имеет выраженное значение при любом типе течения РС, наблюдается в том числе и в период ремиссии, что позволяет выделить особую группу так называемых «малых» сим-

птомов РС, в которую кроме нарушений сна входят синдром хронической усталости, аффективные расстройства. Высокая коморбидность этих состояний диктует необходимость раннего выявления сопутствующей симптоматики, которая в продолжительный межэкзацербационный период продолжает играть важную роль в жизни пациента с РС, снижая качество его жизни, ограничивая круг его общения и трудоспособность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Суслина З.А., Захарова М.Н., Завалишин И.А., Бойко А.Н., Демина Т.Л., Гусев Е.И., Шмитд Т.Е., Яхно Н.Н., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В., Авксентьева М.В., Быкова О.В., Маслова О.И., Хальфин Р.А. Протокол ведения больных «Рассеянный склероз». *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2006;2:25-97. [Suslina ZA, Zakharova MN, Zavalishin IA, Boiko AN, Demina TL, Gusev EI, Shmidt TE, Yakhno NN, Vorob'ev PA, Luk'yantseva DV, Avksent'eva MV, Bykova OV, Maslova OI, Khal'fin RA. Protokol vedeniya bol'nykh «Rasseyannyy skleroz». *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2006;2:25-97. (In Russ.)].
2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Специальный выпуск «Рассеянный склероз»)*. 2002;3-6. [Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Epidemiologicheskie kharakteristiki rasseyannogo skleroza v Rossii. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova (Spetsial'nyi vypusk «Rasseyannyy skleroz»)* 2002;3-6. (In Russ.)].
3. Beer S, Khan F, Kesselring D. Rehabilitation interventions in multiple sclerosis: an overview. *Journal of Neurology*. 2012;259(9):1994-2008. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6577-4>
4. Berg D, Suppran T, Thoma J, Warmuth-Metz M, Horowski A, Zelter B, Magnus T, Rieckmann P, Becker G. Lesion patterns in patients with multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2000;6:156-162.
5. Хомская Е.Д. Нейропсихология эмоций: гипотезы и факты. *Вопросы психологии*. 2002;4:24-31. [Khomsкая ED. Neiropsikhologiya emotsii: gipotezy i fakty. *Voprosy psikhologii*. 2002;4:24-31. (In Russ.)].
6. Elnabil L, Ibrahim E. Polysomnographic picture of multiple sclerosis: Correlation with MRI findings. *Sleep Medicine*. 2013;14:115.
7. Kallweit U, Baumann CR, Harzheim M, Hidalgo H, Pöhlau D, Bassetti CL, Linnebank M, Valko PO. Fatigue and Sleep-Disordered Breathing in Multiple Sclerosis: A Clinically Relevant Association? [Электронный ресурс]. *Multiple Sclerosis International*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/286581>
8. Sahin N, Selouan R, Markowitz C, Melhem ER, Bilello M. Limbic pathway lesions in patients with multiple sclerosis. *Acta Radiologica*. 2015;57(3):341-347. <https://doi.org/10.1177/0284185115578689>

Сравнительное исследование эффективности когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии

П.В. ПЧЕЛИНА^{1*}, А.А. ТАБИДЗЕ², М.Г. ПОЛУЭКТОВ¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия; ²Научный центр «Психотерапевтическая педагогика» Минобрнауки, Москва, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии (КПТ-И) в сравнении с фармакотерапией при хронической инсомнии в российской популяции. **Материал и методы.** Проведено перекрестное исследование 42 больных хронической инсомнией (14 мужчин, 28 женщин) в возрасте от 29 до 80 лет, которые прошли 2 курса лечения: с помощью препарата зопиклон и с применением образовательной методики с элементами КПТ-И. Всем больным производилось ночное полисомнографическое исследование. Оценка эффективности лечения осуществлялась с помощью индекса тяжести инсомнии, опросника по качеству сна Питтсбургского университета, шкалы дисфункциональных убеждений в отношении сна, индекса гигиены сна, шкалы депрессии Бека. **Результаты.** Эффективность лекарственного и нелекарственного методов терапии в отношении инсомнии оказалась сопоставимой. Величина индекса тяжести инсомнии после КПТ-И снизилась на 3,6 (с 17,7±5,3 до 12,8±5,1) балла, после курса зопиклона — на 4,9 (с 16,5±5,8 до 12,9±6,2) балла ($p<0,05$). Однако спустя 2 нед результат сохранялся лишь после применения КПТ (12,9±6,2 балла), по окончании приема зопиклона показатель увеличился до 15,5±4,6 балла. Кроме того, после применения КПТ-И зафиксировали достоверное снижение значений по шкале депрессии Бека (с 11,8±6,9 до 8,5±7,0 балла), шкале гигиены сна (с 26,9±7,5 до 23,9±5,7 балла) и шкале дисфункциональных убеждений в отношении сна (с 104,9±29,7 до 84,4±34,2 балла) ($p<0,05$). Реагировавшие на КПТ-И больные оказались моложе нонреспондеров (40,5±12,9 и 57,2±11,7 года соответственно, $p<0,05$), что позволяет рассматривать более молодой возраст больных как предиктор эффективности КПТ-И. **Заключение.** Лечение хронической инсомнии методом КПТ столь же эффективно, как и фармакотерапия, при том что ее применение сопровождается дополнительным улучшением эмоционального состояния, а эффект сохраняется дольше.

Ключевые слова: хроническая инсомния, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, зопиклон.

Comparative study of effectiveness of cognitive-behavior therapy and zopiclone for chronic insomnia

P.V. PCHELINA, A.A. TABIDZE, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; Scientific Center «Psychotherapeutic Pedagogics», Moscow, Russia

Chronic insomnia is a widespread and therapy resistant sleep disorder associated with multiple diseases and worsening of its course. Cognitive-behavior therapy of insomnia (CBT-I) is a pathogenetically based method of chronic insomnia treatment. 42 patients (male 14, female 28, age from 29 to 80) matched ICSD-3 criteria of chronic insomnia participated in the crossover study including 2-week courses of treatment by CBT-I and Zopiclone. All participants underwent polysomnography. Effectiveness of treatment was evaluated by questionnaires: Insomnia severity index (ISI), Pittsburgh sleep quality index, Beck depression inventory, Disfunctional beliefs about sleep, Sleep hygiene index. Treatment with CBT-I and zopiclone produced similar improvement of sleep quality with Insomnia severity index decreased to 3,6 (from 17,7±5,3 to 12,8±5,1) and 4,9 (from 16,5±5,8 to 12,9±6,2) respectively ($p<0,05$) while after two weeks of stopping treatment the significant difference remained only for CBT-I comparing with zopiclone treatment (12,9±6,2 and 15,5±4,6 points by ISI respectively) ($p<0,05$). The use of CBT-I leads to decrease of level of depression from 11,8±6,9 to 8,5±7, Sleep hygiene index decreases from 26,9±7,5 to 23,9±5,7 and disfunctional beliefs about sleep level drops from 104,9±29,7 to 84,4±34,2 (all these differences were significant at $p<0,05$). Analysis of the characteristics of responders and nonresponders has shown that the mean age of the first ones was younger comparing with nonresponders (40,5±12,9 and 57,2±11,7, $p<0,05$ respectively) that allows us to consider young age as predictor of CBT-I effectiveness. Treatment of chronic insomnia by CBT-I has similar efficacy as pharmacotherapy, but additionally it leads to the improvement of emotional state and its therapeutic effects after discontinuation lasts longer.

Keywords: sleep, sleep disorders, chronic insomnia, cognitive-behavior treatment of insomnia, zopiclone.

Хроническая инсомния рассматривается как распространенное расстройство сна, значительно ухудшающее качество жизни пациентов, резистентное к терапии и ассоциированное с серьезными соматическими заболеваниями.

Распространенность хронической инсомнии в общей популяции составляет, по минимальным оценкам, 6%, что сопоставимо с распространенностью сахарного диабета. Вместе с тем не все врачи имеют четкое представление о том, кто и каким образом должен лечить хроническую инсомнию. Это приводит к гиподиагностике и неправильному лечению с назначением бензодиазепинов. Экономические потери в связи с инсомнией обусловлены тем, что у плохо спящих людей снижается трудоспособность. Они часто отсутствуют на рабочем месте из-за плохого самочувствия и у них в целом в 3 раза меньше «эффективных» рабочих дней, чем у здоровых [1].

Показано, что хроническая инсомния с объективно короткой продолжительностью ночного сна, помимо ухудшения качества жизни больных, ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [2]. Предполагают, что это может быть обусловлено повышением тонуса симпатической нервной системы, нарушением циркадианных ритмов организма, гиперактивностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3, 4].

Снотворные (бензодиазепины, Z-препараты, антагонисты гистаминовых рецепторов), которые эффективны при острой инсомнии, не являются препаратами выбора при хроническом течении инсомнии [5]. Длительный анамнез заболевания, развитие поддерживающих факторов инсомнии и толерантность к медикаментозной терапии делают хроническую инсомнию резистентной к традиционному лечению снотворными и оправдывают назначение антидепрессантов.

После курса лекарственной терапии сохраняется высокий риск рецидива, а при длительном приеме гипнотиков повышается риск развития привыкания и злоупотребления. Кроме того, лекарственные препараты для лечения бессонницы обладают широким спектром побочных эффектов [6].

Когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И) является методом выбора в лечении хронической инсомнии, по данным зарубежных руководств, что подтверждается наличием большого числа клинических исследований. Эффективность этого метода лечения в долгосрочной перспективе выше по сравнению с лечением снотворными препаратами [5]. Применение КПТ-И является патогенетически обоснованным, так как корректирует дисфункциональные убеждения относительно сна и связанные с ними поведенческие факторы. К преимуществам нелекарственной терапии относятся от-

сутствие побочных эффектов, риска развития привыкания и злоупотребления. В то же время полный курс КПТ-И требует больших затрат времени от пациента и врача, поэтому все большую популярность приобретают сокращенные курсы поведенческой терапии (*англ.*: brief behavioral treatment of insomnia — ВВТ-И) и онлайн-курсы [7].

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) активно используется при многих других соматических заболеваниях. Приводятся данные об эффективности ее применения при боли [8, 9] и ожирении [10]. Отсутствие данных об эффективности этого метода лечения при хронической инсомнии в российской популяции сделало необходимым проведение исследования сравнения эффективности КПТ-И и фармакотерапии.

Материал и методы

Были обследованы 42 пациента (14 мужчин, 28 женщин, в возрасте от 29 до 80 лет, средний возраст 54 года), которым был поставлен диагноз хронической инсомнии согласно критериям 3-й версии Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) [11]. Набор участников производили на базе отделения медицины сна Университетской клинической больницы №3 (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»).

В исследование не включались пациенты: 1) принимающие препараты, которые оказывают влияние на сон, отказывающиеся или не имеющие возможности прекратить их прием как минимум за 1 нед до начала исследования и на весь период исследования; 2) злоупотреблявшие лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе; 3) имеющие ранее диагностированные эндогенные психические заболевания; 4) с деменцией; 5) в период беременности и лактации; 6) работающие посменно; 7) имеющие иные заболевания, которые влияют на глубину и продолжительность сна: синдром обструктивного апноэ во сне средней и тяжелой степени (индекс апноэ/гипопноэ 15 и более эпизодов в час), синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей во сне с индексом периодических движений конечностей 15 и более эпизодов в час), выраженный болевой синдром; 8) имеющие тяжелые хронические заболевания, а также соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, которые не позволяют принимать участие в исследовании.

Все испытуемые подписывали информированное согласие согласно форме, установленной и одобренной Локальным комитетом по этике при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Исследование имело перекрестный (кроссоверный) дизайн, при котором каждый испытуемый прошел 2 курса лечения в случайной последователь-

ности: 1) с применением препарата зопиклон 7,5 мг за 30 мин до укладывания в течение 2 нед; 2) с применением структурированной образовательной методики с элементами КПТ-И.

Для определения очередности применения метода лечения (КПТ-И или зопиклон) в каждом случае производилась рандомизация карточным методом. В результате пациент определялся либо в группу, где первым методом лечения было применение снотворного средства, а вторым — образовательная методика (1-я группа), либо в группу, где сначала проводилась образовательная методика, а затем назначалось снотворное средство (2-я группа). Группы были однородны по полу: 50% мужчин в 1-й группе против 54% во 2-й; возрасту: $54,1 \pm 15$ лет в 1-й группе против $47,4 \pm 14,1$ года во 2-й; антропометрическим характеристикам и результатам полисомнографии (ПСГ), психометрических и сомнологических опросников.

После каждого из курсов лечения испытуемые проходили 2-недельный период так называемой отмычки, когда не использовался ни один из методов лечения, что давало возможность оценить стабильность терапевтического эффекта.

Заполнение опросников осуществлялось до и после каждого из курсов лечения, а также после двухнедельной отмычки. Таким образом, общая продолжительность участия в исследовании составляла 8 нед, для каждого из пациентов предполагалось осуществление 6 визитов, в которые входили ПСГ, 2 индивидуальных занятия с врачом и 5 заполнений опросников.

Из 42 пациентов, подписавших согласие на участие в исследовании, 1 больной выбыл после проведения ПСГ в связи с выявлением синдрома периодических движений конечностей, 3 — на этапе лекарственного лечения в связи с непереносимостью зопиклона: в связи с аллергической реакцией (пациент из 1-й группы), из-за непереносимости побочных эффектов зопиклона — горького вкуса во рту (2-я группа), в связи с обострением хронического заболевания (2-я группа). Остальные больные хорошо перенесли оба курса лечения и не отмечали ухудшения сна или самочувствия в целом. Весь курс лечения прошли 38 пациентов (13 мужчин и 25 женщин), после чего 9 выбыли из исследования в связи с необходимостью назначения более эффективного метода лечения нарушений сна. Остальные 29 пациентов прошли двухнедельный период наблюдения после 2-го этапа лечения (рис. 1).

Моделью структурированной образовательной методики КПТ-И стал сокращенный курс поведенческой терапии (ВВТ-1), эффективность которого была подтверждена в исследовании D. Buysse и соавт. [12].

Методика КПТ-И осуществлялась в форме двух индивидуальных сессий продолжительностью 1 ч

1 раз в неделю. Методика включала в себя опрос о проблемах сна больного, беседу о механизмах регуляции сна, причинах развития и хронификации инсомнии и распространенных стратегиях поведения при ней; обсуждение дневников сна, заполняемых пациентом; обсуждение методики ограничения времени нахождения в постели и установление индивидуального режима; обсуждение способов контроля внешней стимуляции; обсуждение правил гигиены сна; выдача памятки, включающей упомянутые принципы; обсуждение релаксационных методик. В качестве релаксационной методики пациентам предоставлялась авторская обучающая запись А.А. Табидзе «Сеанс релаксации и отдыха при бессоннице» (Научный центр «Психотерапевтическая педагогика» Минобрнауки РФ). Аудиозапись представляет собой вариант обучения методам аутогенной тренировки, ее длительность составляет 32 мин. Пациентам предлагалось ежедневное однократное прослушивание аудиозаписи в наушниках после укладывания в постель и выключения света.

До начала лечения всем больным проводилось ПСГ во время ночного сна в условиях палаты стационара (без адаптационной ночи) с целью исключения других расстройств сна которые могут влиять на его субъективное ощущение, такие как расстройства дыхания и движений во сне. С этой целью проводилась регистрация 6-канальной электроэнцефалограммы в монополярных отведениях F_pA_2 , F_pA_1 , C_3A_2 , C_4A_1 , O_1A_2 , O_2A_1 , двух каналов электроокулограммы, 1-го канала электромиограммы (ЭМГ) подбородочных мышц, двух каналов ЭМГ передних большеберцовых мышц с двух сторон, электрокардиограммы, показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации), положения тела в постели с параллельным видеомониторингом. Расшифровка данных проводилась согласно критериям Американской академии медицины сна 2007 г. [13] с добавлениями от 2012 г. [14].

В рамках первого визита проводилось структурированное клиническое интервью, затем пациенты самостоятельно заполняли опросники: шкалу депрессии Бека [15], шкалу тревоги Спилбергера [16], Торонтскую алекситимическую шкалу, краткая версия (TAS-20) [17], пятифакторный опросник личности (BFQ-2R) [18], индекс тяжести инсомнии (ИТИ) [19], опросник по качеству сна Питтсбургского университета, известный как Питтсбургский индекс качества сна (ПИКС) [20], индекс гигиены сна (ИГС) [21], шкалу дисфункциональных убеждений в отношении сна (ШДУС) [22].

В течение последующих четырех визитов пациенты каждый раз заполняли шкалу депрессии Бека, шкалу тревоги Спилбергера, ИТИ, ПИКС, ИГС, ШДУС.

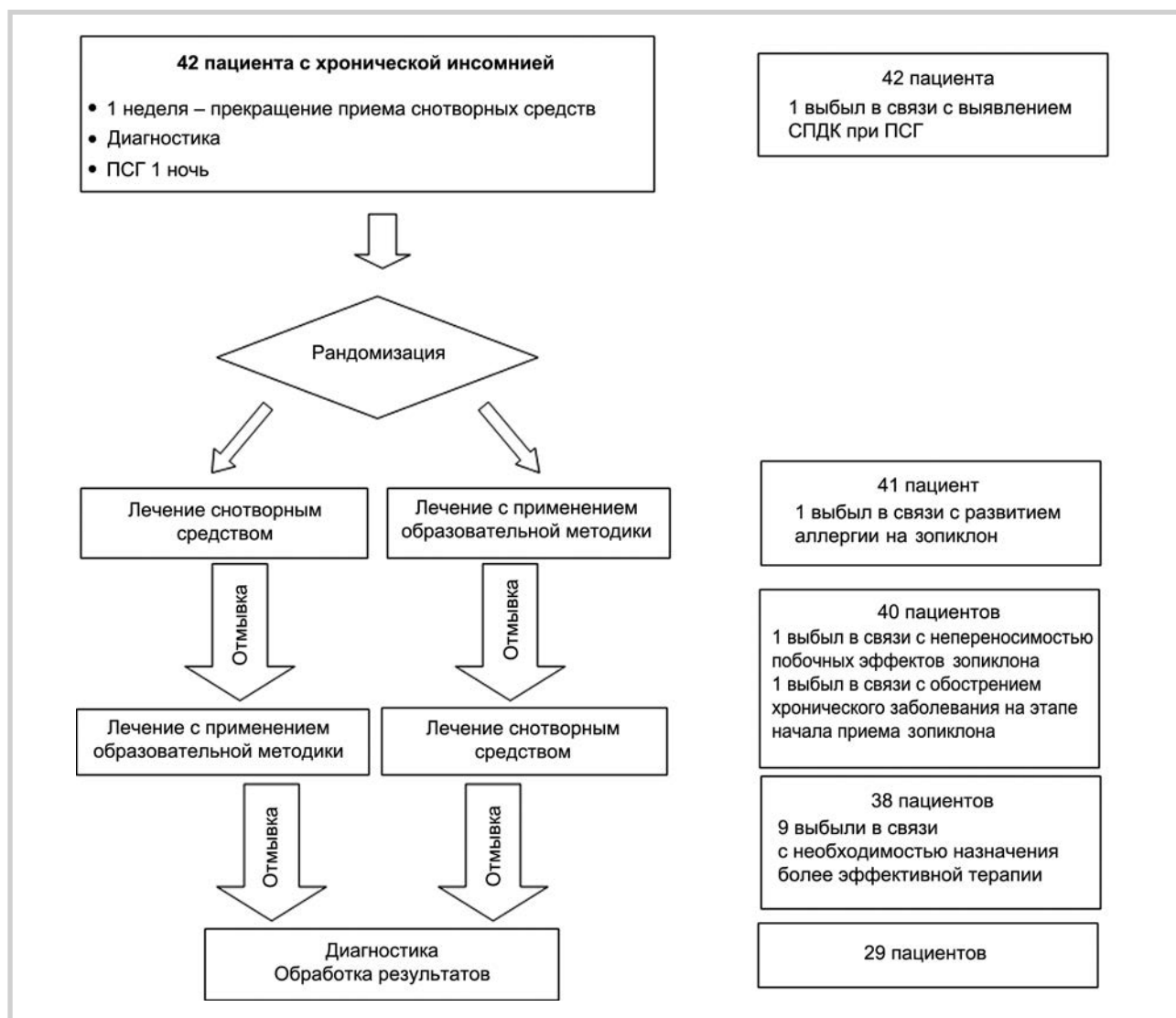


Рис. 1. Схема обследования и формирования потока пациентов.

Также на протяжении всего периода исследования пациенты ежедневно вели дневник сна, в котором они указывали следующие показатели: время укладывания, время подъема, примерное время засыпания, количество и примерную продолжительность ночных пробуждений.

Статистическая обработка. Формирование статистической матрицы и обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 7.0. Эффективность лечения инсомнии в соответствии с протоколом (РР) определяли для всех пациентов, удовлетворявших критериям включения и исключения, которые прошли хотя бы один курс лечения и два комплекса диагностических процедур до и после лечения.

Описательные данные по каждому пациенту представлены в виде среднего и стандартного отклонения для непрерывных переменных. Для каче-

ственных и ранговых значений данные представлялись в виде процентных отношений.

Определение достоверности различий непрерывных переменных как в независимых выборках, так и при повторных измерениях производилось с использованием *t*-критерия Стьюдента после проверки нормальности распределения по методу Колмогорова—Смирнова.

За критерии эффективности терапии принималось: снижение показателя ИТИ на 50% или на 8 баллов и более в сравнении с показателем перед началом лечения и/или снижение показателя ПИКС более чем на 3 балла в сравнении с показателем перед началом лечения. Критерий ремиссии расценивался как достижение показателя ИТИ 7 баллов и менее и/или достижение показателя ПИКС 5 баллов и менее. Эти критерии были использованы в работах D. Buysse и соавт. и С. Morin и соавт. [12, 23].

Отсутствие ответа на лечение фиксировалось при снижении показателя ИТИ менее чем на 50% или на 8 баллов в сравнении с показателем перед началом лечения или снижение показателя ПИКС менее чем на 3 балла в сравнении с показателем перед началом лечения. В зависимости от ответа на каждый из методов лечения пациенты были разделены на респондеров и нонреспондеров, фоновые характеристики сравнивались по количественным признакам с применением *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) или *U*-критерия Манна—Уитни (в случае распределения, отличающегося от нормального). Анализ оценки пациентами эффективности предложенных методов лечения проводился с использованием таблиц сопряженности 2×2 и критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности ниже 5 достоверность различий оценивалась с применением точного критерия Фишера. Критический уровень значимости (*p*) для проверки статистических гипотез составлял менее 0,05.

Результаты

Оценка эффективности КПП-И по опросникам качества сна показала достоверное снижение ИТИ сразу после лечения с $17,7 \pm 5,3$ до $12,8 \pm 5,1$ балла ($p < 0,05$) и достоверное снижение ПИКС с $13,3 \pm 3,7$ до $10,6 \pm 4,5$ балла ($p < 0,05$) (рис. 2). При этом низкий уровень ИТИ сохранялся и после двухнедельного периода отмывки и составил $12,9 \pm 6,2$ ($p < 0,05$) балла. Эффективность КПП-И в отношении поддерживающих факторов инсомнии проявлялась достоверным снижением показателя шкалы ИГС с $26,9 \pm 7,5$ до $23,9 \pm 5,7$ балла ($p < 0,05$) и достоверным снижением показателя ШДУС с $104,9 \pm 29,7$ до $84,4 \pm 34,2$ балла ($p < 0,05$). Анализ влияния на показатели эмоционального состояния показал достоверное снижение значений по шкале депрессии Бека с $11,8 \pm 7,0$ до $8,5 \pm 7,0$ балла ($p < 0,05$); однако снижение показателей по шкалам ситуативной и личностной тревоги Спилбергера было недостоверным (с $45,3 \pm 8,9$ до $43,8 \pm 8,7$ балла и с $48,9 \pm 7,0$ до $48,2 \pm 8,3$ балла соответственно). По ответу на КПП-И респондерами были 19 пациентов. Побочных эффектов терапии не зафиксировали.

Эффект терапии препаратом зопиклон проявлялся в виде достоверного снижения ИТИ сразу после лечения с $16,5 \pm 5,8$ до $12,9 \pm 6,2$ балла ($p < 0,05$), однако за время отмывки этот индекс вновь увеличился до $15,5 \pm 4,6$ балла (различия между показателями в фоне и после отмывки недостоверны). Изменения по остальным шкалам также оказались недостоверными: показатель ПИКС уменьшился с $12,1 \pm 4,1$ до $11,7 \pm 4,1$ балла, значение ШДУС увеличилось с $94,0 \pm 34,0$ до $98,2 \pm 35,2$ балла, ИГС — с $25,4 \pm 5,8$ до $25,5 \pm 7,0$ балла, по шкалам ситуативной

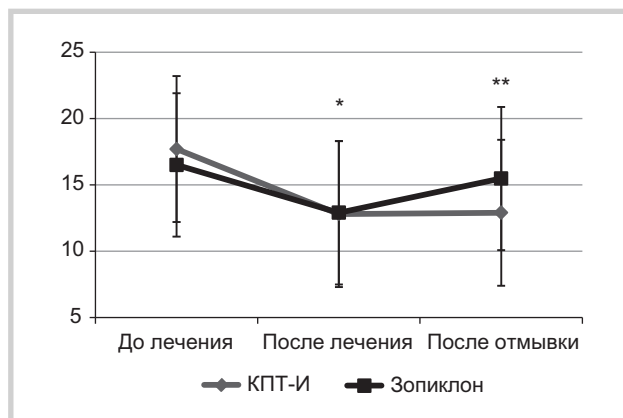


Рис. 2. Динамика результатов ИТИ на фоне лечения КПП-И и зопиклоном и через 2 нед после окончания курса лечения ($p < 0,05$).

* — достоверность отличий значений в фоне и в конце лечения, $p < 0,05$;

** — достоверность отличий значений в фоне и после отмывки, $p < 0,05$.

и личностной тревоги Спилбергера — с $43,1 \pm 8,8$ до $44,5 \pm 9,3$ балла и с $48,3 \pm 8,1$ до $48,3 \pm 8,8$ балла соответственно), по шкале депрессии Бека — с $9,5 \pm 7,3$ до $9,6 \pm 8,1$ балла респондерами оказались 8 пациентов. Было выявлено 2 случая непереносимости зопиклона, связанных с аллергической реакцией на препарат и с выраженным ощущением горечи во рту после приема лекарства.

Эффективность методов терапии также оценивалась по относительному изменению среднего показателя опросников качества сна. На фоне КПП-И выраженность инсомнии по ИТИ уменьшилась на 22%, по ПИКС — на 19%. На фоне приема зопиклона выраженность инсомнии по ИТИ уменьшилась на 20%, по ПИКС — на 2% (рис. 3).

Оба метода показали сравнительно невысокую эффективность, поскольку указанный в критериях показатель (снижение ИТИ на 8 баллов и/или ПИКС на 3 балла) на этапе применения КПП-И был достигнут лишь у 19 пациентов, а на этапе лечения зопиклоном — у 8 пациентов из 38 (50 и 21% соответственно, $df=1$; $\chi^2=6,95$; $p=0,084$).

При анализе ПСГ респондеров и нонреспондеров такие показатели, как индекс эффективности сна, латентность сна, время бодрствования в течение ночи, количество пробуждений в течение ночи, доля 1—3-й стадий фазы медленного сна, доля фазы быстрого сна, продолжительность сна, достоверно не отличались, за исключением представленности 1-й стадии медленного сна в каждой из групп (см. таблицу).

Анализ антропометрических характеристик и результатов фонового анкетирования также не выявил значимой разницы между респондерами и нонреспондерами на КПП-И и зопиклон, за исключением показателей среднего возраста в группах $40,5 \pm 12,9$ и $57,2 \pm 11,7$ года соответственно ($p < 0,05$).

Средний балл по шкале депрессии Бека у респондеров на КПП-И составил $11,8 \pm 5,1$ балла, нон-

Сравнение результатов ПСГ респондеров и нонреспондеров

Показатель	Метод лечения					
	КПТ-И			зопиклон		
	респондеры	нонреспондеры	<i>p</i>	респондеры	нонреспондеры	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i>	19	19		8	30	
Индекс эффективности сна, %	65,7±18,8	63,5±17,6	0,78	71,4±10,6	62,8±19,6	0,1
Латентность сна, мин	41,1±33,3	44,4±29,4	0,60	48,7±30,4	41,7±31,8	0,97
Бодрствование во время сна, мин	105,8±70,4	101,6±76,3	0,75	71,4±40,9	111,7±78,8	0,07
Количество пробуждений	14,8±6,7	12,5±6,3	0,79	15,9±5,7	12,9±6,8	0,66
Стадия ФМС, %:						
1-я	4,6±4,3	3,4±1,9	0,001	3,4±1,6	4,1±3,6	0,03
2-я	60,1±8,1	65,7±8,9	0,43	64,4±6,1	62,2±10,1	0,18
3-я	19,4±8,2	15,4±7,3	0,59	13,5±5,0	18,6±8,3	0,17
ФБС, %	16,2±6,2	15,0±7,7	0,42	18,6±6,7	14,7±7,0	0,96
Продолжительность сна, ч	5,6±1,7	5,7±1,6	0,92	5,6±1,1	5,7±1,8	0,22

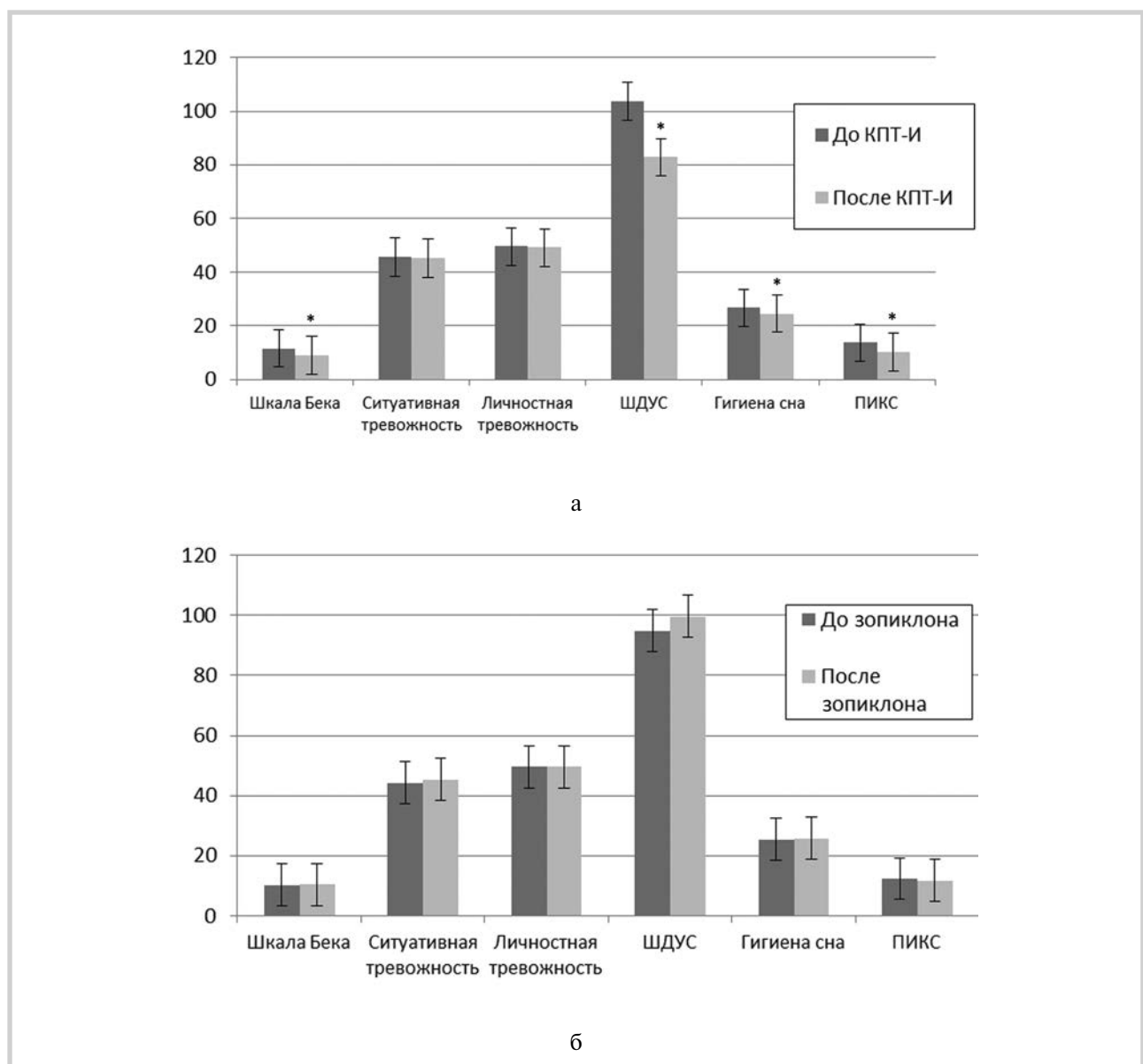


Рис. 3. Динамика результатов анкетирования на фоне лечения КПТ-И и зопиклоном.

* — достоверность отличий значений в фоне и в конце лечения, $p < 0,05$.

респондеров на КПТ-И — $13,0 \pm 7,4$ балла, респондеров на зопиклон — $11,7 \pm 7,1$ балла, нонреспондеров на зопиклон — $12,0 \pm 6,0$ балла.

Средний балл по шкале ситуативной тревожности Спилбергера у респондеров на КПТ-И составил $45,8 \pm 9,2$ балла, нонреспондеров на КПТ-И — $44,4 \pm 6,3$ балла, респондеров на зопиклон — $41,7 \pm 7,6$ балла, нонреспондеров на зопиклон — $45,9 \pm 8,0$ баллов.

Средний балл по шкале личностной тревожности Спилбергера у респондеров на КПТ-И составил $49,7 \pm 6,4$ балла, нонреспондеров на КПТ-И — $48,1 \pm 9,0$ балла, респондеров на зопиклон — $47,3 \pm 9,2$ балла, нонреспондеров на зопиклон — $49,7 \pm 7,4$ балла.

Средний балл по Торонтской шкале алекситимии у респондеров на КПТ-И составил $47,4 \pm 13,2$ балла, нонреспондеров на КПТ-И — $50,5 \pm 12,5$ балла, респондеров на зопиклон — $43,9 \pm 6,9$ балла, нонреспондеров на зопиклон — $50,3 \pm 14,1$ балла.

Средний балл по ШДУС у респондеров на КПТ-И составил $108,2 \pm 24,9$ балла, нонреспондеров на КПТ-И — $103,7 \pm 29,8$ балла, респондеров на зопиклон — $101,4 \pm 35,0$ баллов, нонреспондеров на зопиклон — $107,1 \pm 26,1$ балла.

ИГС у респондеров на КПТ-И составил $29,6 \pm 5,8$, у нонреспондеров КПТ-И — $26,3 \pm 6,6$, у респондеров на зопиклон — $25,0 \pm 3,5$, у нонреспондеров на зопиклон — $28,8 \pm 7,0$.

ПИКС у респондеров на КПТ-И составил $13,7 \pm 3,4$, у нонреспондеров на КПТ-И — $14,1 \pm 3,1$, у респондеров на зопиклон — $13,1 \pm 2,8$, у нонреспондеров на зопиклон — $14,1 \pm 3,2$.

ИТИ у респондеров на КПТ-И составил $19,3 \pm 4,3$, у нонреспондеров на КПТ-И — $17,9 \pm 5,0$, у респондеров на зопиклон — $15,5 \pm 5,3$, у нонреспондеров на зопиклон — $19,3 \pm 4,2$.

Для всех пациентов, прошедших полный курс терапии, проводился анализ эффективности методов лечения в зависимости от последовательности их предъявления. При проведении КПТ-И в первую очередь (2-я группа) число респондеров составило 13 из 21, при применении этого метода во вторую очередь (1-я группа) число респондеров составило 6 из 17 (различия недостоверны). Для зопиклона, назначаемого в первую очередь (1-я группа), число респондеров составило 4 из 17, во вторую очередь (2-я группа) — 4 из 19 (различия недостоверны). Эти результаты свидетельствуют об отсутствии зависимости эффективности терапии от порядка использования методов лечения.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные подтверждают высокую эффективность КПТ-И при лечении хронической инсомнии. В отечественном

клиническом исследовании это было продемонстрировано впервые, в то время как существует большой массив данных зарубежных исследований, подтверждающих этот факт. Так, в исследовании С. Morin [23] было показано, что применение КПТ-И понижало средний показатель ИТИ с 17,3 до 9 баллов, в работе М. Sato и соавт. [24] средний показатель ПИКС снизился с 12,7 до 8,9 балла. В зарубежных клинических рекомендациях по лечению хронической инсомнии метод КПТ-И получил наивысшие рейтинги доказательности и клинической эффективности — IA [5].

Результаты исследования подтвердили, что КПТ-И в долговременной перспективе является более эффективным методом лечения хронической инсомнии, чем курсовой прием зопиклона, что соответствует данным, полученным У. Ма и соавт. [25].

Также Е. Mason и соавт. [26] отмечали, что важным отличием КПТ-И от лекарственной терапии является ее влияние на поддерживающие факторы инсомнии и на сопутствующие нарушения в эмоциональной сфере. Настоящее исследование также показало, что уровень депрессивных проявлений снижается после курса КПТ-И в отличие от курса терапии зопиклоном.

Анализ антропометрических, полисомнографических и психометрических характеристик участников позволил выделить в качестве предиктора эффективности терапии только молодой возраст испытуемых. Этот результат обесценивает PSG в течение одной ночи в качестве диагностического инструмента при хронической инсомнии, в то время как W. Troxel и соавт. [27] показали, что по данным PSG в течение 3 последовательных ночей в домашних условиях более продолжительное общее время сна оказывается ассоциированным с лучшим ответом на КПТ-И. Вероятно, выявленный отрицательный результат обусловлен тем, что одной ночи может быть недостаточно для оценки паттерна сна при хронической инсомнии.

Относительно невысокую эффективность КПТ-И можно объяснить тем, что курс лечения был очень коротким, а сама методика не была стандартизована. Двухнедельный период наблюдения после завершения курса лечения также является недостаточным для оценки сохранения эффекта терапии, в связи с чем планируется дальнейшее наблюдение и анкетирование участников исследования.

Эффективность лечения хронической инсомнии методами КПТ-И в отношении качества сна сопоставима с терапией препаратом зопиклон, а в отдаленном периоде превышает ее. Применение КПТ-И сопровождается улучшением показателей эмоционального состояния пациентов (уровня депрессии), улучшением соблюдения правил гигиены сна и изменением дисфункциональных представлений о сне. Более молодой возраст больных ассоции-

рован с более высокой эффективностью КПТ-И. Объективные характеристики сна больных инсомнией не могут служить предикторами эффективности КПТ-И или фармакотерапии.

Лечение хронической инсомнии методом КПТ столь же эффективно, как и фармакотерапия, при

том что ее применение сопровождается дополнительным улучшением эмоционального состояния, а эффект сохраняется дольше.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Сомнология и медицина сна*. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [*Somnologia i meditsina sna*. National'noe rukovodstvo pam'yati A.M. Veina i Ya.I. Levina. Pod red. Poluektova M.G. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
2. Vgontzas A, Liao D, Bixler E, Vela-bueno A, Chrousos GP. Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with a High Risk for Hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-497.
3. Sofi F, Cesari F, Casini A. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):57-64. <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>
4. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension Research*. 2013;36:985-995. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.70>
5. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *Journal of clinical sleep medicine*. 2008;(5):487-504.
6. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Journal of clinical psychiatry*. 2001;3:118-125. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0303>
7. Ma Y, Dong G, Mita C, Sun S, Peng CK, Yang AC. Publication analysis on insomnia: how much has been done in the past two decades? *Sleep Medicine*. 2015;16:820-826. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.028>
8. Слесарев О.В., Трунин Д.А., Байриков И.М. Когнитивно-поведенческая терапия височно-нижнечелюстных расстройств, осложненных хронической болью: задачи, перспективы и ограничения. *Российский стоматологический журнал*. 2016;20(4):209-214. [Slesarev OV, Trunon DA, Bayrikov IM. Cognitive-behavioral therapy for temporomandibular disorder complicated by chronic pain: challenges, prospects and limitations. *Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal*. 2016;20(4):209-214. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18821/1728-2802>
9. Сулова Е.Ю., Парфенов В.А. Комплексный подход к лечению пациентов с хронической лумбалгией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(10-2):16-21. [Suslova EYu, Parfenov VA. A complex approach to the treatment of patients with chronic lumbalgia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(10-2):16-21. (In Russ.)].
10. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., Савельева Л.В. Эффективность лечения ожирения у больных с инсомнией и синдромом обструктивного апноэ сна. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):26-32. [Strueva NV, Melnichenko GA, Poluektov MG, Savelyeva L.V. The efficiency of obesity treatment in patients with insomnia and obstructive sleep apnea syndrome. *Ozhirenie i metabolizm*. 2016;13(2):26-32. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/OMET2016226-32>
11. *The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]*. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien: American Academy of Sleep Medicine. 2014. https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-413_1
12. Buysse DJ, Germain A, Moul DE, Franzen P, Brar LK, Fletcher ME, Begley A, Houck PR, Mazumdar S, Reynolds III CF, Monk TH. Efficacy of Brief Behavioral Treatment for Chronic Insomnia in Older Adults. *Arch Intern Med*. 2011;171(10):887-889. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.535>
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007:59. https://doi.org/10.1007/978-3-7985-1852-0_7
14. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarath S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:597-619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
15. Beck AT, Steer RA, Brown G. Beck Depression Inventory-II. *PsycTESTS Dataset*. Available at: <http://dx.doi.org/10.1037/t00742-000>
16. *Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин)*. Диагностика эмоционально-нравственного развития. Ред. и сост. Дерманова И.Б. СПб. 2002. [*Issledovanie trevozhnosti (Ch.D. Spilberger, adaptatsiya Yu.L. Khanin)*. Diagnostika emotsional'no-nravstvennogo razvitiya. Red. i sost. Dermanova I.B. SPb; 2002. (In Russ.)].
17. Старостина Е.Г., Тэйлор Г.Д., Квилти Л.К., Бобров А.Е., Мошняга Е.Н., Пузырева Н.В., Боброва М.А., Ивашкина М.Г., Кривчикова М.Н., Шаврикова Е.П., Бэгби Р.М. Торонтская шкала алекситимии (20 пунктов): валидизация русскоязычной версии на выборке терапевтических больных. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;4(20):31-38. [Starostina EG, Taylor GD, Quilty L, Bobrov AE, Moshnyaga EN, Puzyreva NV, Bobrova MA, Ivashkina MG, Krivchikova MN, Shavrikova EP, Bjegebi RM. A New 20-item version of the Toronto alexithymia scale: validation of the russian language translation in a sample of medical patients. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* 2010;4(20):31-38. (In Russ.)].
18. *Пятифакторный опросник личности. Учебно-методическое пособие*. Хромов А.Б. Курган: Изд-во Курганского гос. университета; 2000. [*Pyatifaktornyi oprosnik lichnosti. Uchebno-metodicheskoe posobie*. Khromov A.B. Kurgan: Izd-vo Kurganskogo gos. universiteta; 2000. (In Russ.)].
19. Morin C, Belleville G, Belanger L. The ISI: Psychometric Indicators to detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*. 2011;34(5):601-608.
20. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatry Res*. 1989;28:193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
21. Mastin DF, Bryson J, Corwyn R. Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index. *Journal of behavioral medicine*. 2006;29(3):223-227. <https://doi.org/10.1007/s10865-006-9047-6>
22. Тхостов А.Ш., Рассказова Е.И. *Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна. Учебно-методическое пособие*. М.: Изд-во МГУ; 2007. [Tkhostov ASH, Rasskazova EI. *Shkala disfunktsional'nykh ubezhdenii v otnoshenii sna. Uchebno-metodicheskoe posobie*. M.: Izd-vo MGU; 2007. (In Russ.)].
23. Morin C, Vallieres A, Guay B, Ivers H, Savard J, Merette C, Bastien C, Baillargeon L. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia. *JAMA*. 2009;301:2005-2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.682>
24. Sato M, Yamadera W, Matsushima M, Itoh H, Nakayama K. Clinical efficacy of individual cognitive behavior therapy for psychophysiological insomnia in 20 outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010;64:187-195. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02060.x>
25. Ma Y, Dong M, Mita C, Sun S, Peng C-K, Yang AC. Publication analysis on insomnia: how much has been done in the past two decades? *Sleep Medicine*. 2015;16:820-826. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.12.028>
26. Mason EC, Harvey AG. Insomnia before and after treatment for anxiety and depression. *Journal of Affective Disorders*. 2014;168:415-421. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.020>
27. Troxel WM, Conrad TS, Germain A, Buysse JD. Predictors of Treatment Response to Brief Behavioral Treatment of Insomnia (BBTI) in Older Adults. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(12):1281-1289. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3270>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>

Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование

А.Ю. МЕЛЬНИКОВ^{1*}, С.Ю. ЛАВРИК², Л.Ф. БИКБУЛАТОВА³, И.Г. РАГИНЕНЕ⁴, Я.А. ИВАНОВА⁵, А.В. ЗАХАРОВ⁶

¹ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия; ²ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск, Россия; ³Группа клиник специализированной медицины «Медицинский стандарт», Уфа, Россия; ⁴Центр эстетической медицины «Реновацио», Красноярск, Россия; ⁵ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии по сравнению с препаратом донормил. **Материал и методы.** В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании приняли участие 6 медицинских центров Российской Федерации. В исследование включили 60 пациентов с острой инсомнией в возрасте от 30 до 59 лет, рандомизированных в две группы. Больным одной группы назначали препарат реслип, другой — донормил в одинаковой дозе и по аналогичной схеме. **Результаты.** В обеих группах у большинства пациентов было достигнуто улучшение клинических проявлений острой инсомнии. Выраженность инсомнии, дневная сонливость, ухудшения качества сна в обеих группах снизились с высокой степенью статистической достоверности. Побочные эффекты приема препаратов встречались редко и в большинстве случаев не стали причиной прекращения терапии. Достоверных различий по результатам лечения препаратами реслип и донормил выявлено не было. **Заключение.** Краткосрочный прием препаратов доксиламина оказывает выраженный положительный клинический эффект при острой инсомнии и сочетается с удовлетворительной переносимостью пациентами. Отечественный препарат доксиламина реслип по клинической эффективности и переносимости не отличается от препарата донормил и может применяться в клинической практике для лечения острой инсомнии.

Ключевые слова: доксиламин, реслип, острая инсомния, лечение инсомнии, лечение бессонницы.

Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study

A.YU. MELNIKOV, S.YU. LAVRIK, L.F. BIKBULATOVA, I.G. RAGINENE, YA.A. IVANOVA, A.V. ZAKHAROV

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology by Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia; Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia; National Medical Holding «Medstandart», Ufa, Russia; Center for Aesthetic Medicine «Renovacio», Krasnoyarsk, Russia; Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine», Novosibirsk, Russia; Samara State Medical University, Samara, Russia

Objective. Evaluate the efficiency of reslip (doxylamine) in short-term insomnia in comparison with donormyl in multicenter comparative randomized study. **Material and methods.** The study was conducted in 6 medical centers and included 60 patients aged from 30 to 59 years with short-term insomnia. Patients were divided into two groups: in first one patients took reslip and in the second one donormyl in same dosage and regimen. **Results.** The complete clinical remission of insomnia was achieved in majority of patients in both groups. Indicators of insomnia severity, sleep quality and daytime sleepiness in both groups improved with a high significance. Side effects were mild and in most cases did not result in treatment cessation. No significant differences between the groups in terms of clinical efficacy were found. **Conclusion.** Short-term doxylamine intake causes significant positive clinical effect in short-term insomnia with satisfactory acceptability by patients. Russian doxylamine Reslip correlates well with donormil regarding the clinical efficacy and acceptability and can be used in clinical practice for the short-term insomnia treatment.

Keywords: doxylamine, reslip, short-term insomnia, acute insomnia, insomnia treatment.

Инсомния (бессонница) — широко распространенное патологическое состояние, охватывающее, по опубликованным эпидемиологическим данным, 9—15% взрослой популяции населения

стран мира [1], причем в России, по результатам опроса, ее частота может достигать 20% [2]. Для инсомнии характерны повторяющиеся проблемы с инициацией, продолжительностью, прерывно-

стью или качеством сна, которые возникают на фоне недостаточного времени и условий для сна и сопровождаются нарушением дневной активности. Кратковременные (продолжительностью до 3 мес) инсомнические расстройства, которые в Международной классификации нарушений сна (ICSD-3) [3] отнесены к острой (кратковременной) инсомнии, возникают чаще всего на фоне стрессовых ситуаций и в те или иные периоды жизни и отмечаются у большинства людей [4]. Актуальность проблемы острой инсомнии связана с тем, что при наличии определенных предрасполагающих и закрепляющих факторов и при отсутствии адекватного лечения, она легко трансформируется в хроническую, которая гораздо хуже поддается коррекции и становится причиной существенного ухудшения состояния здоровья.

Среди лекарственных средств со снотворным эффектом, применяемых для лечения инсомнии, широко известны блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов дифенилгидрамин и доксиламина сукцинат (доксиламин). Доксиламин, появившийся на фармацевтическом рынке в 1948 г. [5], обладает выраженным антигистаминным, седативным и противорвотным эффектом (благодаря последнему применяется в комплексной терапии тошноты у беременных). В ряде исследований был продемонстрирован положительный эффект препаратов доксиламина при лечении инсомнии, сравнимый с эффектом бензодиазепинов и так называемых Z-гипнотиков [6, 7]. Препараты, в которых действующим веществом является доксиламин (препараты доксиламина), в большинстве стран относятся к снотворным безрецептурного отпуска. Они не вызывают зависимости и феномена отмены, могут применяться при апноэ сна и во время беременности, когда большинство других снотворных противопоказаны. Ограничения к использованию доксиламина при лечении инсомнии: холинолитический эффект препарата, возможность развития таких побочных действий, как сухость во рту, сердцебиение, запор, задержка мочи, головная боль, тремор, головокружение, нарушение аккомодации, сонливость после пробуждения и др. Однако побочные действия препарата редко бывают резко выражены и поэтому чаще всего не являются причиной отмены приема. Основным показанием к применению доксиламина являются преходящие расстройства сна. При хронической инсомнии его использование не обосновано патогенетически и может сопровождаться формированием толерантности.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации до последнего времени единственным препаратом доксиламина был донормил («Бристол-Майерс Сквибб», Франция). В 2013 г. прошел регистрацию и был включен в Государственный реестр лекарственных средств отечественный препарат док-

силамина реслип (фармацевтическое предприятие «Оболенское»).

Цель настоящего исследования — оценка эффективности препарата реслип при острой инсомнии по сравнению с препаратом донормил.

Материал и методы

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании принимали участие 6 медицинских центров: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России (Москва), ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск), группа клиник специализированной медицины «Медицинский стандарт» (Уфа), Центр эстетической медицины «Реновацио» (Красноярск), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск), ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара). Организатором и координатором исследования выступила общероссийская общественная профессиональная организация «Российское общество сомнологов».

В исследование включили 60 пациентов, в том числе 35 (58,3%) женщин и 25 (41,7%) мужчин, в возрасте от 30 до 59 лет, средний возраст $43,7 \pm 1,04$ года ($M \pm m$), страдающих преходящими расстройствами сна с частотой 3 и более раз в неделю продолжительностью менее 3 мес, которым был впервые установлен диагноз острой инсомнии. Критерии исключения: повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препаратов и противопоказания к их приему (закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, установленный диагноз синдрома обструктивного апноэ сна или его высокая вероятность, наличие или высокая вероятность других нарушений сна, выраженные когнитивные нарушения, алкоголизм, лекарственная или наркотическая зависимость.

Пациенты были рандомизированы по порядковому номеру в две равных по численности группы, не различающиеся по возрасту и полу: группу Р (контрольная) и группу Д (сравнения) (табл. 1).

Пациентам группы Р ($n=30$) назначали препарат реслип в дозе 15 мг перорально за 15–30 мин до отхода ко сну ежедневно в течение 7–10 дней. Пациенты группы Д ($n=30$) принимали препарат донормил в аналогичной дозе и по аналогичной схеме. До начала лечения обследуемые обеих групп заполняли опросники для оценки тяжести инсомнии, субъективного качества сна и уровня дневной сонливости: Индекс тяжести инсомнии (ИТИ), Питтсбургскую

Таблица 1. Половозрастной состав групп больных

Группа	Средний возраст, годы ($M \pm m$)	Женщины, n	Мужчины, n
Группа Р	44,5 \pm 1,52	17	13
Группа Д	42,9 \pm 1,43	18	12

Таблица 2. Исходные оценки в группах по шкалам ИТИ, ПШКС и ЭШДС

Шкала	Группа Р	Группа Д	Доверительный критерий (t), уровень значимости различий (p)
ИТИ, баллы ($M \pm m$)	18,8 \pm 0,61	17,3 \pm 0,47	$t=0,95, p>0,05$
ПШКС, баллы ($M \pm m$)	12,7 \pm 0,48	12,9 \pm 0,47	$t=0,30, p>0,05$
ЭШДС, баллы ($M \pm m$)	8,7 \pm 0,81	8,2 \pm 0,80	$t=0,44, p>0,05$

шкалу качества сна (ПШКС) и Эпвортскую шкалу дневной сонливости (ЭШДС). После окончания терапии опросники заполнялись повторно и врач-исследователь оценивал ее клиническую эффективность (полная, частичная, отсутствие, ухудшение) и связь с приемом препарата. На протяжении всего времени исследования оценивались побочные эффекты. Обработку данных проводили методами статистической обработки.

Результаты

Исходные оценки тяжести инсомнии, субъективного качества сна и уровня дневной сонливости в группах существенно не различались (табл. 2).

По оценке врача-исследователя, в группе Р у 17 из 30 (56,7%) пациентов достигнута полная клиническая эффективность лечения острой инсомнии, полностью или частично связанная с приемом препарата, у 12 (40%) — частичная клиническая эффективность, в 1 (3,3%) случае наблюдали отсутствие клинической эффективности. В группе Д у 18 из 30 (60%) пациентов отмечена полная клиническая эффективность, полностью или частично связанная с приемом препарата, у 8 (26,7%) — частичная клиническая эффективность, у 2 (6,7%) — отсутствие клинической эффективности, у 2 (6,7%) — ухудшение течения острой инсомнии. Различия между группами оказались статистически недостоверными.

После проведенного лечения в группе Р показатель ИТИ снизился до 8,5 \pm 0,89 балла ($t=9,55; p<0,001$), ПШКС — до 8,4 \pm 0,41 балла ($t=6,81; p<0,001$), ЭШДС — до 4,2 \pm 0,50 балла ($t=4,24; p<0,001$). В группе Д показатель ИТИ снизился до 9,1 \pm 0,97 балла ($t=7,61; p<0,001$), ПШКС — до 8,8 \pm 0,62 балла ($t=5,27; p<0,001$), ЭШДС — до 4,6 \pm 0,67 балла ($t=3,45; p<0,01$). Статистически достоверных различий по результатам после лечения между группами не обнаружили.

В группе Р побочные эффекты наблюдали у 3 (10%) пациентов, в том числе у 2 — сонливость утром после пробуждения, у 1 — головная боль. Во

всех случаях побочные эффекты были незначительными и не послужили причиной отмены приема препарата. В группе Д побочные эффекты появились у 7 (23,3%) пациентов: у 2 — тремор, у 1 — сонливость утром после пробуждения, у 1 — головная боль, у 1 — легкое головокружение, у 1 — отсутствие аппетита после пробуждения. В основном (у 5) побочные эффекты были незначительными и не послужили причиной отмены приема препарата. В 2 случаях (тремор) препарат был отменен. Достоверных различий по частоте побочных эффектов между группами не выявили.

Обсуждение

По данным проведенного исследования, в обеих группах у пациентов с острой инсомнией, получавших препараты доксиламина, получен явный положительный эффект. Клиническая эффективность препаратов доксиламина распространялась как на степень выраженности инсомнии, так и на субъективное качество сна и проявления дневной сонливости. Купирование симптоматики острой инсомнии, которая чаще всего проявлялась нарушениями засыпания и поддержания непрерывности сна, за счет седативного эффекта доксиламина может существенно препятствовать хронизации нарушений сна и предупреждать подключение закрепляющих бессонницу психофизиологических механизмов. Эти выводы соответствуют результатам применения доксиламина при инсомнии как в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании [8], так и в открытых исследованиях [6, 9].

Побочные эффекты применения доксиламина встречались не редко (более 10%), что соответствует результатам предшествующих исследований [7], но не отличались тяжестью и в большинстве случаев не стали причиной отмены приема препарата. Это согласуется со сложившейся практикой безрецептурного отпуска доксиламина в аптечных учреждениях, поскольку он обладает низкой токсич-

ностью и его прием не приводит к формированию зависимости.

Проведенное исследование убедительно продемонстрировало, что новый отечественный препарат реслип не уступает по своей лечебной активности хорошо известному и зарекомендовавшему себя с положительной стороны препарату дономил. Это касается влияния как на выраженность острой инсомнии, так и на субъективное качество сна, и на нарушение активности дневного бодрствования.

Кроме того, была отмечена тенденция к большей выраженности лечебного эффекта препарата реслип и его лучшая переносимость, заключающаяся в меньшей частоте побочных эффектов при его применении, по сравнению с препаратом дономил, хотя уровня статистической достоверности до-

стигнуто не было. В связи с этим необходимо проведение дополнительных исследований по сравнению препаратов реслип и дономил на большей популяции пациентов с острой инсомнией.

Краткосрочный прием препаратов доксиламина оказывает выраженный положительный клинический эффект при острой инсомнии и сочетается с удовлетворительной переносимостью пациентами. Отечественный препарат доксиламина реслип по клинической эффективности и переносимости не отличается от препарата дономил и может применяться в клинической практике для лечения острой инсомнии.

Исследование выполнено в рамках договора между Российским обществом сомнологов и АО «ФП «Оболенское».

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(2):97-111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>
2. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-67. [Golentkov AV, Poluektov MG. Rasprostranennost' narushenii sna u zhitelei Chuvashii (dannye sploshnogo anketnogo oprosa). *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.)].
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
4. Ellis J, Perlis M, Neale L, Espie C, Bastien C. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(10):1278-1285. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.001>
5. Brown BB, Werner HW. The effects of decapryn succinate, a new antihistamine agent, in some natural and acquired hypersensitivities in animals; 2-[alpha-dimethylaminoethoxy]-alpha-methyl-benzyl] pyridine succinate. *Annals of allergy*. 1948;6(2):122-130.
6. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней*. 2005;6(2):16. [Levin YaI, Strygin KN, Donormil v terapii insomnii. *Lechenie nervnykh boleznei*. 2005;6(2):16. (In Russ.)].
7. Vande Griend J, Anderson, S. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2012;52(6):210-219. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051>
8. Smith G, Smith P. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1985;37(5):549-557. <https://doi.org/10.1038/clpt.1985.87>
9. Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения Донормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(3):56-57. [Smirnov AA, Gustov AV, Zheltova OYu. Effektivnost' primeneniya Donormila v lechenii insomnii u bol'nykh distsirkulyatornoi entsefalopatiei. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(3):56-57. (In Russ.)].

Комплексное апноэ сна

А.Д. ПАЛЬМАН

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Под синдромом комплексного апноэ сна (Комп-САС) понимают специфический вариант нарушений дыхания во время сна, характеризующийся возникновением или значительным возрастанием числа центральных апноэ и гипопноэ после начала СИПАП-терапии по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). Механизмы возникновения Комп-САС не вполне понятны. Не исключено, что дыхание с положительным давлением и устранение обструкции глотки у некоторых пациентов приводят к возрастанию легочной вентиляции и снижению PaCO_2 ниже индивидуального порога, требующегося для стимуляции дыхания. Распространенность Комп-САС составляет 5—20% больных с СОАС, получающих СИПАП-терапию. Достоверных клинических предикторов Комп-САС не установлено, но известно, что это расстройство дыхания чаще развивается у пациентов мужского пола, более старшего возраста, с тяжелым СОАС и при наличии таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или хроническая сердечная недостаточность (ХСН). В большинстве случаев Комп-САС проходит самостоятельно через 1—2 мес после регулярной СИПАП-терапии. При отсутствии эффекта от терапии с постоянным положительным давлением могут назначаться другие современные методы лечения, такие как адаптивная серво-вентиляция или БиПАП-терапия с контролируемой частотой дыхания, но они противопоказаны при систолической сердечной недостаточности. Остается открытым вопрос, является ли обязательным лечение пациентов с Комп-САС при неосложненном и бессимптомном течении заболевания.

Ключевые слова: комплексное апноэ сна, обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, СИПАП, адаптивная серво-вентиляция.

Complex sleep apnea syndrome

A.D. PALMAN

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Complex sleep apnea syndrome (Comp-SAS) is the term used to describe a specific form of sleep disordered breathing characterized by the arise of central sleep apnea in patient with previous obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) treated with continuous positive airway pressure devices (CPAP). The mechanisms of its occurrence are not well understood, but partly it seems to be a consequence of increased carbon dioxide elimination under positive airway pressure treatment and related improvement of pulmonary ventilation. The prevalence of Comp-SAS ranges from 5% to 20% of OSAS patient getting CPAP therapy with no significant predictors in comparison with simple obstructive sleep apnea, but more likely to happened in older males with more severe OSAS and accompanying cardiovascular pathology such as ischemic heart disease, atrial fibrillation and heart failure. In most cases of Comp-SAS, central apnea events are transient and disappear after continuous CPAP therapy use for 1 to 2 months. Novel treatment options like adaptive servo-ventilation or BiPAP-ST are available for such non-responders to CPAP but contraindicated to patients with systolic heart failure. From the other hand, still not clear is it mandatory to treat all affected individuals with Comp-SAS if the disease is uncomplicated and patient is asymptomatic.

Keywords: complex sleep apnea, obstructive sleep apnea, central sleep apnea, CPAP, adaptive servo-ventilation.

Под синдромом комплексного апноэ сна (Комп-САС) обычно понимают патологическое состояние, главной характеристикой которого является возникновение или существенное учащение эпизодов центрального апноэ и гипопноэ, включая периодическое дыхание Чейна—Стокса (рис. 1), после начала СИПАП- или БиПАП-терапии со спонтанным дыханием (S-режим) по поводу синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [1].

В собственном клиническом наблюдении пациенту, исходно страдавшему тяжелым СОАС, была

начата СИПАП-терапия, давление воздуха в контуре составляет 9 см вод.ст. Это позволило полностью устранить обструктивные события и храп. При этом наблюдается появление эпизодов апноэ, которые лечебный аппарат верифицирует как центральные. Замещение обструктивных апноэ на центральные на фоне СИПАП-терапии позволяет сделать заключение о случае Комп-САС (см. рис. 1).

Однако в литературе встречаются описания случаев, когда центральные апноэ замещали обструктивные после коррекции СОАС с помощью внутри-

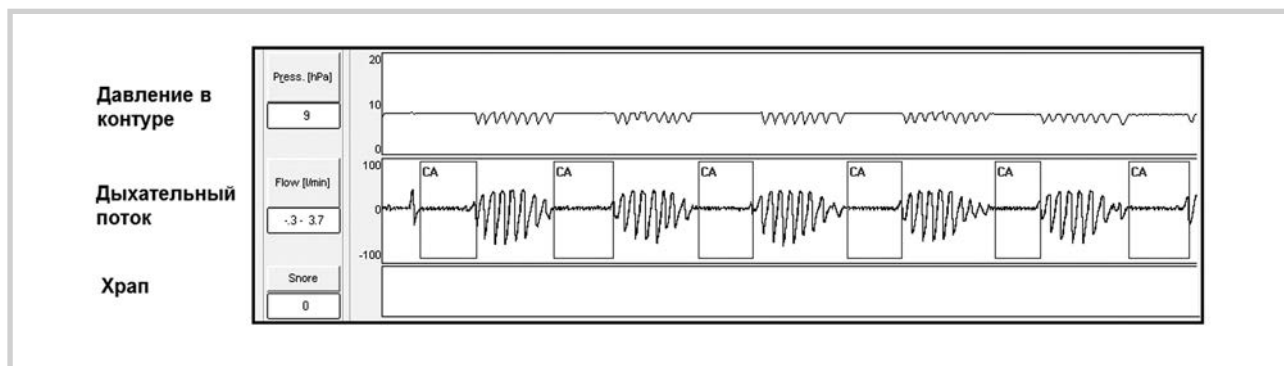


Рис. 1. Комплексное апноэ сна (собственное клиническое наблюдение).

Описание в тексте.

ротовых приспособлений или хирургических вмешательств. Так, К. Kuniar и соавт. [2] наблюдали 2 пациентов с Комп-САС при лечении обструктивного апноэ ротовыми аппликаторами, а S. Corcoran и соавт. [3] описали случай, когда Комп-САС развился у молодого мужчины с СОАС после хирургической модификации верхних дыхательных путей. Таким образом, применение методов лечения с использованием аппаратной вентиляции не является обязательным условием для возникновения комплексного апноэ.

С того момента, как G. Gilmartin и соавт. [1] описали комплексное апноэ сна, среди специалистов не утихает спор о том, следует считать Комп-САС своеобразным осложнением, возникающим при лечении СОАС, или этот феномен носит вполне самостоятельный характер и его надо рассматривать в качестве отдельного заболевания [4]. Однозначный ответ на этот вопрос до настоящего момента не найден.

Распространенность Комп-САС изучалась в большом числе исследований и, по данным разных авторов, составляет 5–20% больных с СОАС, получающих лечение методами масочной вентиляции [5, 6]. Подобная вариабельность полученных эпидемиологических данных, по всей видимости, объясняется значительными клиническими различиями обследованных групп пациентов.

Исходно, основываясь только на клинических признаках и результатах полисомнографии, различить пациентов с обычным обструктивным и Комп-САС сна практически невозможно. Их специфика проявляется только после начала терапии СОАС. Однако большинство авторов сходятся на том, что Комп-САС чаще развивается у пациентов мужского пола, более старшего возраста, с более тяжелым СОАС, при обнаружении на стадии диагностики значимого числа центральных апноэ и в присутствии фоновых сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий или хроническая сердечная недостаточ-

ность (ХСН) [7–11]. Так, например, в работе Т. Morgenthaler и соавт. [8] 81% пациентов с Комп-САС составили мужчины. В этом же исследовании было показано, что больные с Комп-САС исходно имели более тяжелый СОАС и большее число центральных апноэ до начала подбора СИПАП-терапии. Обследовав 675 пациентов с СОАС и констатировав возникновение Комп-САС после начала лечения у 82 из них, W. Cassel и соавт. [10] выяснили, что больные с комплексным апноэ были умеренно, но достоверно старше (в среднем 59,8 и 55,4 года соответственно, $p=0,001$). При этом, как показано в работе Т. Kuźniar и соавт. [11], более половины пациентов с Комп-САС имеют ту или иную форму сердечно-сосудистой патологии.

Подобное разнообразие факторов риска и большие отличия в распространенности Комп-САС в различных группах больных наводят на мысль о значительной гетерогенности пациентов с Комп-САС и наличии различных клинических фенотипов этого патологического состояния [11] в зависимости от того, какие патогенетические механизмы преобладают у того или иного пациента (рис. 2) [12, 13].

Таким образом, можно говорить о механизмах развития острого и хронического вариантов Комп-САС. В первом случае через некоторое время после начала СИПАП-терапии происходит адаптация к новым условиям легочной вентиляции и нормализовавшемуся газообмену, восстанавливается нормальная рецепторная чувствительность аппарата дыхания, и индуцированные лечением СОАС центральные апноэ исчезают. Чаще это бывают пациенты, не имеющие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Во втором случае центральные нарушения дыхания персистируют, т.е. происходит хронизация Комп-САС. Среди последних около $\frac{1}{3}$ страдают ХСН [11]. По всей видимости, Комп-САС при ХСН является отдельным и наиболее понятным клиническим фенотипом этого варианта дыхательных расстройств. Именно дисфункция левого желудочка является не просто фактором риска, а важной

составной частью патогенетического механизма, посредством которого обструктивное апноэ при его лечении замещается на центральное.

В основе процессов, ведущих к появлению дыхания Чейна—Стокса у больных с ХСН лежит гипокания в сочетании с замедлением мозгового кровотока и измененной чувствительностью хеморецепторов. Застой крови в малом круге кровообращения провоцирует гипервентиляцию, которая понижает уровень PaCO_2 . В какой-то момент концентрация углекислого газа в крови оказывается ниже порогового уровня, требующегося для стимуляции дыхания, что и вызывает центральное апноэ [14]. СОАС, напротив, нарушает легочную вентиляцию и приводит к задержке CO_2 . Это в свою очередь предотвращает гипоканию, характерную для дыхательного паттерна при ХСН, устраняя тем самым предпосылки к появлению центрального апноэ сна.

Возрастающая после устранения обструкции глотки легочная вентиляция и последующее резкое снижение уровня PaCO_2 автоматически запускают механизмы, посредством которых у пациентов с ХСН реализуется дыхание Чейна—Стокса.

Однако вопрос, почему Комп-САС чаще возникает у пациентов с другой сердечно-сосудистой патологией или у больных, не имеющих значимых факторов риска, остается открытым. Не исключено, что речь идет о врожденных особенностях и индивидуальной чувствительности дыхательных рецепторов.

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно большой массив знаний о распространенности и некоторых механизмах патогенеза Комп-САС, но так и не разработаны единые принципы терапии, применимые к этому варианту нарушений дыхания во время сна [8].

На практике чаще всего используется достаточно спорное с позиций доказательной медицины формальное применение к Комп-САС существующих на сегодняшний день представлений о подходах к лечению других вариантов центрального апноэ сна на основании того лишь факта, что в конечном счете мы все равно имеем дело с центральным типом нарушений дыхания, которое также может сопровождаться эпизодами десатурации и фрагментацией сна.

Эмпирически было установлено, что СиПАП-терапия может устранять центральное апноэ сна у некоторых пациентов с ХСН. В дальнейшем этот опыт получил научное подтверждение в результате исследования SANRAP, показавшего, что СиПАП-терапия улучшает функциональное состояние левого желудочка и снижает риск сердечно-сосудистой смерти у тех больных, у которых такое лечение позволяет эффективно устранить центральные апноэ [15]. Это сделало СиПАП стандартом терапии центрального апноэ сна у пациентов с ХСН [16]. Но оставались две проблемы: недостаточная эффектив-

ность СиПАП-терапии у значимого числа пациентов с дыханием Чейна—Стокса и плохая субъективная переносимость лечения частью таких больных.

Казалось, что решением проблемы станет адаптивная серво-вентиляция (АСВ). Методика изначально была рассчитана на лечение дыхания Чейна—Стокса и в целом показала высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с синдромами центрального апноэ сна [17].

Результаты ряда недавно опубликованных мета-анализов вселяли оптимизм и позволяли предполагать, что АСВ в большей степени, чем другие терапевтические методы, устраняет центральное апноэ сна у пациентов с ХСН, одновременно приводя к улучшению функционального состояния левого желудочка [18, 19].

На основании этого высказывалось логичное на первый взгляд предположение, что такая терапия в конечном счете может приводить к снижению смертности у этой категории больных. Оставалось лишь подтвердить данную концепцию с позиций доказательной медицины. Однако, вопреки ожиданиям, в недавно завершившемся исследовании SERVE-HF было показано, что в группе пациентов с систолической сердечной недостаточностью и центральным апноэ сна назначение АСВ в дополнение к стандартной медикаментозной терапии сопровождается относительным увеличением риска сердечно-сосудистой смертности на 34% [20].

Полученные в итоге исследования SERVE-HF результаты стали поводом к принципиальным изменениям существующих взглядов на стандарты лечения центрального апноэ сна: АСВ не должна применяться для лечения пациентов с ХСН с фракцией выброса левого желудочка менее 45% и нарушениями дыхания во сне преимущественного центрального генеза [21]. Впрочем, это правило применимо только к пациентам с синдромом центрального апноэ сна на фоне систолической сердечной недостаточности и их не следует экстраполировать на больных с другой сердечно-сосудистой патологией, а также на тех пациентов с ХСН, у которых проводится СиПАП-терапия как по поводу центрального, так и по поводу СОАС.

Итак, оптимальные подходы к лечению различных форм центрального апноэ остаются предметом исследований и дискуссий.

Комп-САС проходит самостоятельно в 74—89% случаев спустя 1—2 мес регулярной СиПАП-терапии [7, 22]. Но если этого не происходит, то практический врач оказывается перед проблемой выбора дополнительных терапевтических опций.

До недавнего времени вопрос о лечении хронического Комп-САС решался достаточно просто. При отсутствии эффекта терапии с постоянным положительным давлением таким пациентам обычно назначалась АСВ [23] или в качестве резервного ва-

рианта — БиПАП-терапия с контролируемой частотой дыхания (ST-режим).

Также для лечения Комп-САС стали использовать рекомендуемый для коррекции центральных форм апноэ диуретик ацетазоламид, подтвердивший свою эффективность у некоторых пациентов с центральным апноэ сна, возникшим на фоне СИПАП-терапии [24]. Впрочем, пока остается без ответа вопрос, как долго следует ждать, прежде чем станет возможным объективно оценить результат начатого лечения, как длительно его в дальнейшем продолжать, если терапия оказалась эффективной.

Еще одним потенциальным заимствованием из рекомендаций по лечению центрального апноэ сна является малопоточная оксигенотерапия [25], но это лечение в большей степени направлено на компенсацию гипоксемии, чем на устранение апноэ, так что смысл в его назначении при отсутствии значимых эпизодов десатурации представляется сомнительным.

Однако в связи с тем, что Комп-САС у пациентов с ХСН является достаточно распространенным явлением, итоги исследования SERVE-HF внесли значительные изменения и ограничения в существующую терапевтическую модель.

Более того, результат этого исследования оказался для всех заинтересованных сторон столь неожиданно обескураживающим, а отсутствие на сегодняшний день в поле зрения практикующих врачей сравнимых по эффективности с АСВ терапевтических альтернатив столь очевидным, что это поставило многих занимающихся данной проблематикой специалистов в тупик. Одной из наглядных иллюстраций этому, в частности, является тот факт, что если за 2014 г. в базе данных PubMed по ключевым словам «complex sleep apnea» можно было найти 144 опубликованные статьи, а за 2015 — 142 научные работы, значительная часть которых посвящена АСВ, то в 2016 г. таких публикаций только 47.

Таким образом, для значимой части пациентов с Комп-САС АСВ как терапевтическая опция стала объективно недоступной. Несмотря на отсутствие аналогичных исследований, позволяющих оценить безопасность БиПАП-терапии, потенциальное влияние двухуровневой вентиляции на гемодинамику также известно, а значит возможное назначения БиПАП в ST-режиме пациентам с Комп-САС при ХСН также вызывает много вопросов.

Еще одним важным моментом являются возможные последствия Комп-САС для здоровья и, следовательно, разработка обоснованных показаний к его лечению. До настоящего времени отсутствуют достаточно масштабные исследования, которые позволили бы объективно оценить потенциально ассоциированные с Комп-САС риски и в первую очередь его возможное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

Ряд специалистов при этом ссылаются на данные о клиническом значении других вариантов центрального апноэ сна. Однако наибольший объем данных о клинической значимости центрального апноэ сна на сегодняшний день накоплен на примере пациентов с ХСН и дыханием Чейна—Стокса из-за большой распространенности этой категории больных. В ряде исследований было показано, что при отсутствии лечения дыхание Чейна—Стокса у пациентов с ХСН ассоциировано с более высоким риском сердечно-сосудистой смерти [26], вероятно, как следствие провоцируемых апноэ угрожающих желудочковых нарушений сердечного ритма [27]. Однако вызывает сомнение возможность безоговорочно экстраполировать эти данные на Комп-САС, даже если комплексное апноэ возникло при лечении СОАС на фоне ХСН.

Таким образом, не существует четких, научно обоснованных показаний к началу специфической терапии Комп-САС, и решение этого вопроса в значительной мере ложится на плечи практикующего врача.

Традиционно при всех синдромах апноэ сна патологическим считается индекс апноэ—гипопноэ более 5 событий в час. Необходимость лечения больных с легкими формами сонного апноэ всегда представлялась сомнительной. Более того, результаты недавно завершившегося исследования SAVE продемонстрировали, что СИПАП-терапия при СОАС средней тяжести не улучшает прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов [28]. Эти и другие результаты актуальных исследований позволяют говорить о том, что бессимптомные пациенты с относительно нетяжелым обструктивным апноэ, вероятно, не требуют активного лечения [29]. Таким образом, не вполне корректно автоматически переносить знания, касающиеся обструктивного апноэ, на другой тип нарушений дыхания во время сна. Тем не менее представляется логичным, что до получения результатов соответствующих исследований следует придерживаться клинической позиции, когда активного лечения однозначно требуют лишь те случаи Комп-САС, когда индекс апноэ—гипопноэ велик (более 30 респираторных событий в час), если он ассоциирован с эпизодами выраженной гипоксемии, грубой фрагментацией сна с последующей дневной сонливостью или имеется явная связь с какими-либо сердечно-сосудистыми расстройствами, такими, например, как нарушения сердечного ритма во время сна. Иными словами, вопрос о выборе терапевтической тактики или о динамическом наблюдении за пациентом должен решаться индивидуализированно.

Суммируя имеющийся на сегодняшний день мировой [12, 13, 21] и собственный клинический опыт, можно сказать, что при возникновении Комп-САС следует продолжать начатую СИПАП-терапию (рис. 3).

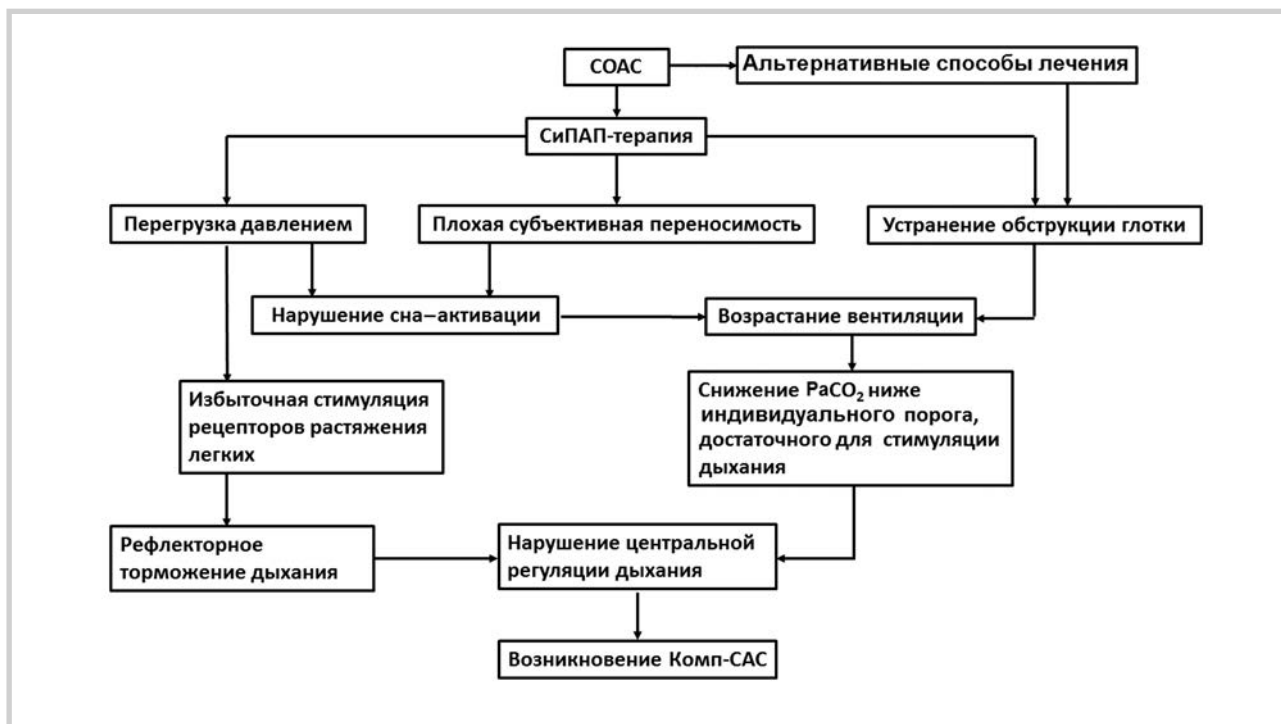


Рис. 2. Вероятные механизмы возникновения комплексного апноэ сна по J. Wang (2013) и M. Khan (2014) с изменениями [12, 13].

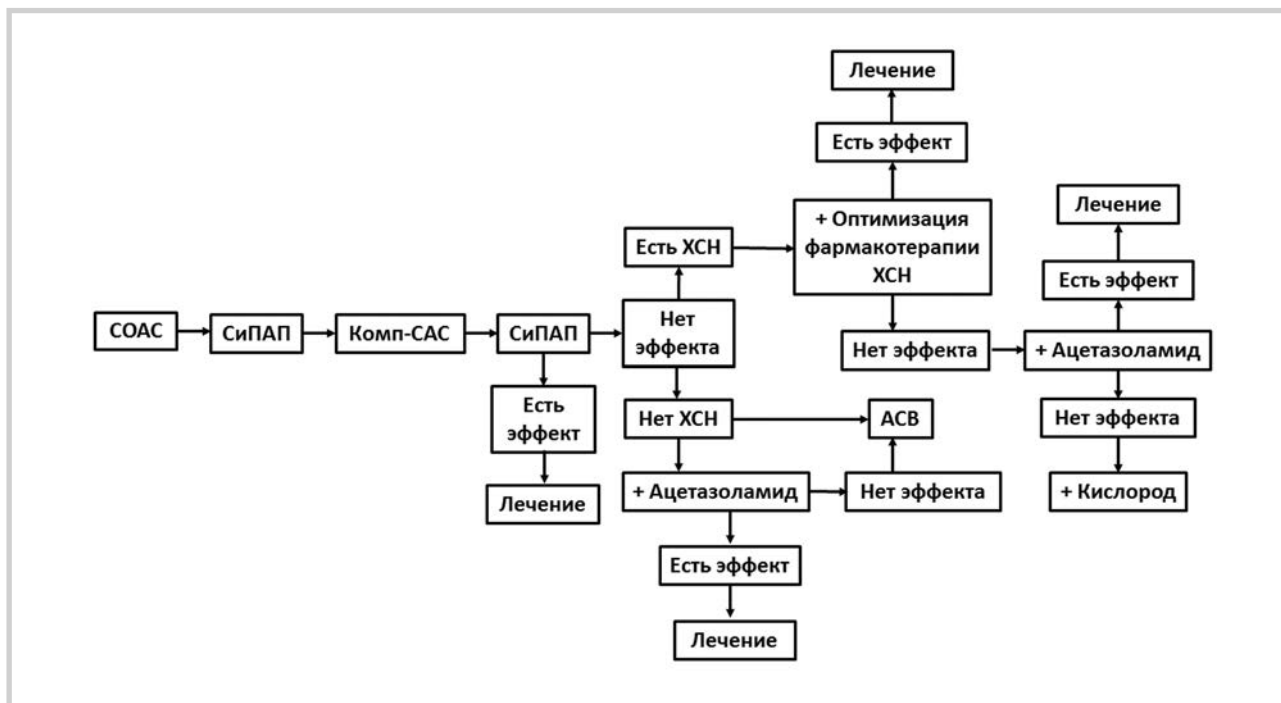


Рис. 3. Ориентировочный алгоритм поэтапного подбора терапии при Комп-САС по M. Khan (2014) с изменениями [13].

При этом следует по возможности попробовать скорректировать процесс лечения. Необходимо проконтролировать, не является ли избыточным по-

добранный лечебный режим, и при этом не столь важно, каким типом прибора (автонастраивающийся или с постоянным уровнем давления воздуха)

пользуется пациент. Следует еще раз убедиться в отсутствии значимых утечек воздуха из-за плохого прилегания маски. Кроме того, отключение опции снижения давления на выдохе, которая предусмотрена в большинстве современных приборов СИПАП для большей комфортности лечения, в ряде случаев также позволяет устранить Комп-САС. Видимо, даже небольшое колебание между величинами давления вдоха и выдоха может приводить к дополнительному снижению парциального давления CO_2 до уровня, способного спровоцировать появление центральных апноэ у некоторых больных.

Спустя 2 мес от начала лечения нужно повторно оценить характер течения заболевания. Если Комп-САС сохраняется, то следует определиться с дальнейшей тактикой ведения пациента — назначать ли дополнительное лечение или ограничиться динамическим наблюдением. Если принимается решение, что проводимое лечение необходимо модифицировать, то дальнейшие шаги будут напрямую зависеть от наличия или отсутствия у пациента ХСН. У больных с нормальной сократительной функцией левого желудочка терапией выбора остается АСВ или как альтернативный метод — БиПАП-СТ. В качестве терапии резерва можно рассматривать ацетазоламид. Если фракция выброса левого желудочка менее 45%, то первоочередной задачей становится детальный анализ получаемой пациентом по поводу ХСН медикаментозной терапии и максимально возможная

ее оптимизация согласно принятым на сегодняшний день международным стандартам. Если этого оказалось недостаточно, то к лечению можно добавить ацетазоламид, а при неэффективности последнего — кислород непосредственно в маску или в дыхательный контур через Т-образный коннектор.

Таким образом, на данный момент многое известно о распространенности Комп-САС и имеются представления о некоторых механизмах его патогенеза, которые, вероятно, неоднородны по своей природе. Однако нельзя с уверенностью определить степень потенциального вреда, который несет конкретному больному этот специфический вариант нарушений дыхания во время сна. А значит, практические специалисты не имеют на руках научно обоснованных показаний к его лечению и основной груз ответственности за решение о начале специфической терапии, ложится на плечи лечащего врача. Да и сами подходы к коррекции Комп-САС до конца не определены, в большей мере строятся по аналогии с существующими рекомендациями по лечению других вариантов центрального апноэ сна и основываются на опыте отдельных авторов. Единые оптимальные принципы ведения пациентов с Комп-САС еще не разработаны, остаются предметом научных споров и требуют дальнейших исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11(6):485-493. <https://doi.org/10.1097/01.mcp.0000183061.98665.b0>
- Kuzniar TJ, Kovacevic-Ristanovic R, Freedom T. Complex sleep apnea unmasked by the use of a mandibular advancement device. *Sleep Breath.* 2011;15(2):249-252. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0459-8>
- Corcoran S, Mysliwiec V, Niven AS, Fallah D. Development of central sleep apnea after maxillofacial surgery for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):151-153.
- Gay PC. Complex Sleep Apnea: It Really Is a Disease. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:403-405.
- Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, Sato M, Namba K, Hasegawa M, Matsura M. Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 2008;215(4):349-354. <https://doi.org/10.1620/tjem.215.349>
- Dernaika T, Tawk M, Nazi S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest.* 2007;132(1):81-87. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2562>
- Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):205-211.
- Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep.* 2006;29(9):1203-1209.
- Lehman S, Antic NA, Thompson C, Catcheside PG, Mercer J, McEvoy RD. Central sleep apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):462-466.
- Cassel W, Canisius S, Becker HF, Leistner S, Ploch T, Jerrentrup A, Vogelmeier C, Koehler U., Heitmann J. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011;38(2):329-337. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162009>
- Kuzniar TJ, Kasibowska-Kuzniar K, Ray DW, Freedom T. Clinical heterogeneity of patients with complex sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2013;17(4):1209-1214. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0825-4>
- Wang J, Wang Y, Feng J, Chen BY, Cao J. Complex sleep apnea syndrome. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:633-641. <https://doi.org/10.2147/PPA.S46626>
- Khan MT, Franco RA. Complex sleep apnea syndrome. *Sleep Disord.* 2014;2014:798487. <https://doi.org/10.1155/2014/798487>
- Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):226-236. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-129MG>
- Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):226-236. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-129MG>
- Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, Kristo DA, Mallea JM, Rowley JA, Zak RS, Tracy SL. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep.* 2012;35(1):17-40. <https://doi.org/10.5665/sleep.1580>
- Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest.* 2007;132(6):1839-1846. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1715>
- Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(3):208-216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>
- Wu X, Fu C, Zhang S, Liu Z, Li S, Jiang L. Adaptive servoventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in heart failure patients with sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Respir J.* 2015. Электронный документ по состоянию на 20.04.17. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12390/pdf> <https://doi.org/10.1111/crj.12390>

20. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
21. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, Ramar K, Rowley JA, Zak RS, Heald JL. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: «The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses». *J Clin Sleep Med.* 2016;12(5):757-761. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5812>
22. Dernaika T, Tawk M, Nazir S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night studies. *Chest.* 2007;132(1):81-87. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2562>
23. Morgenthaler TI, Kuzniar TJ, Wolfe LF, Willes L, McLain WC, Goldberg R. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep.* 2014;37(5):927-934. <https://doi.org/10.5665/sleep.3662>
24. Glidewell RN, Orr WC, Imes N. Acetazolamide as an adjunct to CPAP treatment: a case of complex sleep apnea in a patient on long-acting opioid therapy. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):63-64.
25. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. *Sleep Med.* 2016;17:149-157. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.017>
26. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation.* 1999;99(11):1435-1440. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.11.1435>
27. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A., Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation.* 2003;107(5):727-732. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000049641.11675.EE>
28. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375(10):919-931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
29. Bixler EO, Vgontzas AN, Gaines J, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, Liao D. Moderate sleep apnoea: a «silent» disorder, or not a disorder at all? *Eur Respir J.* 2016;47(1):23-26. <https://doi.org/10.1183/13993003.01955-2015>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20171174267-73>

Антиоксидантный, противовоспалительный и седативный эффекты мелатонина: результаты клинических исследований

Д.И. БУРЧАКОВ*, Ю.Б. УСПЕНСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

Представлены данные литературы (клинические исследования и систематические обзоры), касающиеся антиоксидантного и противовоспалительного эффектов мелатонина. Обобщены результаты исследований работ последних лет, посвященных указанным эффектам у человека и животных. Показано, что мелатонин защищает сердечно-сосудистую систему от поражений, вызванных ишемией/реперфузией при условии своевременного введения, имеет нейропротективный эффект у новорожденных после асфиксии, служит эффективным средством в составе комплексной терапии синдрома раздраженного кишечника и воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Его рассматривают также как средство для премедикации и снижения тревоги при оперативных вмешательствах, что может позволить отказаться от назначения бензодиазепинов.

Ключевые слова: мелатонин, ишемия/реперфузия, премедикация, заболевания кишечника.

Antioxidant, anti-inflammatory and sedative effects of melatonin: results of clinical trials

D.I. BURCHAKOV, YU.B. USPENSKAYA

Sechenov First State Moscow Medical University, Moscow, Russia

A literature review of clinical trials and systematic reviews on the antioxidant and anti-inflammatory effects of melatonin is presented. The results of animal studies and recent publications on the effects of melatonin in humans are summarized. Melatonin protects the cardiovascular system from destructive effects of ischemia/reperfusion, when the drug has been timely administered, has a neuroprotective effect in newborns with asphyxia. It is an effective drug in complex treatment of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases (Crohn's disease and ulcerative colitis). As an alternative to benzodiazepines, melatonin can be used for premedication and anxiety reduction in surgical interventions.

Keywords: melatonin, ischemia/reperfusion, premedication, bowel disorders.

Развитие фармакологии в конце XX и начале XXI века шло по пути создания высокоселективных лекарственных средств. В этой парадигме заболевание рассматривается как следствие дефекта конкретного механизма, который можно компенсировать при помощи лекарства. Однако известно, что даже хорошо изученная патология — это сложное явление, редко сводимое к одному дефекту. Такая точка зрения оправдывает разработку лекарственных средств, действующих сразу на несколько мишеней. Этот подход в литературе называется «полифармакология» [1].

Разработка полифармакологических лекарственных средств — трудная задача, однако некоторые вещества, известные уже давно, вполне можно рассматривать как полифармакологические. К ним относится и мелатонин. Этот эпифизарный гормон помимо своего влияния на циркадианные ритмы

обладает антиоксидантным, противовоспалительным, онкостатическим, сомногенным и другими эффектами. На клеточном уровне они реализуются через мембранные и ядерные рецепторы мелатонина, а также за счет прямого взаимодействия с различными молекулами, в частности свободными радикалами [2]. Сказанное позволяет использовать мелатонин в новых направлениях клинической работы.

В данном обзоре представлены главным образом новые клинические исследования, появившиеся в последние несколько лет.

Использование антиоксидантных свойств мелатонина при ишемии

За последние 10—15 лет опубликовано много работ, показывающих антиоксидантный потенциал мелатонина в различных ситуациях: при трансплан-

тации органов, токсическом повреждении и др. С клинической точки зрения наиболее актуален вопрос: может ли мелатонин ослабить повреждения органов, возникающие при ишемии. На фоне гипоксии и последующей реоксигенации вырабатывается огромное количество кислородных и азотных свободных радикалов. Они повреждают клетку на структурном и функциональном уровнях, приводят к образованию «молекулярного мусора» и в итоге способствуют ее гибели [3]. Это одно из главных патогенетических звеньев инфаркта миокарда и ишемического инсульта — ведущих причин смертности во всем мире.

На сегодняшний день уже доступны данные клинических исследований этого эффекта мелатонина. В работе К. Dwaich и соавт. [4] пациенты получали 10 или 20 мг мелатонина в течение 5 дней перед коронарным шунтированием. В группе контроля мелатонин не назначался. В каждой группе было по 15 больных. Через сутки после операции в основной группе было отмечено статистически значимое повышение фракции выброса и снижение частоты сердечных сокращений. Кроме того, на фоне приема мелатонина снизились уровни тропонина-1, интерлейкина 1 β , NO-синтазы и каспазы-3. Улучшение оказалось более выраженным в группе, получавшей 20 мг мелатонина.

А. Dominguez-Rodriguez и соавт. [5] провела исследование влияния эффективности и безопасности применения мелатонина при инфаркте миокарда: 146 пациентам был назначен мелатонин в виде внутривенного и внутрикоронарного введения во время чрескожного коронарного вмешательства. Оценивали размер зоны инфаркта, изменения в объеме левого желудочка через 130 \pm 10 дней после вмешательства и нежелательные явления в течение года наблюдения. Авторы считают, что им не удалось воспроизвести результаты, полученные на животных, потому что медиана времени от возникновения боли до вмешательства составила 200 мин. После 120 мин объем миокарда, который можно «спасти», быстро снижается. Вероятно, мелатонин просто не мог реализовать свой кардиопротективный потенциал. Что касается влияния мелатонина на ремоделирование желудочка, то, возможно, в таких дозах, вводимых внутривенно и внутрикоронарно, мелатонин действительно может оказывать негативный эффект на пораженную ткань сердца. Других нежелательных явлений отмечено не было, поэтому авторы заключают, что, в принципе, внутривенное введение мелатонина безопасно.

В еще одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [6] мелатонин был назначен в дозе 50 мг внутривенно капельно в ходе двухчасовой операции у больных с аневризмой брюшной аорты. Также они получали по 10 мг мелатонина перед сном в течение 3 дней после операции.

Уровень тропонина-1 и частота отклонений сегмента ST на ЭЭГ, по данным холтеровского мониторирования, оказались ниже, чем в группе плацебо ($p=0,036$ и $p=0,01$ соответственно); длительность отклонений сегмента ST не отличалась. Смертность в группе пациентов, лечившихся мелатонином, составила 4% против 19% в группе плацебо ($p=0,01$). Эти результаты, по мнению авторов, поддерживают гипотезу о том, что вводимый внутривенно мелатонин оказывает кардиопротективное воздействие только во время «события» (в данном случае операции), но не позже. Они оставили также открытым вопрос о пользе таблетированного мелатонина для пациентов, поступивших после операции в отделение интенсивной терапии.

В последние годы появился целый ряд работ, касающихся применения мелатонина при ишемическом инсульте [7, 8]. Так, в диссертационной работе Р.Л. Гасанова [9] было показано, что применение мелатонина в дозе 3 мг в течение 10 дней у 15 больных в острейшем периоде ишемического инсульта по сравнению со здоровыми позволяет добиться уменьшения времени засыпания (с 35 до 21 мин), количества сегментов (с 89 до 66), увеличения времени второй стадии сна (с 32 до 44%) и улучшения других показателей. В неврологическом статусе больных, однако, динамики не наблюдалось. Это могло быть связано с недостаточностью 10-дневного срока для выявления сдвигов, относительно небольшой дозой мелатонина или его пероральным приемом, при котором биодоступность меньше, чем при внутривенном введении.

В 2001 г. опубликована первая в своем роде работа [10], показавшая, что применение мелатонина понижает уровень малондиальдегида (МДА) и нитритов у новорожденных с асфиксией. В этом исследовании 10 новорожденных получали 80 мг мелатонина (8 доз по 10 мг через каждые 2 ч). Их сравнили с другими новорожденными с асфиксией и с группой здоровых детей. В группе мелатонина уровни МДА и нитритов статистически значимо снизились на 12 и 24 ч после начала приема препарата.

В работе Н. Aly и соавт. [11] оценивалось влияние мелатонина на клинические, биохимические, нейрофизиологические и другие показатели у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией, проявлявшейся гипотермией. Из 30 больных были сформированы контрольная группа «гипотермии» и группа детей, лечившихся мелатонином — «мелатонина/гипотермии». Мелатонин назначали в дозе 10 мг в течение 5 дней. В этой группе по результатам наблюдения оказались ниже уровни NO ($p<0,001$), реже отмечались судороги на ЭЭГ и аномалии белого вещества по данным МРТ. Через 6 мес в группе мелатонина выживаемость в отсутствие неврологических осложнений также превзошла таковую в группе гипотермии [11]. В обоих представ-

ленных исследованиях нежелательных явлений, связанных с приемом мелатонина, не отмечалось.

Противовоспалительные эффекты мелатонина в гастроэнтерологии

Мелатонин активно вырабатывается в энтеро-хромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и участвует в регуляции моторной, секреторной и пищеварительной функций. Также он выступает как противовоспалительный агент, ингибируя активацию ядерного фактора каппа-бета, снижая экспрессию циклооксигеназы и матриксных металлопротеиназ, участвуя в регуляции апоптоза [12]. Локальная концентрация мелатонина в кишечнике может многократно превышать его уровень в системном кровотоке и меняется не только под влиянием системного циркадианного ритма, но и в ответ на воспалительные процессы.

У больных с патологией ЖКТ достаточно часто встречаются нарушения сна. Мелатонин в этой области может оказывать двойное действие — улучшать сон и способствовать лечению этих заболеваний. Судя по исследованиям последних лет его гастроинтестинальные эффекты при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) могут быть достаточно значимыми. Поэтому мы останавливаемся на них более подробно.

СРК

Распространенность СРК по некоторым данным составляет около 11,5% в общей популяции [13]. Для этого заболевания характерны рецидивирующая абдоминальная боль и дискомфорт, нарушения функции кишечника в отсутствие явной органической причины. Патогенез СРК связан с висцеральной гиперчувствительностью, дисфункцией вегетативной нервной системы, психосоциальными факторами и нарушениями состава кишечной микробиоты. Также следует учитывать стресс-индуцированную секрецию кортикотропин-рилизинг-фактора, который стимулирует моторную активность кишечника.

У больных с СРК нарушения сна встречаются в 26—55% случаев [14]. Механизмы их возникновения неизвестны, однако предполагается, что свою роль может играть изменение метаболизма триптофана за счет повышения активности кинуренинового пути его распада. Исследования в популяции больных психическими заболеваниями, в частности депрессией, показывают, что повышение уровня кинурениновых метаболитов может влиять на объем и функцию гиппокампа и, возможно, миндалевидного тела. Эти зоны рассматриваются как значимые с точки зрения формирования страха боли у больных с СРК. На этом фоне доля других метаболитов триптофана, в частности мелатонина, будет снижаться.

Дефицит мелатонина может оказывать влияние на патофизиологию СРК за счет снижения анальгетического, противовоспалительного и других гастропротективных эффектов, а также за счет нарушений сна, негативно влияющих на стрессоустойчивость психики [15]. В основе терапевтического действия мелатонина при СРК может лежать регуляция кишечной моторики за счет воздействия на нейроны подслизистого нервного сплетения и на сократительную активность гладкой мускулатуры [16]. Возможно, именно поэтому мелатонин оказывается более эффективным в лечении СРК, протекающего с запорами, а не с диареей.

Эффективность мелатонина в лечении СРК оценивалась, в частности, в одном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. 17 женщин, соответствующих критериям СРК, получали либо 3 мг мелатонина, либо плацебо перед сном. Динамику состояния больных оценивали по специализированному опроснику для СРК, Эпвортской шкале сонливости (ESS) и госпитальной шкале тревоги и депрессии. Симптоматика СРК на фоне приема мелатонина уменьшилась больше, чем на фоне приема плацебо. Различия оказались статистически значимыми ($3,9 \pm 2,6$ против $1,3 \pm 4,0$; $p=0,0037$). Доля пациентов, достигших существенного улучшения, в группе мелатонина также была больше, чем в группе плацебо. Изменения значений сонливости, тревоги и депрессии (по двум другим шкалам) между группами не отличались [17]. Авторы делают выводы о том, что терапевтический эффект мелатонина в отношении СРК не зависит от его влияния на сон.

ВЗК

К ВЗК относят два хронических, рецидивирующих воспалительных заболевания — болезнь Крона и язвенный колит.

ВЗК развиваются в силу многих причин, в частности за счет нарушения связи между кишечной микробиотой и иммунной системой слизистой оболочки. В этих условиях целостность эпителиального барьера нарушается за счет провоцирующих факторов и начинается хронический воспалительный процесс. Свой вклад в патогенез ВЗК вносят и лекарственные препараты, стресс, характер питания. На фоне ВЗК сон пациента также нарушается.

В проспективном наблюдательном когортном исследовании [18] у 41 больного ВЗК в возрасте $37 \pm 15,4$ года исследовали качество сна с помощью Питтсбургского индекса качества сна (PSQI), а активность ВЗК — с помощью индекса Харви—Бредшоу и шкалы Мейо. Нарушения сна отличались у 23 (100%) пациентов с активной формой заболевания и у 13 (72%) с неактивной формой (отношение шансов (ОШ) 2,8; $p=0,007$). Также высокие значения PSQI были у всех пациентов с гистологическими

признаками воспаления или недавно проведенной илеоколоноскопией. Помимо качества сна пациенты не отличались по диагнозу, присутствию депрессии или тревоги, индексу массы тела. В данном случае вряд ли расстройства сна обуславливают развитие ВЗК. Они скорее могут служить предрасполагающим и/или провоцирующим фактором.

Есть данные [19], что у пациентов с расстройствами сна в 2 раза увеличен риск активации болезни Крона в ближайшие 6 мес (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,45–2,76), но не наблюдается такого же влияния на язвенный колит (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,75–1,74) [19]. Вероятно, нарушения сна и циркадианного ритма влияют на согласованность обратной связи, включающей продукты трансляции осциллирующих генов *Clock* и *ARNTL*, тем самым нарушая циркадианную организацию секреции ферментов, метаболизма и сократительной активности кишечника. На этом фоне повышается клеточная проницаемость, которая способствует активации воспаления. Провоспалительные цитокины подавляют активность генов циркадианной системы. Активация ВЗК провоцирует ночные позывы и продолжает усугублять нарушения сна. Этот каскад событий можно рассматривать как локальный десинхроноз, изолированный или протекающий на фоне общего десинхроноза организма [12].

Изучение роли мелатонина в патогенезе ВЗК только начинается. В частности, проведено исследование [20], в котором оценили связь 24-часовой экскреции 6-гидроксимелатонин-сульфата (6-ГМС) и тяжести язвенного колита. Обследовали 24 пациентов, поступивших в стационар с обострением язвенного колита, и 25 здоровых. Оказалось, что у больных экскреция 6-ГМС намного выше, чем в контрольной группе: $26,06 \pm 15,15$ нг по сравнению с $15,09 \pm 6,37$ нг ($p < 0,001$). Анализ подгрупп показал, что у пациентов с легким течением заболевания 6-ГМС ниже, чем у пациентов с тяжелым течением. Авторы исследования полагают, что повышенная секреция при обострении язвенного колита говорит о мелатонине как о защитном факторе. Исследования на животных моделях химически индуцированного колита показывают, что мелатонин уменьшает экспрессию ФНО- α , ICAM-1, циклооксигеназы-2 и iNOS и размер очагов поражения. Экстраполировать эти данные на человека преждевременно, поскольку в эксперименте применяли очень высокие дозы мелатонина — от 0,5 до 100 мг/кг.

В одном из клинических исследований [21] 60 пациентов с язвенным колитом вне обострения разделили на две группы. Одной группе были назначены месалазин и мелатонин, по 5 мг перорально перед сном, вторая группа получала месалазин и плацебо. В группе мелатонина в течение всего периода наблюдения значение шкалы Мейо оставалось низким, в группе плацебо — оказалось статистически

значимо выше ($2,75 \pm 1,86$ против $5,10 \pm 2,22$ на 12 мес). Также в группе мелатонина уровень С-реактивного белка оставался в пределах референтных значений, а в группе плацебо повысился с $3,85 \pm 1,29$ до $13,13 \pm 0,68$ мг/дл. Одновременно с его повышением в группе плацебо также снизился уровень гемоглобина, его значения были ниже, чем в группе мелатонина на 3 ($p < 0,05$), 6, 9 и 12 мес наблюдения ($p < 0,01$). В еще одном исследовании [22] сравнивали характеристику слизистой оболочки толстой кишки больных язвенным колитом или болезнью Крона, получавших стандартную терапию и мелатонин и получавших только стандартную терапию в течение 30 дней. При комплексном лечении по сравнению со стандартным оказались менее выраженными воспалительные изменения (как интенсивность, так и распространенность воспаления), отсутствовали участки некрозов и язвенные изменения, полнокровные сосуды и перидиапедезные кровоизлияния. Наблюдалось восстановление ультраструктуры клеток эпителия и их количества. При сравнении слизистой оболочки толстой кишки больных болезнью Крона, получавших комплексное лечение, по сравнению со стандартным оказалось, что в контрольной группе более выражены патологические изменения: воспалительная инфильтрация ($p < 0,05$), дистрофические изменения эпителиальных клеток, а также количество участков некроза на месте образования язв.

Есть основание полагать, что мелатонин может способствовать защите от колит-ассоциированного канцерогенеза. Длительное персистирующее течение язвенного колита ассоциировано с повышением риска развития злокачественных опухолей толстой кишки. При моделировании колита у мышей [23] применение мелатонина приводило к соответствующим изменениям маркеров аутофагии, в том числе Beclin-1 и p62 и повреждения ДНК. На иммуногистохимическом уровне обнаружилось снижение частоты выявления опухолевых клеток и дисфункции кальциевых каналов.

Таким образом, мелатонин можно рассматривать как средство не только терапии ВЗК, но и средство для профилактики рецидивов.

Седативные эффекты мелатонина

Синдром отмены бензодиазепинов

Бензодиазепины до сих пор широко применяют для лечения инсомнии, несмотря на наличие более безопасных лекарств с меньшими периодами полувыведения. Согласно инструкции к большинству препаратов этого рода, длительность приема бензодиазепинов должна быть ограничена 4 нед, но на практике многие пациенты используют их более длительное время и сталкиваются с повышенным риском привыкания. Резкая отмена бензодиазепи-

нов вызывает инсомнию и тревогу, поэтому в настоящее время рекомендуется преодолевать синдром отмены постепенно, заменяя бензодиазепиновый препарат на средство из другой химической группы. Для этого используются Z-препараты и седативные антидепрессанты [24].

В последние годы опубликован ряд исследований, в которых для облегчения отмены бензодиазепинов использовали мелатонин. В одном из перекрестных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [25] обследовали 14 принимавших бензодиазепины пациентов. В течение 2 нед они получали 5 мг мелатонина, затем 2 нед — плацебо. В итоге 9 пациентов на фоне приема мелатонина отказались от приема бензодиазепинов. Однако в другом исследовании [26], в котором пациенты получали 3 мг мелатонина, доля участников, отказавшихся от бензодиазепинов, оказалась одинаковой в группах мелатонина и плацебо. Есть и другие исследования в этой области, но их обобщенные результаты затруднительны из-за различий в методологии и использованных дозах мелатонина. Поэтому пока нельзя окончательно утверждать, позволяет ли мелатонин упростить отказ от приема бензодиазепинов. Авторы соответствующего метаанализа [27] указывают, что для окончательных выводов необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Мелатонин как средство для премедикации

Хотя мелатонин и не относится к сильнодействующим гипнотикам, в некоторых случаях он может быть предпочтительнее бензодиазепинов. В 2015 г. опубликован Кокрановский систематический обзор исследований [28–32], посвященных мелатонину как средству для премедикации и снижения тревоги после хирургических операций. В обзор включили рандомизированные исследования с плацебо-контролем или контролем стандартной терапией. Возраст пациентов в исследованиях варьировал от 15 до 90 лет, им проводили самые разнообразные хирургические вмешательства, требующие общей, регионарной или местной анестезии. Уровень доказательности данных рассчитывали по системе GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). По данным метаанализа 7 исследований, мелатонин по сравнению с плацебо статистически значимо снижает предоперационную тревогу, измеренную при помощи визуальной аналоговой шкалы ВАШ (ОЭ –13,36, 95% ДИ от –16,13 до –10,58). Также в нескольких исследованиях сравнивали влияние мелатонина и мидазолама на предоперационную тревогу, измеренную при помощи ВАШ или опросника Спилбергера. Оказалось, что между группами нет значимого различия (ОЭ –1,18, 95% ДИ от –2,59 до 0,23). Следо-

вательно, мелатонин в этом отношении не уступает мидазолему. Для оценки влияния мелатонина на послеоперационную тревогу исследования были сгруппированы по моменту оценки тревоги. Оказалось, что в течение 90 мин после операции показатели ВАШ и цифровой рейтинговой шкалы не отличались между группами мелатонина и плацебо (ОЭ –3,71, 95% ДИ от –9,26 до 2,35). При этом через 6 ч после операции уровень тревоги по оценке опросника Спилбергера снизился у пациентов, принимавших мелатонин, по сравнению с принимавшими плацебо (ОЭ –5,31, 95% ДИ от –8,78 до 1,84). В одном из исследований [29] было установлено, что показатели ситуативной тревоги между группами мелатонина и мидазолама не отличаются через 6 ч после лапароскопической холецистэктомии ($p=0,18$), но при этом отличаются через сутки после операции ($p=0,003$). Отметим, что в этом исследовании мелатонин применялся сублингвально вечером накануне операции и перед отправкой в операционный блок. Для этого 3 мг мелатонина быстрого высвобождения готовили в виде раствора и помещали в немаркированный шприц. Пациента просили прижать кончик языка к верхним зубам и после введения раствора под язык не слглатывать в течение 3 мин. Такой способ повышает биодоступность мелатонина по сравнению с пероральным приемом [30]. В целом из 12 исследований, включенных в описываемый Кокрановский обзор, в 6 применяли именно такой способ введения [31].

Авторы указанного систематического обзора с уверенностью заключают, что мелатонин превосходит плацебо по своей способности снижать предоперационную тревогу (уровень доказательности данных $4/4$, высокий) и послеоперационную тревогу (уровень доказательности данных $3/4$, средний), а также не отличается от мидазолама по влиянию на предоперационную тревогу (уровень доказательности данных $2/4$, низкий). Следовательно мелатонин можно рассматривать как альтернативу бензодиазепинам, которые широко используются для премедикации. В первую очередь такая альтернатива уместна для хирургических больных с высоким риском синдрома апноэ во сне, особенно с учетом руководства Американского общества анестезиологов [32], в котором указывается, что бензодиазепины повышают риск обструкции дыхательных путей у этих больных.

Помимо седативного действия, мелатонин можно гипотетически рассматривать и как средство коррекции циркадианных нарушений и нарушений сна у больных, находящихся в палате интенсивной терапии. Указанные проблемы возникают из-за побочного действия анальгетиков и анестетиков, негативно влияющих на клинические исходы. Свой вклад также вносят особенности пребывания в самой палате — большее число персонала, круглосуточное

освещение, шум и различные инвазивные процедуры. Все эти факторы провоцируют у пациента развитие десинхроноза [33]. Это подтверждается тем, что в течение суток после операции экскреция 6-ГМС снижается на 26% ($p < 0,05$) [34]. На сайте Кокрановской библиотеки опубликован протокол систематического обзора, призванного ответить на вопрос, — способствует ли мелатонин улучшению сна больных в интенсивной терапии [35]. Это будет первый такой обзор, поэтому с учетом гетерогенности и небольшого количества существующих исследований маловероятно, что его результаты будут однозначными.

Большой интерес вызывает использование мелатонина для премедикации в акушерстве, так как он является физиологическим синергистом окситоцина. Мелатонин усиливает сократительную активность миомерия через рецепторы MT₂R, экспрессия которых существенно повышается у женщин в перинатальном периоде. Он также повышает экспрессию белка коннексина-43 и фосфорилирование миозина [36]. Эта синергия может способствовать координированной сократительной активности матки во время родов. Установлены [37] безопасность мелатонина для матери и плода и его положительное влияние на преэклампсию и последствия

перинатальной асфиксии. В этих случаях необходимо уточнить, когда перед родами можно использовать мелатонин, чтобы не спровоцировать преждевременную родовую деятельность. В случае же планового кесарева сечения мелатонин представляет интерес как вариант премедикации и для этой категории пациентов.

Заключение

В России мелатонин доступен в виде таблеток быстрого высвобождения (3 мг) и пролонгированного высвобождения (2 мг). Вторая лекарственная форма предназначена для лечения инсомнии у больных старше 55 лет. Меньшая доза мелатонина и постепенное поступление в кровотоки подходят для имитации естественного ритма мелатонина, однако достоверно неизвестно, оказывает ли она при этом антиоксидантные и противовоспалительные эффекты. Во всех приведенных в данном обзоре работах использовался мелатонин быстрого высвобождения. Опыт описанных выше клинических исследований показывает, что безопасны и большие дозы.

Публикация поддержана АО «ФП Оболенское».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Anighoro A, Bajorath J, Rastelli G. Polypharmacology: Challenges and Opportunities in Drug Discovery. *J Med Chem*. 2014;57:7874-7887. <https://doi.org/10.1021/jm5006463>
- Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res*. 2016;61:253-278. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2000;190:255-266. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3)
- Dwaich KH, Al-Amran FGY, AL-Sheibani BIM, Al-Aubaidy HA. Melatonin effects on myocardial ischemia-reperfusion injury: Impact on the outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*. 2016;221:977-986. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.108>
- Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total Ischemic Time. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:599-604. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2011.02.012>
- Gögenur I, Küçükakin B, Panduro Jensen L, Reiter RJ, Rosenberg J. Melatonin reduces cardiac morbidity and markers of myocardial ischemia after elective abdominal aortic aneurism repair: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *J Pineal Res*. 2014;57:10-15. <https://doi.org/10.1111/jpi.12138>
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Возможности применения мелатонина при ишемическом инсульте. *Фарматека*. 2013;7:31-35. [Poluektov M, Tsenteradze S. Vozmozhnosti primeneniya melatonina pri ishemicheskom insul'te. *Farmateka*. 2013;7:31-35. (In Russ.)]
- Ramos E, Patiño P, Reiter RJ, Gil-Martín E, Marco-Contelles J, Parada E, Rios C, Romero A, Egea J. Ischemic brain injury: New insights on the protective role of melatonin. *Free Radic Biol Med*. 2017;104:32-53. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.005>
- Левин Я. Мелатонин и сосудистые заболевания головного мозга. *Русский медицинский журнал*. 2008;26:1732. [Levin Ya. Melatonin i sosudistye zabolevaniya golovnogo mozga. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;26:1732. (In Russ.)]
- Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *J Pineal Res*. 2001;31:343-349. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2001.310409.x>
- Aly H, Elmahdy H, El-Dib M, Rowisha M, Awany M, El-Gohary T, El-batch M, Hamisa M, El-Mashad AR. Melatonin use for neuroprotection in perinatal asphyxia: a randomized controlled pilot study. *J Perinatol*. 2015;35:186-191. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.186>
- Parekh PJ, Oldfield IV EC, Challapalli V, Ware JC, Johnson DA. Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg? *Am J Gastroenterol*. 2015;110:484-488. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.247>
- Hungin A, Whorwell P, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40.000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:643-650. <https://doi.org/10.1046/j.0269-2813.2003.01456.x>
- Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1195-2000. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02009.x>
- Heitkemper MM, Han CJ, Jarrett ME, Gu H, Djukovic D, Shulman RJ, Rafferty D, Henderson WA, Cain KC. Serum Tryptophan Metabolite Levels During Sleep in Patients With and Without Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Biol Res Nurs*. 2016;18:193-198. <https://doi.org/10.1177/1099800415594251>
- Storr M, Koppitz P, Sibaev A, Saur D, Kurjak M, Franck H, Schusdziora V, Allescher HD. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J Pineal Res*. 2002;33:101-108. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079X.2002.02909.x>
- Lu W, Gwee K, Mochhalla S, Ho K. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:927-934. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02673.x>
- Ali T, Madhoun MF, Orr WC, Rubin DT. Assessment of the Relationship Between Quality of Sleep and Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2440-2443. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182a0ea54>
- Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:965-971. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.021>
- Boznańska P, Wichan P, Stepień A, Wiśniewska-Jarosńska M, Smigielski J, Szadkowski K, Stec-Michalska K. 24-hour urinary 6-hydroxymelatonin

- sulfate excretion in patients with ulcerative colitis. *Pol Merkur Lek.* 2007;22:369-372.
21. Chojnacki C, Wisniewska-Jarosinska M, Walecka-Kapica E, Klupinska G, Jaworek J, Chojnacki J. Evaluation of melatonin effectiveness in the adjuvant treatment of ulcerative colitis. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62:327-334.
 22. *Мелатонин: перспективы применения в клинике.* Под ред. Рапопорта С. М.: ИМА-ПРЕСС; 2012. [Rapoport S (ed). *Melatonin: perspektivy primeneniya v klinike.* М.: ИМА-PRESS; 2012. (In Russ.).]
 23. Trivedi PP, Jena GB, Tikoo KB, Kumar V. Melatonin modulated autophagy and Nrf2 signaling pathways in mice with colitis-associated colon carcinogenesis. *Mol Carcinog.* 2016;55:255-267. <https://doi.org/10.1002/mc.22274>
 24. Полуэктова М.Г. Инсомния. В кн.: *Сомнология и медицина сна.* Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Poluektov M. Insomniya. In: Poluektov M, editor. *Somnologiya i meditsina sna.* М.: MED-FORUM; 2016. (In Russ.).]
 25. Garzón C, Guerrero JM, Aramburu O, Guzmán T. Effect of melatonin administration on sleep, behavioral disorders and hypnotic drug discontinuation in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21:38-42. <https://doi.org/10.1007/BF03324897>
 26. Vissers FHJA, Knipschild PG, Crebolder HFJM. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci.* 2007;29:641-646. <https://doi.org/10.1007/s11096-007-9118-y>
 27. Wright A, Diebold J, Otal J, Stoneman C, Wong J, Wallace C, Duffett M. The Effect of Melatonin on Benzodiazepine Discontinuation and Sleep Quality in Adults Attempting to Discontinue Benzodiazepines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs and Aging.* 2015;32:1009-1018. <https://doi.org/10.1007/s40266-015-0322-5>
 28. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2009;9:8-11. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
 29. Ionescu D, Bădescu C, Ilie A, Miclutia I, Iancu C, Ion D, Vasian H, Bondor C, Acalovschi I, Mocan T. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, placebo-controlled study. *South African J Anaesth Analg.* 2008;14:8-11. <https://doi.org/10.1080/22201173.2008.10872555>
 30. Karasek M, Winczyk K. Melatonin in humans. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57:19-39. <https://doi.org/10.1056/NEJM199701163360306>
 31. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM, Hansen M, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Libr.* 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009861.pub2>. Copyright
 32. Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, Ward DS, Weaver EM, Ydens L. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2014;120:268-286. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000053>
 33. Pulak L, Jensen L. Sleep in the Intensive Care Unit: A Review. *J Intensive Care Med.* 2016;31:14-23. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2011.08.004>
 34. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang W, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta AnaesthesiolScand.* 2002;46:30-36. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460106.x>
 35. Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Melatonin for the promotion of sleep in the intensive care unit (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012454>
 36. Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J. Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:421-427. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1723>
 37. Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Reiter RJ, Gitto E. Potential Utility of Melatonin in Preeclampsia, Intrauterine Fetal Growth Retardation, and Perinatal Asphyxia. *Reprod Sci.* 2016;23:970-977. <https://doi.org/10.1177/1933719115612132>

Мелатонин — известные и новые области клинического применения

А.В. ЗАХАРОВ^{1*}, Е.В. ХИВИНЦЕВА¹, В.Ф. ПЯТИН¹, М.С. СЕРГЕЕВА¹, О.И. АНТИПОВ²

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия; ²ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет телекоммуникаций и информатики», Самара, Россия

Освещены механизмы действия и основные клинические эффекты мелатонина. Сделан акцент на хронобиологическом эффекте мелатонина, его адаптогенных и антиканцерогенных свойствах. Наиболее частыми проявлениями дефицита эпифизарного мелатонина являются различные функциональные психопатологические расстройства в виде инсомнии, тревоги или депрессии. Даны рекомендации по эффективному применению мелатонина при его дефиците.

Ключевые слова: мелаксен, мелатонин, хронобиология, онкология.

Melatonin — known problems and perspectives of clinical usage

A.V. ZAKHAROV, E.V. KHIVINTSEVA, V.F. PYTIN, M.S. SERGEEVA, O.I. ANTIPOV

Samara State Medical University, Samara, Russia; Povolzhsky State University of Telecommunications and Informatics, Samara, Russia

The article discusses well-known and ongoing studies of mechanisms of action of melatonin. The main clinical effects of melatonin are discussed. The emphasis on the chronobiological effect of melatonin, its adaptogenic and anti-carcinogenic properties has been done in the article. The most frequent manifestations of epiphyseal melatonin deficiency are various functional disorders in the form of insomnia, anxiety or depressive disorders. Recommendations on the effective use of melatonin in its deficiency due to pathology are given.

Keywords: melaxen, melatonin, chronobiology, oncology.

Открытие в 50-х годах XX века мелатонина группой исследователей, возглавляемых Лернером Аароном, послужило основанием для возникновения отдельного направления медицины и биологии. Несмотря на достаточное время, прошедшее с момента открытия мелатонина, изучение механизмов его воздействия на организм активно продолжается.

Первоначально мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) был обнаружен в шишковидной железе, но в последующем его синтез был обнаружен и в других органах и тканях [1–3].

Шишковидная железа по мере эволюционного развития биологических видов смещалась в дорсальном направлении, теряя фотосенситивную функцию. Взаимодействие ее с фоторецепторами глаза у человека осуществляется с помощью сложной полисинаптической связи, основными элементами которой являются супрахиазмальные ядра (СХЯ) гипоталамуса, выступающие в роли водителей ритма. Концентрация мелатонина, вырабатываемого в шишковидной железе, изменяется в цирка-

дианном ритме. Максимум концентрации мелатонина наблюдается в ночное, минимум — в дневное время. Концентрация экстрапинеального мелатонина колеблется в значительно меньшем диапазоне. Но, несмотря на это, важность экстрапинеальных источников мелатонина не становится менее значимой по причине большого содержания в них мелатонина. Например, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) концентрация мелатонина в сотни раз превышает таковую в шишковидной железе [1, 3].

В последующем были обнаружены дополнительные экстрапинеальные источники мелатонина, например в других отделах центральной нервной системы [1, 3] или некоторых типах лейкоцитов [4, 5]. Функциональное значение этих источников выработки мелатонина на сегодняшний день изучено недостаточно.

Известно, что выработка экстрапинеального мелатонина нелинейна и зависит от ряда внешних условий. Примером этому может служить постпрандиальная выработка в ЖКТ, при которой выделяет-

ся достаточно большое количество мелатонина, но лишь в течение короткого времени, не приводя к появлению хронобиологического эффекта [6].

Для лейкоцитарного мелатонина характерно паракринное и аутокринное действие в отношении окружающих клеток [7]. Снижение активности свободных радикалов наблюдается уже при малых концентрациях этого гормона [8]. В достаточно высоких концентрациях у мелатонина отмечается антиоксидантный эффект, который опосредуется регуляцией ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах в митохондриях, а также в супрессии пероксидантных реакций [9].

Мелатонину присущи и другие эффекты, а именно: регуляция циркадианных, сезонных ритмов; регуляция психоэмоциональной и когнитивной сферы; антиоксидантное, нейропротективное, геропротективное воздействие; иммуномодулирующее, вегетостабилизирующее, онко- и стрессопротективное действие [10, 11].

Множественность свойств мелатонина объясняется большим количеством мишеней, на которые данный гормон оказывает действие. Наиболее изученным механизмом реализации действия мелатонина остается его влияние на СХЯ гипоталамуса. Через СХЯ реализуется хронобиологическое действие мелатонина, и, конечно же, его снотворные эффекты.

Биологическое действие мелатонина осуществляется опосредованно благодаря двум мембранным рецепторам: MT_1 и MT_2 . У человека концентрация рецепторов MT_2 в СХЯ минимальна. Вне СХЯ обнаруживается большее количество этих рецепторов, они локализируются в двенадцатиперстной, ободочной, слепой кишке и аппендиксе, эпителии желчного пузыря, околоушной и поджелудочной железах, β -клетках эндокринной системы, коронарных и церебральных артериях, периферической сосудистой сети, жировой ткани. Помимо мембранных рецепторов к мелатонину имеются и ядерные рецепторы: $ROR\alpha$ и $ROR\beta$. Распространенность $ROR\alpha$ наиболее высока в Т- и В-лимфоцитах, нейтрофилах и моноцитах. $ROR\beta$ обнаруживаются в основном в головном мозге, шишковидной железе, сетчатке и селезенке.

Изменение выработки мелатонина в первую очередь наблюдается при старении. При этом ночная концентрация мелатонина может значительно не изменяться, а вот дневная концентрация с возрастом имеет четкую тенденцию к снижению. Известно, что концентрация мелатонина динамически изменяется в течение суток. Имеется 2 эпизода повышения концентрации, первый из которых приходится на послеобеденное время, второй — на ночное.

Пожалуй, наиболее известными на сегодняшний день являются хронобиологические свойства мелатонина. Понимание динамичности физиологи-

ческих и патологических процессов, происходящих в организме, послужило основанием для формирования отдельного раздела медицины — хрономедицины. Хрономедицина как наука находится на стыке нескольких дисциплин и приобретает в настоящее время значимый вес в понимании патогенеза многих хронических заболеваний.

Мелатонин в онкологии

Значительный интерес исследователей занимает вопрос онкостатического и антипролиферативного свойств мелатонина [6]. В этой области проведено большое количество исследований и метаанализов опубликованных работ.

До открытия мелатонина и выделения его как отдельной молекулы несколько исследований, проведенных в 20—40-е годы XX века, показали, что удаление шишковидной железы увеличивает возможность роста различных опухолей [12, 13]. Кроме того, в 1957 г. комплексная клинико-эпидемиологическая работа подтвердила связь между образованием кальцификатов шишковидной железы и заболеваемостью раком молочной железы [14].

К. Stagg в своей клинической работе, проведенной в период 1967—1969 гг., одновременно использовал мелатонин внутривенно в высоких дозах в сочетании с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) у пациентов с саркомами мягких тканей, на основании чего предположил, что не только АКТГ, но и мелатонин обладает ингибирующим действием на секрецию гормона роста [15].

Последующие исследования подтвердили, что мелатонин оказывает регулирующее воздействие на секрецию гормона роста [16]. Было высказано предположение, что мелатонин оказывает модулирующее действие также на секрецию эстрадиола, лютропина, пролактина и др.

В 1973 г. J. Verns сообщил о первом исследовании антиэстрогенных эффектов внутривенного введения мелатонина у женщин, страдающих раком молочной железы [17]. Другие ученые, независимо друг от друга, в 60—70-х годах использовали мелатонин в клинической онкологии, добиваясь впечатляющих результатов [18, 19], которые послужили основанием для применения мелатонина в онкологии.

Сегодня, с точки зрения клинического применения мелатонина, полученные данные не являются окончательными из-за отсутствия крупномасштабных рандомизированных исследований. Еще одним аспектом, до сих пор бурно обсуждаемым в онкологии, является иммуностимулирующее и иммуномодулирующее действие мелатонина, которое может оказывать косвенное благоприятное влияние на организм путем модуляции нескольких цитокинов и аутокоидов [20].

Противораковые свойства мелатонина, очевидно, реализуются с помощью нескольких механизмов: мо-

дуляции клеточного цикла и индукции апоптоза [21], сокращения миграции и инвазивности [22], торможения развития кровеносных сосудов опухоли [23].

Мелатонин показал положительные результаты во многих клинических испытаниях у больных раком. Метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований у пациентов с прогрессирующим раком показал, что мелатонин снижал риск смерти на 34% за 1 год наблюдения [24]. Другой метаанализ исследований, посвященных использованию мелатонина в качестве вспомогательной терапии, выявил улучшение в 2,35 раза (95%ДИ 1,36—4,71) по сравнению с химиотерапией без приема мелатонина, со значительным снижением нежелательных явлений [25]. Кроме того, использование мелатонина параллельно с химиотерапией или лучевой терапией солидной опухоли привело к увеличению годичной выживаемости (относительный риск — $RR=1,90$; 95% ДИ 1,28—2,83, $p=0,001$) и значительному снижению связанных с проводимой терапией побочных явлений [26]. О каких-либо тяжелых побочных эффектах применения мелатонина не сообщалось.

В то же время рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легких показало, что использование мелатонина в сочетании с химиотерапией не повлияло на снижение выраженности и количества нежелательных явлений или выживаемость пациентов [27]. Быстрая прогрессия онкологического заболевания отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов — нарушаются циркадные ритмы, качество сна. Как оказалось, мелатонин воздействовал в первую очередь на качество жизни пациентов, демонстрируя эффективность по данным опросника качества жизни SF-36. Более выраженный результат (95% ДИ 0,01—5,38; $p=0,049$) был отмечен в пунктах, оценивающих социальное благополучие как аспект, определяющий качество жизни таких пациентов [22].

Настоящее исследование отличается от предыдущих тем, что прежде не были использованы контрольные группы плацебо или ослепление и, стало быть, существовал потенциальный риск искажения полученных результатов. Кроме того, большинство экспертиз было проведено одной и той же группой исследователей, в связи с чем существует необходимость проведения дальнейших независимых испытаний для оценки эффективности мелатонина при онкопатологии.

Результаты отдельных исследований подтверждают защитный эффект мелатонина при лучевой терапии [28]. Возникновение острого лучевого дерматита было значительно ниже (59% против 90%; $p=0,038$) в группе у пациентов, получавших мелатонин. Кроме того, у женщин старше 50 лет, принимавших мелатонин во время лучевой терапии, значительно реже возникал дерматит по сравнению с

группой молодых пациентов, получавших ту же терапию (56% против 100%, $p=0,021$).

Во многих независимых исследованиях обсуждаются вопросы, связанные с дозой назначения мелатонина. Для физиологических доз (0,1—0,5 мг) показано антипролиферативное и онкостатическое воздействие этого гормона на отдельные типы опухолей. В высоких дозах (до 10 мг) наблюдалось цитотоксическое действие мелатонина на неопластические клетки [29].

Другим не менее важным аспектом влияния на физиологические и патологические процессы в организме является хронотропный эффект мелатонина, который активно реализуется в практической медицине в виде препаратов мелатонина или агонистов мелатониновых рецепторов.

Дополнительно к хронотропному, мелатонин оказывает антистрессовое влияние, что усиливает терапевтический эффект в отношении инсомний или нарушений циркадных ритмов, поскольку универсальными реакциями на стрессовое воздействие со стороны центральной нервной системы являются ухудшение сна, повышение эмоциональной лабильности в виде невротизации и биполярных депрессивных состояний, когнитивное снижение [30]. Изменения, происходящие при этом в организме, фиксируются на разных уровнях: молекулярном, клеточном и системном.

Антистрессовое воздействие мелатонина является неспецифическим, носит вспомогательный характер. Доказательством антистрессовых эффектов эпифизарного мелатонина служат изменения активности пинеальных клеток во время стресса, возрастание стрессового ответа при удалении шишковидной железы, а также возможность экзогенного мелатонина уменьшать дезадаптационные сдвиги на клеточном и организменном уровнях.

Другие эффекты мелатонина

Применение мелатонина при инсомнических расстройствах — одна из обсуждаемых тем в хрономедицине. Термин «гормон сна» закреплен за мелатонином по причине его эффективности при этом типе расстройств. Наибольшую эффективность мелатонин показывает при расстройствах сна у больных пожилого возраста, а также при инсомнии вторичного генеза. Прием мелатонина в вечернее время значительно облегчает засыпание. Полисомнографические показатели демонстрируют нормализацию латентности быстрого сна, увеличение относительного времени медленноволнового сна и повышение эффективности сна. Также гипнотический эффект достигается за счет гормональной стабилизации деятельности лимбической системы, участвующей в адаптивном поведении [31, 32].

Отмечена роль мелатонина в углеводном обмене, что формирует его антидиабетический эффект. Также

антидиабетический эффект реализуется за счет изменения фаз суточной секреции, вызванных модуляцией часовых генов клеток поджелудочной железы [33, 34].

Воздействие мелатонина на сердечно-сосудистую систему подтверждено выраженными антигипертензивными эффектами в экспериментах на животных. Антигипертензивное действие обеспечивается как центральным, так и периферическим действием мелатонина. Подобные эксперименты послужили основанием для формирования рекомендаций по назначению мелатонина в комплексной терапии гипертонической болезни. Прием мелатонина позволяет нормализовать ритмику работы сердечно-сосудистой системы за счет улучшения реологических свойств крови, а также функции эндотелия. Отмечены вазодилаторные свойства мелатонина за счет активации мембранных мелатониновых рецепторов эндотелия [35].

В качестве синтетического аналога мелатонина, применяемого при терапии инсомнических расстройств, широко и успешно используется препарат мелаксен («Юнифарм Инк», США). Исследования, проводимые у пациентов с коморбидной инсомнией на фоне хронической церебральной сосудистой патологии, показали эффективность в отношении субъективных характеристик сна, а также достоверное уменьшение ночных пробуждений, сокращение длительности засыпания, удлинение ночного сна, повышение качества утреннего самочувствия [36].

В других исследованиях инсомния выступала в качестве коморбидного заболевания при болезни Паркинсона. При назначении мелаксена также получены значимые эффекты в отношении субъективных характеристик сна. При этом отмечено положительное воздействие и на клинические проявления болезни Паркинсона. Наблюдалось уменьшение ночной акатизии, сокращение пробуждений, которые пациенты связывали с позывами на мочеиспускание [37].

Заключение

Снижение секреции мелатонина достаточно часто наблюдается при старении и заболеваниях раз-

личной этиологии. Наиболее частыми проявлениями эпифизарного дефицита этого гормона являются различные функциональные психопатологические расстройства в виде инсомнии, тревоги или депрессии. Недостаточная гигиена сна, а именно избыточное ночное освещение или ночная работа являются наиболее частыми причинами подавления выработки пинеального мелатонина, оказывающего хронобиологическое влияние на организм. Снижение выработки мелатонина в ряде случаев может быть вызвано нейродегенерацией, сопровождающейся изменением работы СХЯ, нарушением работы циркадного осциллятора. При этом периферические осцилляторы, находящиеся под контролем экстрапинеального мелатонина, могут быть интактны.

Успешная терапия заболеваний, связанных с недостаточной выработкой мелатонина, во многом зависит от клинических особенностей этих расстройств. В первую очередь к данным расстройствам относятся трудности засыпания и нарушения сна, возникающие при смене часовых поясов или внешних факторов, таких как температура, освещенность, магнитное поле и др.

Второй необходимый фактор, позволяющий достигать хороших терапевтических эффектов от применения экзогенного мелатонина, это отсутствие структурных повреждений гипоталамической области, области локализации СХЯ.

Следует отметить, что эффекты мелатонина основываются на модулирующем неспецифическом действии на эндокринную и иммунную системы организма. Одним из проявлений возрастной инволюции эпифиза является неблагоприятное течение многих психических и соматических заболеваний по мере старения. Терапия экзогенным синтетическим мелатонином, например препаратом мелаксен, позволяет достичь положительных результатов в комплексной терапии многих хронических заболеваний.

Публикация поддержана фирмой «Юнифарм Инк» (США).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali P, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin—nature's most versatile biological signal? *FEBS Journal*. 2006;273(13):2813-2838. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05322.x>
2. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more—occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(13):2001-2018. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8001-x>
3. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin — apleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Progress in Neurobiology*. 2011;93(3):350-384. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.12.004>
4. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *The FASEB Journal*. 2004;18(3):537-539. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje>
5. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone P J, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005;27(2):189-200. <https://doi.org/10.1385/endo:27:2:189>
6. Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin levels in higher vertebrates. *Experientia*. 1993;49(8):665-670. <https://doi.org/10.1007/bf01923948>

7. Tan DX, Manchester LC, Hardeland R, Lopez-Burillo S, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ. Melatonin — a hormone, a tissue factor, an autocoid, a paracoid, and an antioxidant vitamin. *Journal of Pineal Research*. 2003;34(1):75-78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2003.02111.x>
8. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica*. 2003;50(4):1129-1146.
9. L'opez A, Garc'ia JA, Escames G, Venegas C, Ortiz F, L'opez LC, Acuna-Castroviejo D. Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production. *Journal of Pineal Research*. 2009;46(2):188-198. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2008.00647.x>
10. Marks SE. *Cure and care of neurosis*. NY.: J.V. Scott Med. Found. 2001;429.
11. Campos CI, Nogueira CH, Fernandes L. Aging, circadian rhythms and depressive disorders: A review. *Am J Neurodegener Dis*. 2013;2:228-246.
12. Katagiri E. Studies on the pineal gland; tumor proliferation and the pineal gland. *Osaka Igakkai Zasshi*. 1944;43:315-320.
13. Nakatani M, Ohara Y, Katagiri E, Nakano K. Studien uber die zirbellosen weiblichen weissen ratten. *Nippon Byori Gakkai Kaishi*. 1940;30:232-236.
14. Drexler J, Meaney TF, McCormack LJ. The calcified pineal body and carcinoma. *Cleaveland Clin Q*. 1957;24:242-247. <https://doi.org/10.3949/ccjm.24.4.242>
15. Starr KW. Hormonal imbalance and the sarcomata. *Aust NZJ Surg*. 1969;39:142-150. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1969.tb05577>
16. Smythe GA, Lazarus L. Growth hormone regulation by melatonin and serotonin. *Nature*. 1973;244:230-231. <https://doi.org/10.1038/244230a0>
17. Burns JK. Administration of melatonin to non-human primates and to women with breast carcinoma. *J Physiol*. 1973;229:38-39.
18. Tapp E, Blumfield M. The weight of the pineal gland in malignancy. *Br J Cancer*. 1970;24:67-70. <https://doi.org/10.1038/bjc.1970.9>
19. Di Bella L, Rossi MT, Scalera G. Perspectives in pineal functions. *Prog Brain Res*. 1979;52:475-478. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)62954-4](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)62954-4)
20. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Brzezinski A, Bhatnagar KP, Cardinali DP. Melatonin, immune function and cancer. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. 2011;5:109-123. <https://doi.org/10.2174/187221411799015408>
21. Sanchez-Hidalgo M, Lee M, de la Lastra CA, Guerrero JM, Packham G. Melatonin inhibits cell proliferation and induces caspase activation and apoptosis in human malignant lymphoid cell lines. *J Pineal Res*. 2012;53:366-373. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2012.01006.x>
22. Zhou Q, Gui S, Wang Y. Melatonin Inhibits the migration of human lung adenocarcinoma A549 cell lines involving JNK/MAPK pathway. *PLoS One*. 2014;9:101-132. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101132>
23. Park SY, Jang WJ, Yi EY, Jang JY, Jung Y, Jeong JW, Kim YJ. Melatonin suppresses tumor angiogenesis by inhibiting HIF-1 α stabilization under hypoxia. *J Pineal Res*. 2010;48:178-184. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2009.00742.x>
24. Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G. Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *J Pineal Res*. 2005;39:360-366. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.2005.00258.x>
25. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, Mills E. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr. Cancer Ther*. 2011;(21):21. <https://doi.org/10.1177/1534735411425484>
26. Wang YM, Jin BZ, Ai F, Duan CH, Lu YZ, Dong TF, Fu Q. The efficacy and safety of melatonin in concurrent chemotherapy or radiotherapy for solid tumors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;(69):1213-1220. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1828-8>
27. Sookprasert A, Johns NP, Phunmanee A, Pongthai P, Cheawchanwattana A, Johns J, Konsil J, Plaimee P, Porasuphatana S, Jitpimolmard S. Melatonin in Patients with Cancer Receiving Chemotherapy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7327-7337.
28. Ben-David MA, Elkayam R, Gelernter I, Pfeffer RM. Melatonin for Prevention of Breast Radiation Dermatitis: A Phase II, Prospective, Double-Blind Randomized Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016;18(3-4):188-192.
29. Rodriguez C, Mart'ın V, Herrera F, Garc'ia-Santos G, Rodriguez-Blanco J, Casado-Zapico S, S'anchez-S'anchez AM, Su'arez S, Puente-Moncada N, An'ıtua MJ, Antol'ın I. Mechanisms involved in the pro-apoptotic effect of melatonin in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2013;14:6597-6613. <https://doi.org/10.3390/ijms14046597>
30. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин — универсальный естественный адаптоген. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(3):82-100. [Arushanyan EB, Beyer EV. Hormone of the epiphysis medulla gland melatonin is a universal natural adaptogen. *Successes of physiological sciences*. 2012;43(3):82-100. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09054>
31. Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голеников А.В., Гольбин А.Ц., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Корабельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадаева И.М., Михайлов В.А., Мустафаев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л., Протопопова Н.В., Путилов А.А., Пчелина П.В., Романова И.В., Сафонова Н.Ю., Сахьянова Н.Л., Свистушкин В.М., Семенова Н.В., Струева Н.В., Сtryгин К.Н., Тарасов Б.А., Фишкин Д.В., Чазова И.Е., Шолохов Л.Ф. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. Под ред. Полуэктова М.Г. М.: Медфорум; 2016. [Poluektov MG, Aristakesyan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Golentov AV, Golbin AC, Zavalko IM, Kovalzon VM, Kolesnikova LI, Korabelnikova EA, Levin OS, Litvin AYU, Lyashenko EA, Madaeva IM, Mikhailov VA, Mustafayev DM, Oganasyan GA, Palman AD, Pigarev IN, Pigareva ML, Protopopova NV, Putilov AA, Pchelina PV, Romanova IV, Safonova NYu, Sakhyanova NL, Svistushkin VM, Semenova NV, Strueva NV, Strygin KN, Tarasov BA, Fishkin DV, Chazova IE, Sholokhov LF. Somnology and sleep medicine. National memory management. M.: Medforum; 2016. (In Russ.)].
32. Арушанян Э.Б. Универсальные терапевтические возможности мелатонина. *Клиническая медицина*. 2013;91(2):4-8. [Arushanyan EB. Universal therapeutic possibilities of melatonin. *Clinical medicine*. 2013;91(2):4-8. (In Russ.)].
33. Арушанян Э.Б. Мелатонин и сахарный диабет (обзор современных экспериментальных данных). *Проблемы эндокринологии*. 2012;58(3):35-40. [Arushanyan EB. Melatonin and diabetes mellitus (review of current experimental data). *Problems of endocrinology*. 2012;58(3):35-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/probl201258335-40>
34. Коненков В.И., Климонтов В.В., Мичурина С.В., Прудникова М.А., Ищенко И.Ю. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения. *Сахарный диабет*. 2013;59:11-16. [Kononov VI, Klimontov VV, Michurina SV, Prudnikova MA, Ishchenko IYu. Melatonin in diabetes mellitus: from pathophysiology to treatment perspectives. *Diabetes*. 2013;59:11-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-3751>
35. Даниленко К.В. Мелатонин, липидный профиль крови и атеросклероз: обзор клинических исследований. *Атеросклероз*. 2012;8(1):36-42. [Danilenko KV. Melatonin, lipid profile of blood and atherosclerosis: review of clinical studies. *Atherosclerosis*. 2012;8(1):36-42. (In Russ.)].
36. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Дорони Б.М., Повереннова И.Е., Спирин Н.Н., Якупов Э.З. 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;112(9):26-31. [Poluektov MG, Levin YaI, Boyko AN, Skoromet AA, Belskaya GN, Gustov AV, Doronin BM, Poverennova IE, Spirin NN, Yakupov EZ. Results of the Russian multicentre study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of sleep disorders in patients with chronic cerebral vascular insufficiency. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov*. 2012;112(9):26-31. (In Russ.)].
37. Федорова Н.В., Никитина А.В., Губанова Е.В. Роль мелатонина в терапии первичных нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Consilium Medicum. Неврология/Ревматология*. 2012;2:84-90. [Fedorova NV, Nikitina AV, Gubanova EV. Rol' melatonina v terapii pervichnykh narushenii sna u patsientov s boleznyu Parkinsona. *Consilium Medicum. Nevrologiya/Revmatologiya*. 2012;2:84-90.]

Синдром обструктивного апноэ сна и возрастной гипогонадизм

И.М. МАДАЕВА, О.Н. БЕРДИНА, Н.В. СЕМЕНОВА, В.В. МАДАЕВ, Л.В. РЫЧКОВА, Л.И. КОЛЕСНИКОВА

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Цель исследования. Оценка влияния сочетанного применения СИПАП-терапии (чрезмасочная вентиляция с постоянным положительным давлением) и заместительной тестостеронотерапии (трансдермальная форма — препарат андрогель) на показатели полисомнографического мониторинга с одновременным исследованием эректильной функции и уровня общего тестостерона. **Материал и методы.** В исследование включили 26 мужчин с сочетанным диагнозом: синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести и возрастной андрогенный дефицит (средний возраст $46,1 \pm 8,4$ года, индекс массы тела $35,2 \pm 4,6$ кг/м²). Обследуемые были разделены на две группы в зависимости от вида терапии. Пациентам 1-й группы ($n=14$) назначали монотерапию СИПАП, больным 2-й группы ($n=12$) — сочетанную терапию с применением СИПАП и андрогеля (50 мг 1 раз в день). Подбор и проведение СИПАП-терапии осуществляли с помощью автоматических аппаратов Prisma 20 A («Weinemann», Германия) и iSleep 20i («Breas», Швеция). Длительность терапии составила 2 мес. **Результаты.** После 2-месячного курса терапии по назначенным схемам у пациентов, получавших комбинированную терапию (СИПАП+андрогель), выявлено 2-кратное увеличение уровня общего тестостерона ($p<0,05$) и статистически значимое улучшение измененных показателей ночных пенильных эпизодов эрекции по сравнению с аналогичными параметрами у больных на фоне монотерапии СИПАП. Достоверно улучшились показатели объективного статуса, хотя изменения полисомнографических характеристик в обеих группах не обнаружено. **Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют судить о большей эффективности применения комбинированного способа лечения (СИПАП+андрогель) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и возрастного андрогенного дефицита.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, полисомнография, возрастной гипогонадизм, тестостерон, СИПАП-терапия, заместительная тестостеронотерапия.

Obstructive sleep apnea syndrome and age—related hypogonadism

I.M. MADAeva*, O.N. BERDINA, N.V. SEMENOVA, V.V. MADAEV, L.V. RYCHKOVA, L.I. KOLESNIKOVA

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Background: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common disease that causes a different spectrum of life processes violations in the continuum of «sleep-wakefulness». OSAS in combination with age-specific hypogonadism as a systemic pathology requires certain interdisciplinary approaches involving both the correction of the obstruction, and testosterone therapy in men with hypogonadism. **Objective.** Assessment of the effect of combined use of CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) and testosterone replacement therapy (transdermal form — AndroGel) on indicators of polysomnography monitoring (PSG) with simultaneous study of erectile function and testosterone secretion. **Material and methods.** 26 men with OSAS and andropause (mean age — $46,1 \pm 8,4$ years, BMI — $35,2 \pm 4,6$ kg/m²) were examined. All patients were divided into 2 groups: men with therapy CPAP ($n=14$); men with combination therapy CPAP and AndroGel (50 mg 1 times a day) ($n=12$). CPAP was carried out by automatic apparatus: Prisma 20A («Weinemann», Germany) and iSleep 20i («Breas», Sweden). Duration of therapy in both groups was 2 months. **Results.** There were no statistically significant differences in the baseline characteristics of the physical examination, the level of total testosterone, PSG and nocturnal penile patterns in both groups of patients. After combination therapy (CPAP and AndroGel) in men found the increase of total testosterone levels by 2 times ($p<0,05$) and improvement in indicators of altered nocturnal penile erection episodes (Tup, Tmax, Tm/R, Tup/R, the total number of NPT ($p<0,05$)) compared with similar parameters in men with only on CPAP-therapy was found. Indicators of the objective status were improved, although there were no changes in PSG characteristics in both groups. **Conclusion.** The results of this study indicate greater efficiency of the combined method of treatment (CPAP+AndroGel) in patients with OSAS and andropause.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, polysomnography, andropause, testosterone, nocturnal tumescence, CPAP-therapy, testosterone replacement therapy.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) как наиболее характерное патологическое состояние, возникающее во время сна, определяет развитие

целого спектра нарушений процессов жизнедеятельности в континууме сон—бодрствование [1—5]. В работах зарубежных авторов показана взаимо-

связь ухудшения качества ночного сна, в том числе при СОАС, со снижением уровня тестостерона у мужчин среднего и старшего возраста [6, 7], отечественными учеными также доказан и обоснован междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма [8, 9]. Таким образом, эректильная дисфункция, связанная с возрастным дефицитом половых гормонов, в частности уровнем тестостерона у мужчин, из плоскости только уролого-андрологических проблем перетекает в сферу интересов медицины сна, так как является одним из состояний, коморбидных СОАС. Существуют данные о том, что тестостерон как супрессор дыхательного центра повышает риск развития obstructивных нарушений дыхания во время сна. Еще в 1985 г. А. Matsumoto и соавт. высказали предположение, что риск развития апноэ во время фазы быстрого сна (ФБС) увеличивается при применении препаратов тестостерона [10]. Однако последующие исследования опровергли эту гипотезу, поскольку блокада андроген-рецепторов не привела к улучшению качества сна [11]. Результаты более поздних работ, проведенных в 2008 г., показали, что уровень тестостерона снижается пропорционально увеличению степени тяжести СОАС и, соответственно, длительности ночной гипоксии [6], что согласуется с ранее высказанным предположением о том, что основным механизмом уменьшения уровня тестостерона является гипоксия и связанная с ней фрагментация сна [12]. Однако, по данным R. Luboshitzky и соавт., не гипоксия и не фрагментация сна, а сопровождающее апноэ ожирение является основной причиной снижения уровня тестостерона у пациентов с СОАС [13]. С точки зрения современной медицины сна, СОАС является одним из маркеров возрастного андрогенного дефицита, о чем свидетельствуют результаты ряда исследований [14]. Их взаимосвязь и причинно-следственные отношения возникновения патологических процессов можно рассматривать с точки зрения так называемого порочного круга [15], когда, с одной стороны, нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-гонадного звена эндокринной системы и ожирение являются наиболее значимыми факторами развития обструкции верхних дыхательных путей [16–18], с другой — гипоксические состояния при СОАС вызывают эндокринную дисфункцию, в том числе и эректильную [19, 20]. Известно, что у мужчин во время сна отмечаются ночные эпизоды эрекции, ассоциированные с ФБС [21, 22]. Возможности современной полисомнографии (ПСГ) позволяют оценить количественные и качественные характеристики различных процессов жизнедеятельности во время сна, поэтому оценка паттерна ночных пенильных эпизодов является объективным методом ранней диагностики эректильной дисфункции, в большинстве случаев сопровождающей андрогенный дефицит.

Таким образом, СОАС в сочетании с возрастным гипогонадизмом как системная патология требует определенных междисциплинарных комплексных подходов, связанных как с коррекцией обструкции верхних дыхательных путей, так и с заместительной тестостеронотерапией (ЗТТ) при гипогонадизме.

Цель настоящей работы — оценка влияния сочетанного применения СиПАП-терапии (чрезмочная вентиляция с постоянным положительным давлением) и ЗТТ (трансдермальная форма — андрогель) на показатели ПСГ-мониторинга с одновременным исследованием эректильной функции и уровня общего тестостерона.

Материал и методы

В исследование включили 26 мужчин, обратившиеся в Сомнологический центр с жалобами на храп, остановку дыхания во время сна, неосвежающий сон, частые ночные мочеиспускания. Средний возраст обследованных составил $46,1 \pm 8,4$ года, индекс массы тела — $35,2 \pm 4,6$ кг/м².

Диагноз СОАС средней степени тяжести был поставлен в Сомнологическом центре ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ) на основании характерных клинических жалоб и ПСГ согласно критериям 3-й версии Международной классификации расстройств сна (2014) [23].

Состояние возрастного андрогенного дефицита оценивали в соответствии с Рекомендациями по диагностике, лечению и мониторингованию возрастного гипогонадизма у мужчин [24] в отделении эндокринологии Клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

ПСГ проводили с использованием системы GRASS-TELEFACTOR Twin PSG (Comet) с усилителем As 40 с интегрированным модулем для сна SPM-1 («An Astro-Med. Inc. Product Group», США) и опцией для мониторинга общего количества ночных спонтанных эпизодов эрекции во время 7-часового ночного сна, по стандартной методике [25].

Исследование уровня общего тестостерона произведено иммуноферментным способом в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (зав. — д.м.н., проф. Л.Ф. Шолохов).

В соответствии с объемом предполагаемой терапии все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 14 мужчин, которым была назначена монотерапия СиПАП; 2-ю группу составили 12 пациентов, которые получали сочетанную терапию: СиПАП+ЗТТ.

Подбор и проведение СиПАП-терапии осуществляли с помощью автоматических аппаратов Prisma 20 A («Weinmann», Германия) и iSleep 20i («Breas», Швеция).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с СОАС и возрастным андрогенным дефицитом ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа	
	1-я ($n=14$)	2-я ($n=12$)
Возраст, годы	45,2±3,4	45,6±2,1
Индекс массы тела, кг/м ²	35,2±4,6	34,9±0,3
Объем талии, см	113±2,2	110±3,1
Индекс апноэ/гипопноэ, событий/ч	24,2±2,1	26,1±3,2
SaO ₂ , %	85,3±2,4	83,6±2,1
1—2-я стадия сна, мин	263,1±40,1	272,01±37,4
3—4-я стадия сна, мин	85,26±33,1	87,26±31,2
ФБС, мин	82,45±47,2	81,39±42,11
T _{up} , мин	12,3±2,9	11,13±3,6
T _{max} , мин	8,2±1,7	8,78±2,7
T _{down} , мин	11,4±2,6	10,8±1,6
T _{max} /R, усл.ед.	0,2±0,1	0,3±0,7
T _{up} /R, усл.ед.	1,9±0,2	1,7±0,7
Общее число ночных спонтанных эпизодов эрекции	2,9±0,6	3,3±0,9
Общий тестостерон, нмоль/л	8,5±1,2	8,2±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 4: SaO₂ — степень насыщения крови кислородом; T_{up} (начало эрекции) — период, в котором произошло увеличение полового члена на 2 мм выше базисной линии; T_{max} — первая точка после T_{up}, когда окружность полового члена достигает 75% от максимального увеличения его окружности за весь период ночи; T_{down} — период, в котором начинается спадение полового члена, когда его окружность становится ниже уровня точки T_{max}; T_m/R — отношение T_{max} к длительности эпизодов ФБС; T_{up}/R — отношение общего времени эпизодов эрекции к длительности всех эпизодов ФБС.

ЗТГ проводили с помощью трансдермальной формы андрогенного препарата (андрогель в дозе 50 мг 1 раз в день, утром, в соответствии с правилами применения).

Длительность терапии в обеих группах составила 2 мес.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и подписали информированное согласие.

Статистическую обработку и анализ полученных результатов проводили с использованием оценки средних арифметических: среднее (M), среднеквадратичное отклонение (SD). Данные представляли в виде $M \pm \sigma$. Межгрупповое сравнение значимости клинических параметров проводили с помощью U -критерия Манна—Уитни, различие считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты завершили исследование. До начала курса терапии статистически значимых различий по исходным характеристикам в группах пациентов не обнаружили (табл. 1). После 2-месячного курса терапии по назначенным схемам пациенты 1-й и 2-й групп наблюдения отметили уменьшение

Таблица 2. Показатели объективного и андрогенного статуса у пациентов после курса терапии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа	
	1-я ($n=14$)	2-я ($n=12$)
Индекс массы тела, кг/м ²	33,4±1,8	29,2±0,3*
Объем талии, см	113±2,2	95±2,1*
Общий тестостерон, нмоль/л	9,1±1,2	18,2±3,4*

Примечание. * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели ПСГ и ночных пенильных паттернов у мужчин после курса терапии ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа	
	1-я ($n=14$)	2-я ($n=12$)
Индекс апноэ/гипопноэ, событий/ч	4,2±1,1	3,9±2,1
SaO ₂ , %	93,8±3,4	94,1±2,5
1—2-я стадия сна, мин	167,1±37,3	172,1±32,8
3—4-я стадия сна, мин	198,16±34,8	188,36±32,2
ФБС, мин	176,25±37,3	181,49±32,1
T _{up} , мин	9,3±1,3	5,2±2,6*
T _{max} , мин	10,4±1,3	15,8±2,1*
T _{down} , мин	13,4±1,6	15,08±1,2
T _{max} /R, усл.ед.	0,4±0,2	0,78±0,5*
T _{up} /R, усл.ед.	0,42±0,1	0,81±0,5*
Общее число ночных спонтанных эпизодов эрекции	4,4±0,6	6,5±0,4*

Примечание. * — $p < 0,05$.

массы тела и объема талии, однако эти изменения не были статистически достоверны при межгрупповом сравнении. Кроме того, у пациентов, получавших комбинированную терапию СиПАП и андрогелем, выявили 2-кратное увеличение уровня общего тестостерона ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем у мужчин на фоне монотерапии СиПАП (табл. 2), что доказывает ее большую эффективность в отношении коррекции андрогенного дефицита у пациентов с СОАС.

После проведения курса терапии в обеих группах были получены положительные результаты в виде улучшения большинства параметров ПСГ без статистически значимых межгрупповых различий (табл. 3). Так, грубая фрагментация сна в виде увеличения представленности 1-й и 2-й стадий сна, дефицита глубоких стадий сна и ФБС была устранена посредством применения постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях. При этом у пациентов обеих групп наблюдался так называемый феномен рикошета глубоких стадий сна (3-я и 4-я стадии) и ФБС в виде значительного увеличения их продолжительности и сокращения времени 1-й и 2-й стадий сна как характерный эффект применения СиПАП-терапии [26]. В результате устранения эпизодов апноэ/гипопноэ (нормализация индекса апноэ/гипопноэ) за счет восстановления проходимости верхних дыхательных путей у паци-

ентов наблюдали значительное увеличение уровня насыщения крови кислородом.

Четкую положительную динамику исходно измененных показателей ночных пенильных эпизодов эрекции отмечали у пациентов в обеих группах наблюдения после проведения 2-месячного курса терапии. Однако при применении комбинированного способа лечения получены статистически значимые различия по сравнению с эффектом монотерапии СиПАП на показатели эректильной функции, что наглядно демонстрирует эффективность сочетанной терапии в отношении эректильной дисфункции при СОАС (восстановление общего количества ночных спонтанных эпизодов эрекции и максимальное его сохранение относительно временных границ ФБС).

Обсуждение

Полученные результаты с высокой степенью достоверности доказывают эффективность комбинированного применения СиПАП-терапии и ЗТТ у пациентов с СОАС средней степени тяжести, находящихся в состоянии андрогенного дефицита. Следует отметить, что исследования уровня тестостерона при применении неинвазивной вентиляции положительным давлением во время сна проводились ранее и их результаты были крайне спорными и противоречивыми. Так, Х.-В. Zhang и соавт. по результатам метаанализа 7 клинических исследований не выявили существенных различий в уровне тестостерона на фоне СиПАП-терапии [27]. В. Vlкова и соавт. оценили кратковременный эффект СиПАП-терапии на гормональный профиль мужчин и женщин с апноэ [28]. По данным этих авторов, одна

ночь применения СиПАП-терапии не оказывает влияния на измененный гормональный профиль как мужчин, так и женщин. Нами ранее оценивался эффект 3-месячного курса такой терапии у мужчин с андрогенным дефицитом на уровень тестостерона и показатели эректильной функции во время сна при ПСГ, однако даже длительный курс терапии апноэ не меняет уровень данного гормона. При значительном улучшении показателей эректильной функции и картины сна значимого улучшения показателей андрогенного статуса не выявили.

Таким образом, используемая комбинированная терапия нарушений дыхания во время сна и коррекция уровня тестостерона позволили значительно улучшить как показатели ПСГ, так и объективные показатели эректильной функции. Уменьшение массы тела, объема висцерального жира и достоверное увеличение уровня тестостерона наряду с доказанным улучшением показателей паттерна ночных пенильных эпизодов не позволяют игнорировать роль половых гормонов в патогенезе СОАС и свидетельствуют о том, что современная терапия нарушений дыхания во время сна должна учитывать разные ассоциированные с СОАС возрастные гормонодефицитные состояния. Таким образом, улучшение качества жизни зависит не только от нормализации сна, но и от сохранения нормальной сексуальной функции, тем более что явное омоложение СОАС и распространенность гипогонадизма являются одной из серьезных междисциплинарных проблем.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
3. Catesby J, Hirshkovitz M. Monitoring penile erection during sleep. In: Lee-Choiong T., eds. *Sleep Medicine*. 2002;№673-681.
4. Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Бердина О.Н., Семенова Н.В., Долгих В.В., Мадаев В.В. Исследование эректильной функции во время ночного сна у мужчин с синдромом обструктивного апноэ сна: новые возможности современной медицины сна. *Урология*. 2014;3:32-36. [Madaeva IM, Kolesnikova LI, Berdina ON, Semenova NV, Dolgikh VV, Madaev VV. Evaluation of erectile function during the night in men with obstructive sleep apnea syndrome: new possibilities of modern sleep medicine. *Urology*. 2014;3:32-36. (In Russ.)].
5. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов. *Пульмонология*. 2009;2:65-69. [Madaeva IM, Petrova VA, Kolesnikova LI, Shevyrtalova ON. Obstructive sleep apnea syndrome/hypopnea and lipid peroxidation. *Pulmonology*. 2009;2:65-69. (In Russ.)].
6. Barrett-Connor E, Dam T, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The Association of Testosterone Levels with Overall Sleep Quality, Sleep Architecture, and Sleep-Disordered Breathing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2602-2609.
7. Penev PD. Association between sleep and morning testosterone levels in older men. *Sleep*. 2007;30:427-432.
8. Зилов А.В., Шейлор И.М., Гусова А.А. Возрастной гипогонадизм: особенности диагностики, клиники и лечения. *Фарматека*. 2007;11:1-7. [Zilov AV, Shejlor IM, Gusova AA. Age hypogonadism: features of diagnostics, clinic and treatment. *Farmateka*. 2007;11:1-7. (In Russ.)].
9. Шарвадзе Г.Г., Поддубская Е.А., Мамедов М.Н. Междисциплинарный подход к диагностике и лечению возрастного гипогонадизма, ассоциированного с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Архив внутренней медицины*. 2014;1(15):59-65. [Sharvadze GG, Poddubskaja EA, Mamedov MN. An interdisciplinary approach to the diagnosis and treatment of age-related hypogonadism associated with cardiovascular disease. *Arch Intern Med*. 2014;1(15):59-65. (In Russ.)].
10. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, Lee KA, Giblin EC, Pierson DJ, Bremner WJ. Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22:713-721.
11. Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:1389-1393.

12. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:493-498.
13. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3394-3398.
14. Белкин А.А., Франк М.А., Гомзин А.И., Алексеева Е.В. Особенности диагностики эректильной дисфункции у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. *Уральский медицинский журнал.* 2006;8:51-52. [Belkin AA, Frank MA, Gomzhin AI, Alekseeva EV. Features of diagnosis of erectile dysfunction at patients with a sleep apnea syndrome. *Ural Medical Journal.* 2006;8:51-52. (In Russ.)].
15. Полуэктов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голенков А.В., Гольбин А.Ц., Завалко И.М., Ковальзон В.М., Колесникова Л.И., Корабельникова Е.А., Левин О.С., Литвин А.Ю., Ляшенко Е.А., Мадаева И.М., Михайлов В.А., Мустафаев Д.М., Оганесян Г.А., Пальман А.Д., Пигарев И.Н., Пигарева М.Л., Протопопова Н.В., Путилов А.А., Пчелина П.В., Романова И.В., Сафонова Н.Ю., Сахьянова Н.Л., Свистушкин В.М., Семенова Н.В., Струева Н.В., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Фишкин Д.В., Чазова И.Е., Шолохов Л.Ф. *Сомнология и медицина сна.* Под ред. М.Г. Полуэктова М. 2016;264-296. [Polujektov MG, Aristakesjan EA, Buzunov RV, Vataev SI, Golenkov AV, Gol'bin AC, Zavalko IM, Koval'zon VM, Kolesnikova LI, Korabel'nikova EA, Levin OS, Litvin AJu, Ljashenko EA, Madaeva IM, Mihajlov VA, Mustafaev DM, Oganessian GA, Pal'man AD, Pigarev IN, Pigareva ML, Protopopova NV, Putilov AA, Pchelina PV, Romanova IV, Safonova NYu, Sakchyanova NL, Svistushkin VM, Semenova NV, Strueva NV, Srygin KN, Tarasov BA, Fishkin DV, Chazova IE, Sholokhov LF. *Sleep and sleep medicine.* Polujektov MG eds. M. 2016;264-296. (In Russ.)].
16. Bahammam SA, Sharif MM, Jammah AA, Bahammam AS. Prevalence of thyroid disease in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Med.* 2011;105:1755-1760. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.007>
17. Bercea RM, Mihaescu T, Cojocaru C, Bjorvatn B. Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. *Clin Respir J.* 2015;9(3):342-349. <https://doi.org/10.1111/crj.12150>
18. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T, Koizumi H, Takahashi R. Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath.* 2015;19(1):85-89. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0966-0>
19. Giltay EJ, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on depressive symptoms and sexual dysfunction in hypogonadal men with the metabolic syndrome. *J Sex Med.* 2010;7:2572-2582.
20. Liao M, Huang X, Gao Y, Tan A, Lu Z. Testosterone is associated with erectile dysfunction: a cross-sectional study in Chinese men. *PLoS One.* 2012;7:39234. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039234>
21. Карпов Ю.А. Эректильная дисфункция как сердечно-сосудистое заболевание. *Клиническая фармакология и терапия.* 2002;11(4):84-87. [Karpov YuA. Erectile dysfunction is a cardiovascular disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2002;11(4):84-87. (In Russ.)].
22. Hirshkovitz M. Nocturnal penile tumescences in cigarette smokers with erectile dysfunction. *Urology.* 2005;36:232-234.
23. American Academy of sleep medicine: International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
24. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver C, Kalinchenko S, Tishova Y, Morgentaler A. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015;18(1):5-15. <https://doi.org/10.3109/13685538.2015.1004049>
25. Pressman MR, DiPhillippo MA, Kendrick J. Problems in the interpretation of nocturnal penile tumescence studies: disruption of sleep by occult sleep disorders. *J Urol.* 1986;136:595-599.
26. Yang Q, Phillips CL, Melehan KL. Effects of short-term CPAP withdrawal on neurobehavioral performance in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29(4):545-552.
27. Zhang X-B, Jiang X-T, Du Y-P, Yuan Y-T, Chen B. Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure on Testosterone in Men with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9(12):115033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115033>
28. Vlkova B, Mucska I, Hodosy J, Celec P. Short-term effects of continuous positive airway pressure on sex hormones in men and women with sleep apnoea syndrome. *Andrologia.* 2014;46:386-390. <https://doi.org/10.1111/and.12092>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20171174284-90>

Двигательная активность при психогенном параличе, зарегистрированная при полисомнографии (клинический случай)

Г.М. ДЮКОВА*, М.Г. ПОЛУЭКТОВ, В.Л. ГОЛУБЕВ, Л.Е. ЕФЕТОВА, С.Л. ЦЕНТЕРАДЗЕ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», Москва, Россия

Согласно современным критериям, диагноз психогенного двигательного дефекта основывается на тестах, позволяющих объективно зарегистрировать наличие движений в псевдопарализованной конечности. У больного с синдромом Мюнхгаузена и психогенной пlegией в левой руке с помощью полисомнографии, электромиографии и видеорегистрации двигательной активности во сне зафиксированы движения в псевдопарализованной левой конечности. Наряду с этим обнаружено снижение двигательной активности во сне на всей левой половине тела, особенно выраженное в псевдопарализованной руке. Обсуждаются возможности использования регистрации движений во сне для диагностики психогенного двигательного дефекта.

Ключевые слова: истерия, психогенный парез, двигательная активность, сон, полисомнография.

Motor activity in psychogenic arm palsy confirmed by polysomnography (clinical case)

G.M. DIUKOVA, M.G. POLUEKTOV, V.L. GOLUBEV, L.E. EFETOVA, S.L. TSENTERADZE

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

According to current criteria, the diagnosis of psychogenic motor defect is based on the tests which allow recording of movements in the pseudo-paralyzed extremity. Using polysomnography, electromyography and videomonitoring of motor activities during sleep, movements in the pseudo-paralyzed left arm were recorded in a patient with Munchausen syndrome and psychogenic plegia in the left arm. A reduced motor activity in the left side of the body, in particular in the pseudo-paralyzed arm was observed as well. Possibilities of using movement monitoring during sleep for the diagnosis of psychogenic motor defect are discussed.

Keywords: hysteria, psychogenic paresis, motor activity, sleep, polysomnography.

Истерические (конверсионные) расстройства занимают 6-е место среди 20 самых распространенных диагнозов, ставящихся неврологами [1]. В неврологическом стационаре функциональные неврологические нарушения встречаются в 9% случаев [2]. Из них псевдопарезы являются наиболее частыми, достигая 35—46% [3, 4]. Приблизительно у 0,5% больных с подозрением на инсульт наблюдаются функциональные или психогенные парезы [5]. Согласно последним критериям, диагноз документированного или доказанного психогенного пареза требует его полного регресса при внушении, при использовании физиотерапии, психотерапии и плацебо или когда за пациентом не наблюдают [6]. Видеомониторинг двигательной активности псевдопарализованных конечностей во время объективно регистрируемого сна может стать одним из методов позитивной диагностики функционального (психогенного) двигательного дефекта.

Цель настоящего исследования — объективизировать общую двигательную активность и, в частно-

сти, движения в псевдопарализованной конечности во время сна у больного с психогенным параличом левой руки.

Описание случая

Пациент П., 46 лет, предъявлял жалобы на выраженную слабость в левой руке; отсутствие активных движений в ней за исключением движений в большом пальце; слабость в левой ноге с затруднениями при ходьбе; периодические головокружения, часто возникающие на фоне повышения артериального давления (АД) или после физической нагрузки; частые головные боли, вынуждающие пациента почти ежедневно принимать спазмалгон; эпизодические потери сознания; боли в области сердца.

Анамнез жизни и болезни (со слов пациента). Родился в Вологодской области, в полной семье, есть младшая сестра, которая здорова. Рос и развивался соответственно возрасту. До 6 класса учился в школе на «отлично». С 7 до 17 лет занимался спортом

(кандидат в мастера спорта по боксу). С 1989 по 1991 г. служил в армии. Женат с 1992 г. В 1994—1996 гг. добровольцем участвовал в военных действиях в Чечне в качестве снайпера, где при взрыве гранаты получил осколочное ранение обеих ног, перенес его «на ногах», после чего перешел на работу вне зоны боевых действий. С 1994 по 1997 г. злоупотреблял алкоголем «из-за ночных кошмаров в виде реальных сцен боевых действий», однако, когда увидел «слезы матери», то сразу бросил пить. С 2001 г. работает в системе ОАО «Российские железные дороги» бригадиром железнодорожного пути.

Имеет двоих детей (дочь 1993 г.р. и сына 2004 г.р.), оба здоровы. Подчеркивает, что сам он из «рода долгожителей», однако у отца было два инфаркта миокарда: первый случился в возрасте 52 лет, повторный — в возрасте 68 лет, от которого он умер.

До декабря 2014 г. считал себя абсолютно здоровым, к врачам не обращался, регулярно проходил медкомиссии на профпригодность. Заболел остро 17.12.14, когда проснулся ночью от приступа сухого кашля, встал выпить воды, почувствовал себя плохо, присел на пол, а дальше со слов пациента — «стало хорошо». Со слов супруги описывал свое состояние, как «потерянное». Со слов больного, врачи бригады Скорой помощи отмечали выраженную бледность с синюшными пятнами на теле, зафиксировали АД 260/180 мм рт.ст. От госпитализации в стационар пациент отказался из-за страха потери работы. В январе и феврале 2015 г. подобные приступы неоднократно повторялись, к вышеописанной симптоматике во время приступа присоединились головная боль интенсивностью 10 баллов по визуальной аналоговой шкале, головокружение (по описанию чувствовал себя как пьяный), шум в ушах, сердцебиение, потливость, затуманенность сознания, во время приступов отмечалось повышение АД до 260/180 мм рт.ст. Каждый раз пациент вызывал бригаду скорой помощи.

В июне 2015 г. во время прохождения плановой медкомиссии он почувствовал жжение в левой половине грудной клетки. В связи с этим больной был осмотрен терапевтом, на ЭКГ были зарегистрированы отклонения от нормы, во время осмотра обнаружено повышение АД до 240/160 мм рт.ст. Бригадой скорой помощи больной был доставлен в кардиологическое отделение Вологодской областной больницы, откуда затем переведен в Центральную клиническую больницу №2 им. Н.А. Семашко (Москва), где по результатам дополнительного обследования (холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография) не было получено данных, свидетельствующих о наличии патологии сердца, уровень АД не превышал 120/80 мм рт.ст. В связи с приступами головной боли, которая затем стала постоянной, головокружением и синкопальными состояниями пациент был переведен в неврологическое отделение,

где ему был поставлен диагноз «абзусные головные боли» и проведено лечение. Во время пребывания в отделении неврологической симптоматики выявлено не было, однако, со слов больного, за несколько дней до выписки у него случилось несколько эпизодов слабости и онемения в левой руке, что не отражено в выписке из истории болезни. В октябре 2015 г. по решению комиссии медико-социальной экспертизы (МСЭК) больничный лист был закрыт с рекомендацией приступить к рабочим обязанностям, предварительно пройдя внеочередную медкомиссию на профпригодность. Пациент считает данное обстоятельство психотравмирующим, поскольку физически не был готов вернуться к работе. По этому поводу, с его слов, он подал жалобу в прокуратуру на председателя МСЭК. Во время прохождения медкомиссии больной почувствовал себя плохо, появилось головокружение, стала нарастать общая слабость, и он был срочно госпитализирован в терапевтическое отделение городской больницы. В стационаре во время беседы с врачом у больного внезапно возник приступ с ощущением шума в ушах, жжения в голове, затем «удар тока в голову» с последующей потерей сознания, продолжительность которой он не знает. После возвращения сознания больной обнаружил выраженную слабость в левой руке и отсутствие движений в ней, асимметрию лица (верхнее веко слева «приходилось опускать рукой»), появилось затруднение речи при произнесении определенных звуков («приходилось рукой доставать язык изо рта, так как тот цеплялся за зубы»), при попытке встать пациент обратил внимание, что его левая нога «тоже слабая», однако он передвигался самостоятельно. Выписку из этого стационара пациент не предоставил, с его слов, инсульт диагностирован не был. Вскоре вновь последовала госпитализация в неврологический стационар Ярославля, где больной находился с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» (по данным представленной выписки). Таким образом, за полгода (с июня 2015 г. по январь 2016 г.) больной 6 раз находился на стационарном лечении в различных отделениях со следующими диагнозами: 1) ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность; 2) гипертоническая болезнь; 3) комбинированный порок аортального клапана; 4) хронический гастродуоденит; 5) нефроптоз справа; 6) посттравматическая и дисциркуляторная энцефалопатия; 7) синкопальные состояния неясного генеза; 8) абзусные головные боли; 9) транзиторные ишемические атаки; 10) остеохондроз, грыжи межпозвонковых дисков; 11) астеноневротический синдром; 12) острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, левосторонний гемипарез; 13) поздний восстановительный период ишемического инсульта в бассейне правой средней

мозговой артерии; 14) рассеянный склероз, поздний дебют.

В настоящее время у больного имеется III группа инвалидности.

Дополнения к анамнезу из беседы с женой пациента. Подробный расспрос супруги пациента обнаружил недостоверность и противоречивость некоторых сообщенных им данных. В частности, с ее слов, больной не участвовал в военных действиях в Чечне, соответственно, ей не было известно ни о каких ранениях и периоде алкогольного злоупотребления. Описанные выше приступообразные состояния очень пугают супругу и детей пациента, но АД никогда не превышало значений 140/90 мм рт.ст. Как приступы, так и «10-балльные» головные боли обычно быстро и полностью проходят после тривиальных мероприятий (прием корвалола, спазмалгона, прикладывания мокрого полотенца). Жене также ничего не было известно о судебном процессе против врачей, также не совпадают сведения о семье, профессии родственников и других фактах биографии, сообщенных больным.

Соматический статус. Отмечается избыточная масса тела (при росте 182 см, масса тела 96 кг) с преимущественным отложением жира в области живота. Даже при легкой физической нагрузке (проба с тандемной ходьбой) появляется одышка, хотя клинических и параклинических данных, свидетельствующих о наличии дыхательной и сердечной недостаточности, не обнаружено. За время нахождения в стационаре значения АД колебались от 120/80 до 150/100 мм рт.ст. На коже спины, живота, нижних конечностях присутствует сетчатый рисунок синюшно-фиолетового цвета, расцененный дерматологом как доброкачественное идиопатическое сетчатое ливедо.

Неврологический статус. Пациент в ясном сознании, ориентирован в месте и времени, настроение ровное, к своему заболеванию относится скорее равнодушно, беспокойство становится заметно, когда речь идет о верификации диагноза. Нарушений когнитивных функций не выявлено. Отмечается непостоянное недоведение левого глазного яблока влево, менее выраженное зажмуривание слева (симптом ресниц). Нарушений функции других черепных нервов не выявлено.

Сила мышц в правых конечностях сохранена (5 баллов), в левых — резко снижена до полной плегии в руке за исключением большого пальца, который при необходимости больной использует для удержания руки в определенном положении (рис. 1). Периодически больной на короткое время удерживает левую руку в вертикальном положении (рис. 2). В левой ноге предьявляет снижение силы в проксимальных отделах до 3 баллов, в дистальных до 2 баллов. Движения левой ногой совершает с помощью правой (рис. 3). При попытках активных движений в

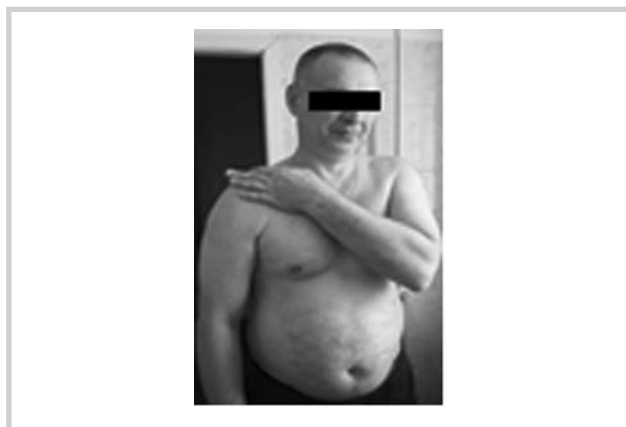


Рис. 1. Больной П. использует большой палец для удержания руки в определенном положении.



Рис. 2. Больной П. периодически на короткое время удерживает левую руку в вертикальном положении.



Рис. 3. Движения левой ногой больной П. совершает с помощью правой.

левой ногой появляется крупноамплитудный тремор. Ходит самостоятельно, без поддержки, при этом левая нога принимает позу метушей стопы (рис. 4), характерную для психогенных дисбазий [7, 8]. Наблюдается мышечная гипотония, более выраженная в левой руке. Карпорадияльный и сухожильные рефлексы средней живости, симметричные, патологических знаков нет. В пробе Ромберга неустойчив, при отвлечении внимания стоит более уверенно. Координаторные пробы выполняет только правыми конечностями, при выполнении пальценосовой пробы справа периодически наблюдается мимопо-



Рис. 4. При ходьбе левая нога больного П. принимает позу метушей стопы, характерную для психогенных дисбазий.

падение. Обнаруживается снижение болевой чувствительности в области щеки, руки, ноги, туловища слева и нарушение суставно-мышечного чувства в пальцах кисти и стопы слева. Положителен тест кивательной мышцы слева [9]. Показатель индекса Хувера (отношение силы, произвольной синкинезии в псевдопаретичной ноге к произвольному усилию, предъявляемому пациентом при измерении их с помощью бытовых весов) составил у пациента 1,3 при его среднем значении у больных с постинсультными парезами $0,81 \pm 0,1$ [10].

Данные дополнительных исследований. По данным эхокардиографии была выявлена недостаточность аортального клапана минимальной степени. По заключению окулиста, изменения на глазном дне отсутствуют. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ признаков ишемии миокарда, стенозирующего поражения коронарных артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка не обнаружено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы выявлен умеренный перивентрикулярный лейкоареоз; по МРТ шейного отдела позвоночника — распространенный остеохондроз шейного отдела позвоночника, вторичный стеноз позвоночного канала, грыжи дисков C_4-C_5 , C_5-C_6 , C_6-C_7 , размером до 4 мм.

Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий, электроэнцефалография (ЭЭГ) и электронейромиография (ЭМГ) без патологии. Общий и биохимический анализы крови, анализ мочи без отклонений. Маркеры антифосфолипидного синдрома (антитела к кардиолипину и волчаночный антикоагулянт) отрицательны.

Для уточнения динамики предъявляемого больным двигательного дефекта в цикле сон—бодрствование пациенту было проведено ночное полисомнографическое исследование в условиях лаборатории

сна Университетской клинической больницы №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Больной находился в стационаре с 21:00 до 08:00 следующего дня, при этом производилась запись полисомнограммы по стандартам Американской академии медицины сна 2007 г. в модификации 2012 г. (AASM 2007—2012) [11]. Во время исследования регистрировались следующие показатели: 6 каналов ЭЭГ в монолярных отведениях Fr_1A_2 , Fr_2A_1 , C_3A_2 , C_4A_1 , O_1A_2 , O_2A_1 , 2 канала электроокулограммы, 1 канал ЭМГ двигательной активности подбородочных мышц, 2 канала ЭМГ передних большеберцовых мышц с двух сторон, положение тела, ороназальный поток воздуха, шум дыхания, движения грудной стенки, сатурация крови кислородом. Дополнительно производилась регистрация двух каналов ЭМГ поверхностного сгибателя кисти с обеих сторон и осуществлялось видеомониторирование. Исследование проводилось в течение одной ночи (без проведения адаптационной). Показатели сна пациента П. по данным полисомнографии оказались следующими: время в кровати — 681,2 мин, общее время сна — 459,0 мин, время засыпания — 45,5 мин (выше нормы), бодрствование во время сна — 107,5 мин (выше нормы), количество пробуждений — 21, индекс эффективности сна — 67,4% (ниже нормы), латентный период 2-й стадии медленного сна — 46,5 мин, для 3-й стадии медленного сна — 82,5 мин, для фазы быстрого сна — 94,5 мин, продолжительность/представленность 1-й стадии — 11,5 мин/2,0%, 2-й стадии — 332,5 мин/57,6%, 3-й стадии — 34,5 мин/6,0% (ниже нормы), фаза быстрого сна — 80,5 мин/14,0% (ниже нормы).

Заключение по результатам полисомнографии: общее время сна находится в пределах нормальных значений, удлинено время засыпания, увеличено время бодрствования в период сна, снижена представленность 3-й стадии медленного сна и фазы быстрого сна. Эти изменения не являются специфическими для каких-либо расстройств и могут присутствовать у людей, спящих в новых необычных условиях (эффект первой ночи).

Регистрация показателей дыхания во сне не выявила патологии — индекс дыхательных расстройств составил 1,2 эпизода в час (норма — менее 5 эпизодов в час), индекс десатураций — 1,3 эпизода в час при среднем уровне сатурации 91,9% и минимальном — 88%. Движения в ногах, соответствующие критериям периодических движений конечностей согласно критериям AASM 2007—2012, выявлены не были.

Во время проведения исследования при помощи ЭМГ оценивалась двигательная активность каждой из конечностей пациента. Наличие движений определялось по изменению тонуса мышц соответствующей конечности с обязательным подтверждением при просмотре видеозаписи. Временной график

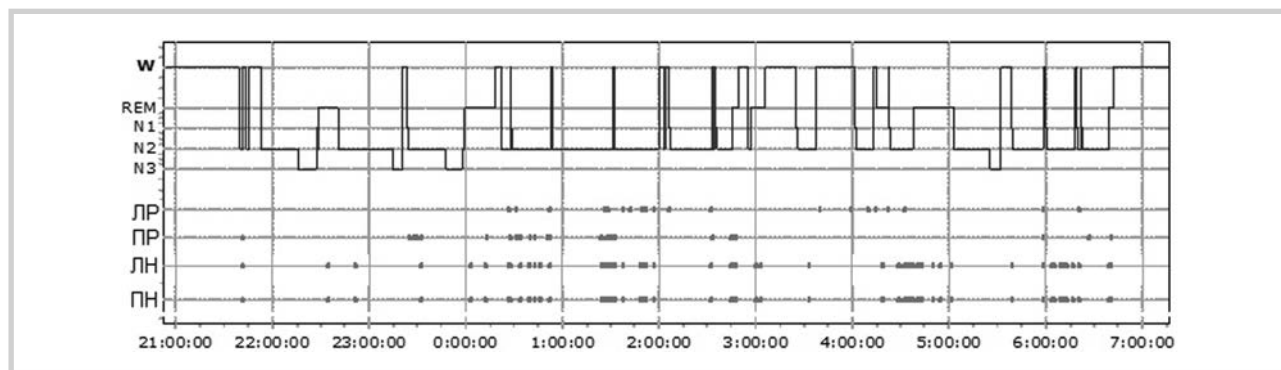


Рис. 5. Гипнограмма пациента П. с отметками движений конечностей во сне.

W — бодрствование; REM — фаза быстрого сна; N1—N3 — соответствующие стадии медленного сна; ЛР — движения левой рукой; ПР — движения правой рукой; ЛН — движения левой ногой; ПН — движения правой ногой. По горизонтальной оси отложено время суток.

(гипнограмма) с отметками движений конечностей во время сна представлен на рис. 5.

Количественная оценка движений правых и левых (псевдопаретичных) конечностей во сне представлена в таблице.

Из приведенного графика и таблицы видно, что во время сна у больного были зарегистрированы движения левой (псевдопарализованной) верхней конечностью. Число этих движений оказалось меньшим, чем движений правой рукой в 2 раза (15 против 31 соответственно). При этом на видеозаписи было видно, что если пациент начинал двигать конечностями в состоянии бодрствования (после пробуждения от сна), то при поворотах в постели он щадил пораженную сторону, не производил движений конечностями с этой стороны. Во время одного из эпизодов, когда больной вставал в туалет, после возвращения в постель он совершал небольшие движения псевдопарализованной левой рукой, невозможные для него во время дневного бодрствования из-за предъявляемого двигательного дефекта (держал этой рукой крышку флакона с сосудосуживающими каплями во время открывания и пользования ими). Движения, совершаемые псевдопарализованной рукой во время сна, были небольшими по объему, но достаточно заметными на ЭМГ (рис. 6) и на экране монитора.

Таким образом, результаты ночного полисомнографического исследования с параллельным видеомониторингом позволили количественно оценить объем движений в конечностях во время сна. С одной стороны, было показано наличие движений в псевдопарализованной конечности во время сна и ночных пробуждений. С другой — общее число движений со стороны предъявления неврологического дефекта оказалось в 2 раза меньшим, чем со здоровой стороны.

В результате проведенного клинического и инструментального обследования у пациента были вы-

Двигательная активность во сне больного П.

Стадии сна	Число движений в конечностях			
	левая рука	правая рука	левая нога	правая нога
Медленный сон	15	26	29	38
Быстрый сон	0	5	14	11
Весь период сна	15	31	43	49

явлены: 1) полисиндромные функционально-неврологические расстройства в форме: левостороннего сенсомоторного дефекта, дисбазии, нарушений координации, пароксизмальных расстройств с изменением уровня сознания, психогенных цефалгий; 2) функционально-соматические расстройства в форме гипервентиляционного синдрома, псевдокардиалгий, диффузного гипергидроза; 3) личностное расстройство, проявляющееся патологической лживостью, синдромом прекрасного равнодушия, стремлением к повторным госпитализациям; 4) сопутствующие соматические расстройства (ожирение, артериальная гипертензия, недостаточность аортального клапана минимальной степени, сетчатое ливедо). На основании существующих критериев искусственных расстройств или синдрома Мюнхгаузена (патологическая лживость, конверсионные симптомы и множественные госпитализации с неподтвержденными диагнозами) [12] больному был поставлен диагноз: синдром Мюнхгаузена. Функциональное неврологическое расстройство с левосторонним сенсомоторным гемипарезом, абзусной цефалгией и пароксизмальными состояниями. Ожирение 1-й степени. Артериальная гипертензия 1-й степени. Доброкачественное идиопатическое сетчатое ливедо.

Обсуждение

Задачей настоящего исследования было обнаружение движений в псевдопарализованной руке во

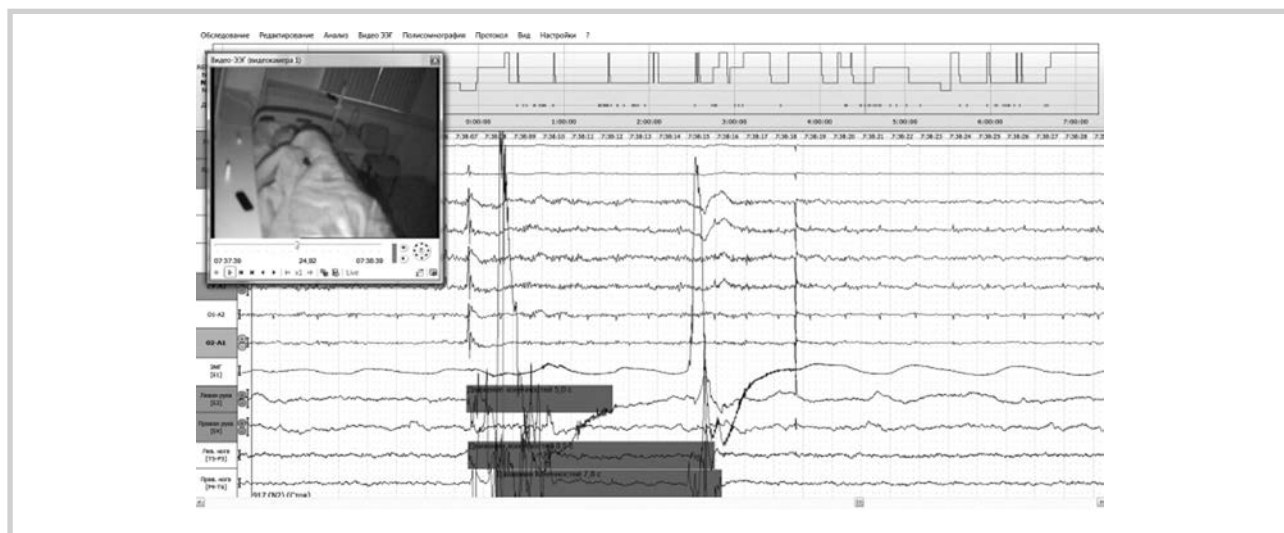


Рис. 6. Движение псевдопарализованной конечностью больного *П.*, зарегистрированное при полисомнографии.

Четыре нижние кривые соответствуют записи тонаса поверхностного сгибателя пальцев и передних большеберцовых мышц с двух сторон. Выделены периоды изменения мышечной активности.

время сна, отсутствие которых больной демонстрировал в бодрствовании. С этой целью во время подтвержденного полисомнографически периода сна при помощи ЭМГ и видеозаписи регистрировались движения в конечностях. Результаты показали, что у больного как во время сна, так и во время ночного бодрствования зарегистрированы движения в псевдопарализованной руке, отсутствующие в состоянии дневного бодрствования.

В научной литературе было обнаружено только одно исследование, посвященное этой проблеме, в котором у больной с истерической параплегией в ночном сне регистрировалась двигательная активность с помощью Activity Monitoring System. Результаты исследования показали, что во время сна в псевдопарализованных конечностях наблюдались те движения, которые «не были возможны» в бодрствовании [13]. Аналогичные результаты были получены в настоящем исследовании. Зарегистрированный феномен может быть рассмотрен с нескольких точек зрения. Во-первых, насколько правомерно использовать его с диагностической точки зрения. С одной стороны, при помощи хорошо стандартизованного метода полисомнографии можно доказать наличие движений в псевдопарализованных мышцах, с другой стороны — не известно, как ведет себя паралич органической этиологии (в том числе и постинсультный) во сне вообще и в разных его стадиях. Данных таких исследований в литературе не встретилось.

В современной биопсихосоциальной концепции функциональных расстройств ключевым является понятие «непроизвольный фиксированный патологический паттерн», в качестве которого могут присутствовать устойчивая тахикардия, гипервен-

тиляция, гиперкинез и латерализованная слабость в конечностях [14]. В этом контексте представляется значимым определение временных границ этой фиксированности патологического паттерна, т.е. возможность его существования во время сна.

В исследовании А.Г. Чебан [15] у больных с нейрогенной гипервентиляцией во время ночного сна наблюдали патологический паттерн дыхательного цикла (длительность вдоха в 2 раза превышающая длительность выдоха), который в бодрствовании является основой для гипервентиляционного синдрома.

У больного *П.* в настоящем исследовании было выявлено общее снижение двигательной активности конечностей во время сна. Подобное и достоверное снижение двигательной активности в псевдопарализованных конечностях во время ЭЭГ-документированного сна было зарегистрировано и в диссертационном исследовании Д.А. Гигиенишвили [16] у 18 пациентов с функциональными гемипарезами. В исследовании А.А. Столяровой [17] с помощью актиграфии у 11 пациентов с функциональными гемипарезами было обнаружено достоверное снижение двигательной активности. Результаты работы В.Л. Голубева [18] показали снижение двигательной активности в ночном сне у больных с психогенными гиперкинезами. Однако в этой же работе снижение общей двигательной активности во время сна было также зарегистрировано и при некоторых органических гиперкинезах, что не позволяет обсуждать патогенетическую связь этого ночного феномена с псевдопарезом.

В настоящем исследовании обнаружено не просто снижение общей двигательной активности во сне, но выраженное ее снижение в псевдопарализо-

ванных конечностях по сравнению с интактными. Подобный феномен ранее был выявлен с помощью актиграфии у 2 пациентов с длительно существующей и устойчивой пlegией в руке (неопубликованные данные). Отсутствие произвольного контроля над собственными движениями во время сна и выраженное снижение двигательной активности в псевдопарализованной конечности позволяют поставить вопрос о патогенетической связи псевдопареза в бодрствовании и ингибиции движений в этих конечностях во время сна.

Некоторые исследования последних лет проливают свет на природу этой ингибиции. В частности, получены данные о том, что намерение к движению и процессы его подготовки сохранены при псевдопараличе, но движение при истерическом псевдопарезе активно подавляется активностью поясной извилины и орбитофронтальной областью. Именно эти области головного мозга обеспечивают бессознательный аффективный и мотивационный контроль за произвольными движениями. Только эффектами бессознательного психического можно объяснить фиксацию симптома не только в бодрствовании, но и во сне. Известно также, что орбитофронтальная и

медиальная префронтальная области в норме обеспечивают переработку эмоционально значимых внешних событий и их интеграцию с прошлым опытом и саморепрезентацией [19].

Заключение

Проведенное исследование выявило движения в псевдопарализованной конечности во время сна, что, возможно, позволит использовать этот метод для диагностики психогенных параличей. Кроме того, у больного было выявлено общее снижение двигательной активности во сне, особенно выраженное в псевдопаретичных конечностях. Таким образом, полученные данные позволяют обсуждать патогенез психогенных нарушений, в частности вопросы сознательной и бессознательной ингибиции двигательной активности. Необходимы дальнейшие исследования двигательной активности во сне у больных с психогенными и органическими двигательными дефектами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Perkin G. An analysis of 7836 successive new outpatient referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:447-448. <https://doi.org/10.1136/jnnp.52.4.447>
- Lempert T, Dieterich M, Huppert D, Brandt T. Psychogenic disorders in neurology: frequency and clinical spectrum. *Acta Neurol Scand*. 1990;82:335-340. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb03312.x>
- Дюкова Г.М., Голубев В.Л. Неврологические подходы к диагностике истерии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1994;94(5):95-100. [Dyukova GM, Golubev VL. Nevrologicheskie podkhody k diagnostike isterii. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1994;94(5):95-100. (In Russ.)].
- Marsden CD. Hysteria — a neurologist view. *Psychological Medicine*. 1986;16:227-288.
- McWhirter L, Stone J, Sandercock P, Whiteley W. Hoover's sign for the diagnosis of functional weakness: a prospective unblinded cohort study in patients with suspected stroke. *Journal of Psychosomatic Research*. 2011;71(6):384-386. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.09.003>
- Pérez DL, Dworetzky BA, Dickerson BC, Leung L, Cohn R, Baslet G, Silbersweig DA. An Integrative Neurocircuit Perspective on Psychogenic Non-Epileptic Seizures and Functional Movement Disorders: Neural Functional Unawareness. *Clin EEG Neurosci*. 2015;46(1):4-15. <https://doi.org/10.1177/1550059414555905>
- Stone J, Zeman A, Sharpe M. Functional weakness and sensory disturbance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:0-4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.241>
- Дюкова Г.М., Столярова А.В. Психогенные нарушения стояния и ходьбы по данным видеозаписи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;101(12):13-18. [Dyukova GM, Stolyarova AV. Psychogenic disturbances of posture and gait by the data of videorecording. *Zhurn. Neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;101(12):13-18. (In Russ.)].
- Дюкова Г.М. Слабость кивательной (грудиноключично-сосцевидной) мышцы — диагностический тест при истерических параличах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1999;1:56-59. [Dyukova GM. Slabost' kivatel'noi (grudino-klyuchichno-sostsevidnoi) myshtsy — diagnosticheskiy test pri istericheskikh paralichakh. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 1999;1:56-59. (In Russ.)].
- Diukova GM, Ljachovetskaja NI, Beglarova MA, Gavrileyko GI. Simple Quantitative Analysis of Hoover's Test in Patients with Psychogenic and Organic Limb Pareses. *Journal of Psychosomatic Research*. 2013;74:361-364. Epub 2012 Nov 24. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.10.004>
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus C L, Reena M, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Ward SLD, Tangredi MM. 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;8:597-619. <https://doi.org/10.5664/jcs.2172>
- Bass Ch, Halligan P. Factitious disorders and malingering: challenges for clinical assessment and management. *Lancet*. 2014;383:1422-1432. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62186-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62186-8)
- Lauerma H. Nocturnal limb movements in conversion paralysis. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181(11):707-708. <https://doi.org/10.1097/00005053-199311000-00013>
- Дюкова Г.М., Голубев В.Л., Погромов А.П., Мнацакян М.Г. Функциональные расстройства: современные представления о систематике клинических проявлений и патогенезе. (Обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):115-120. [Dyukova GM, Golubev VL, Pogromov AP, Mnatsakanyan MG. Funktsional'nye rasstroivta: sovremennye predstavleniya o sistematike klinicheskikh proyavlenii i ipatogeneze. (Obzor literatury). *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(12):115-120. (In Russ.)].
- Чеван А.Г. Нейрогенная гипервентиляция (клинико-физиологическое исследование в цикле бодрствование—сон): Дис. ... канд. мед. наук. М. 1992. [Cheban AG. Neirogenayagiperventilyatsiya (kliniko-fiziologicheskoe issledovanie v tsikle boдрstvovanie—son): Dis. ... kand. med. nauk. M. 1992. (In Russ.)].
- Гигиенишвили Д.А. Нейрофизиологические основы организации сна у больных с истерическим неврозом с латерализованными сенсомоторными дефектами: Дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси. 1991. [Gigienishvili DA. Neirofiziologicheskie osnovy organizatsii sna u bol'nykh s istericheskim nevrozom s lateralizovannymi sensomotornymi defektami: Dis. ... kand. med. nauk. Tbilisi 1991. (In Russ.)].
- Столярова А.В. Клинический и психофизиологический анализ функционально-неврологических расстройств: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1998. [Stolyarova AV. Klinicheskii i psikhofiziologicheskii analiz funktsional'no-nevrologicheskikh rasstroivt: Dis. ... kand. med. nauk. M. 1998. (In Russ.)].
- Голубев В.Л. Гиперкинетические синдромы (клинико-физиологический анализ): Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1983. [Golubev VL. Giperkineticheskie sindromy (kliniko-fiziologicheskii analiz): Dis. ... kand. med. nauk. M. 1983. (In Russ.)].
- Vuilleumier P. The neurophysiology of self-awareness disorders in conversion hysteria. In Book: *The Neurology of Consciousness*. Laureys S., Tononi, G. (Eds.). N-Y: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374168-4.00022-8>

<https://doi.org/10.17116/jnevro20171174291-97>

Долгий и трудный путь к пониманию назначения сна. Этап до эпохи появления электрофизиологии

И.Н. ПИГАРЕВ^{1*}, М.Л. ПИГАРЕВА²

¹ФГБУ «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» РАН, Москва, Россия; ²ФГБУ «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

Дан исторический обзор представлений российских исследователей о механизмах и функциональной роли сна — И.П. Павлова, его предшественников (И.Р. Тарханов и М.М. Манасеина) и учеников (Н.А. Рожанский и К.М. Быков). Проведенный анализ позволил заключить, что сон связан с реализацией таких функциональных операций, которые не рассматривались в прошлом и не рассматриваются современной нейронаукой. Таким образом, можно ожидать, что реальное понимание функции сна придет только с новой нейрофизиологической парадигмой.

Ключевые слова: сон, депривация сна.

Long and difficult way towards the understanding of sleep function. Period before the age of electrophysiology

I.N. PIGAREV, M.L. PIGAREVA

Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute) of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

It was proposed that historical analysis of ideas concerning the function of sleep will help to evaluate the tendencies in this field of science and will show the probable direction for further approach to understanding of this problem. We reviewed ideas of Ivan Pavlov and his Russian forerunners (Ivan Tarkhanoff and Maria Manaceine) and followers (Nikolay Rozjanskiy and Konstantin Bykov) on the functional role of sleep. This analysis led to the conclusion that state of sleep have been connected with realization of such functional operations, which have not been considered in the past and are not under consideration in the present neuroscience. Thus, one can expect that real understanding of sleep function will come only with new neurophysiologic paradigm.

Keywords: sleep, sleep deprivation.

Несмотря на то что сон встречается у всех организмов со строгой периодичностью и занимает существенную часть их жизни, функциональное назначение сна остается предметом споров. Тысячи исследований, выполненных за последние полтора столетия, не смогли решить эту проблему. Несомненно, тому должна быть веская причина. Весьма вероятно, что сон связан с проявлением некоторых ключевых механизмов, не встречавшихся ранее в физиологической практике и потому не рассматриваемых современной нейронаукой.

Вспомнив «хорошо забытое старое», обратившись к истории развития гипотез о сути явления сна, начиная со второй половины XIX века, можно лучше оценить тенденции в развитии предположений ученых относительно функционального назначения этого состояния организмов и наметить веро-

ятное направление дальнейшего продвижения к решению этой проблемы.

В настоящей статье дан краткий обзор работ и представлений по этому вопросу российских ученых — И.П. Павлова, его предшественников и учеников.

И.Р. Тарханов — предтеча российской сомнологии

О трудах И.Р. Тарханова можно судить по многочисленным сохранившимся публикациям. В 1879 г. была напечатана статья, свидетельствующая о большом интересе ученого к проблеме сна. В ней автор задает вопрос: «Зачем человеку сон, если мозг продолжает во сне работать даже интенсивнее, чем в бодрствовании?» [1]. Если учесть, что в то время ничего не было известно о механизмах работы нейронов и более 70 лет отделяли эту эпоху от первых погружений микроэлектродов в мозг спящего

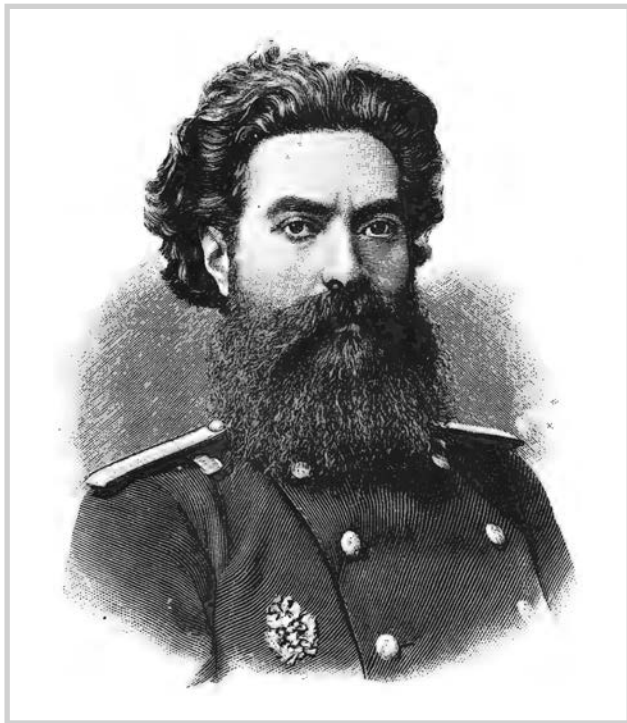


Рис. 1. Академик князь Иван Романович (Рамазович) Тарханов (1846—1908).

животного, подтвердивших справедливость утверждения о работе мозга во время сна, такая формулировка выглядит пророческой. Из дальнейшего изложения становится ясно, на чем базируется этот вывод: «Во сне не спят находящиеся в мозгу центры дыхания и кровообращения, не спят центры речи, ибо во сне мы разговариваем, не спят центры внимания, слуха, обоняния, не спит, наконец, мозжечок, о чем свидетельствуют чудеса эквилибристики, проявляемые лунатиками. Так что же тогда спит? Спят только центры, в которых сосредоточено наше сознание. Все остальное работает, и даже интенсивнее, чем днем» [цит. по 2]. В последующей публикации он пишет, что во время сна «... не спит спинной мозг, и не все части головного мозга бездействуют. Весьма возможно, что ослабление во время нормального сна целого ряда функций обязано своим происхождением угнетающему действию мозга на активность регулирующих эти отправления автоматических или рефлекторных центров» [3]. Эта мысль найдет свое развитие в теории разлитого коркового торможения И.П. Павлова [4] (рис. 1).

Знаменательно, что И.Р. Тарханов, вероятно, был первым экспериментатором, начавшим изучение механизмов сна на насекомых. Приведенную выше идею об угнетающем действии мозга на активность нижележащих центров он иллюстрировал опытами на светоизлучающем аппарате светлячков. Во время поездки в Италию он заметил, что светля-

ки светились в период активного поведения, а при развитии поведенчески наблюдаемого сна свечение прекращалось. Однако, если светлячкам отрезали голову, свечение не исчезало, а продолжалось непрерывно на протяжении многих часов. По мнению Тарханова, при этом снималось «центральное торможение, угнетающее свечение» [5].

Изучение сна было продолжено ученицей И.Р. Тарханова М.М. Манасеиной. Ее исследования, положившие начало сомнологии как самостоятельной ветви физиологической науки, подробно описаны В.М. Ковальзоном [6, 7].

Эксперименты М.М. Манасеиной — первый ответ на вопрос о функциональном назначении сна

Как уже было сказано, для многих исследователей функциональное назначение сна остается загадкой. Хотя прямой и однозначный ответ на этот вопрос был получен еще в конце XIX века, благодаря экспериментам М.М. Манасеиной [8, 9], предложившей лишать животных сна с целью выяснения его предназначения посредством наблюдения. Последствия оказались чрезвычайно наглядными. Через несколько дней все щенки, которым не давали спать, погибали. Результаты экспериментов М.М. Манасеиной показали, что без еды щенки могли прожить до 3 нед, а без сна — не более 5 сут. Можно было утверждать, что период сна нужен прежде всего для обеспечения жизнеспособности организма животного. Но этот ясный вывод сделан не был, поскольку, как и большинство их современников, и М.М. Манасеина [8, 9], и итальянские исследователи М. Daddi [10] и G. Tarozzi [11], вскоре повторившие ее эксперименты, считали, что сон в первую очередь необходим для обеспечения работы мозга. В результате они ожидали увидеть последствия депривации сна в его структурных изменениях. Причем, М.М. Манасеина [9] и итальянские физиологи [10, 11] действительно описали такие изменения в морфологии некоторых клеток коры больших полушарий. Однако сегодня уровень морфометрии и использованные методологические подходы того времени позволяют усомниться в достоверности сделанных описаний. Это сомнение особенно укрепилось после того, как в специальных исследованиях, выполненных на хорошем современном уровне, у крыс, погибших от депривации сна, явных морфологических изменений нейронов коры мозга обнаружено не было [12] (рис. 2).

Хотя И.П. Павлов и ученые его школы, вероятнее всего, знали о данных, полученных М.М. Манасеиной, основной конструктивный вывод о важности сна в первую очередь для обеспечения жизнеспособности организма, а не работоспособности мозга, который напрашивался по результатам проведенных экспериментов, ими также не был сделан.



Рис. 2. Мария Михайловна Манасейна (урожд. Коркунова) (1841—1903).

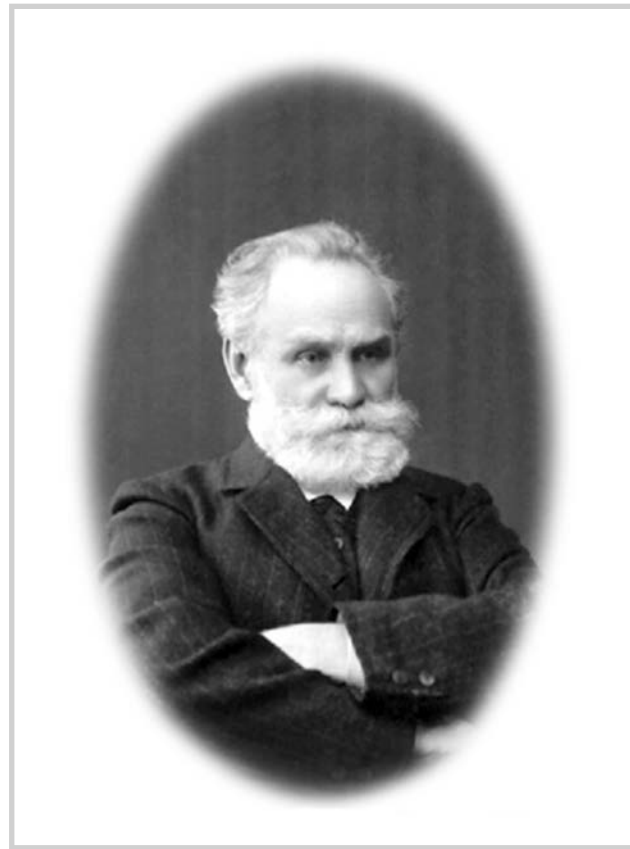


Рис. 3. Академик Иван Петрович Павлов (1849—1936).

Вера в важность сна для обеспечения работоспособности мозга осталась в сомнологии доминирующей еще на долгие годы.

Взгляд на сон во времена И.П. Павлова

Известно, что физиология XIX века была нацелена на изучение висцеральных функций. Данные накапливались в ходе острых экспериментов на выделенных органах или на животных, находящихся под наркозом. Естественно, что в этих работах сон оказывался за пределами внимания (рис. 3).

В лаборатории И.П. Павлова, благодаря ряду разработанных новых экспериментальных приемов, были начаты работы по изучению системы пищеварения у поведенчески активных животных. Исследования пищеварения, а потом и роли нервной системы в обеспечении этого процесса, принесли И.П. Павлову мировую славу и всеобщее признание. И именно в этой лаборатории было открыто явление, получившее название условный рефлекс, после чего из предмета исследования пищеварения выделение слюны превратилось в метод исследования работы нервной системы. Но, как это часто бывает в науке, новый метод опережал уровень понимания возможных принципов, лежащих в основе работы мозга. Подход к изучению мозга в значи-

тельной степени базировался на представлениях, сформированных на наблюдениях за работой нервно-мышечного аппарата. Характер активности целых структур мозга описывался в терминах тонической или фазической активации или торможения, а эти заключения делались по наблюдению за выполнением того или иного сложного поведенческого акта.

Десятилетия отделяли первые эксперименты по изучению условных рефлексов от создания теории информации и разработки принципов построения универсальных вычислительных машин. В результате эти работы скорее отдаляли физиологов от понимания работы мозга как органа переработки информации, а не приближали к нему.

Обнаруженный механизм условного рефлекса представлялся тогда проявлением огромной логической сложности, требующей для реализации большой мозговой массы. В результате было легко принять, что именно в коре больших полушарий может осуществляться замыкание условных рефлексов и, соответственно, реализация всех высших функций мозга, таких как сознание и память. Безусловные рефлексы или инстинкты и сферу подсознания связывали с подкорковыми структурами. Сейчас начинает казаться, что лингвистическое сходство приставок сыграло тут не последнюю роль.



Рис. 4. Академик АМН СССР Николай Апполинариевич Рожанский (1884—1957).

На начальном процессе интенсивной работы на поведенчески активных животных экспериментаторы лаборатории И.П. Павлова столкнулись с явлением, ставшим серьезной помехой для исследований, — в результате длительных монотонных опытов животные начинали засыпать, и реализация условных рефлексов прекращалась [13]. Исследование развивающегося сна, который мешал проведению работы, И.П. Павлов поручил своему аспиранту Н.А. Рожанскому (рис. 4).

Результатом стала защищенная в 1913 г. Н.А. Рожанским диссертация «Материалы к физиологии сна», которая в 1954 г. была издана в серии «Диссертации школы академика И.П. Павлова» [14].

В первой главе диссертации приведено интересное сравнение трех в чем-то сходных состояний: естественного сна, гипноза и спячки; при этом четко сформулированы их принципиальные различия. Интересно, что уже в ранних работах по изучению спячки отмечалось увеличение массы тела подопытных животных, несмотря на то что они весь этот период не принимали пищу, что было объяснено переходом жира в гликоген с присоединением молекул кислорода из воздуха.

В третью главу, существенно измененную при переиздании диссертации в 1954 г., Н.А. Рожанский добавил описание экспериментов по изучению сна у голубей, как интактных, так и бесполушарных, которые были выполнены уже в его лаборатории в Ростовском университете. К сожалению, это описание достаточно поверхностно. Кроме того, не много добавляет к нему и знакомство с оригинальной публикацией [15], отражающей стиль проведения исследования и описания результатов: опыты ставили на небольшом количестве животных (по 2 голубя в экспериментальной и контрольной группах). Несмотря на очевидную вариабельность результатов на разных животных, статистическая оценка результатов еще не стала нормой.

В этой же главе сформулирована позиция автора относительно механизма сна — признание корково-тормозного механизма сна и отрицание врожденных безусловных тормозных механизмов и особого центра сна. И.П. Павлов тоже всегда резко выступал против идеи существования такого центра [4]. Следует отметить, что как И.П. Павлов, так и Н.А. Рожанский, конечно, знали об анатомических исследованиях фон Экономо и описанных им у больных, скончавшихся от летаргического энцефалита, локальных дегенерациях в стволовой части мозга и гипоталамуса [16]. Но они полагали, что в результате таких дегенераций были нарушены идущие в кору афферентные возбуждающие пути, что способствовало распространению коркового тормозного процесса, ответственного за возникновение сна. В этом объяснении можно увидеть прообраз возникшего уже позже представления о стволовой активирующей системе. А открытое к настоящему времени множество подкорковых структур, активация которых приводит к засыпанию или пробуждению [17], скорее подтверждает интуитивную мысль И.П. Павлова, разделяемую Н.А. Рожанским об отсутствии единого центра сна. Далее Н.А. Рожанский признает, что не все имеющиеся на тот момент наблюдения могут быть объяснены с позиции разлитого коркового торможения и заключает: «Вопросу о сне и бодрствовании нужно вернуть его дискуссионное положение конкретного вопроса физиологии. Его разбор надо основывать на трех положениях:

1. На признании активности как сонного, так и бодрого состояния.
2. На учете биологической стороны сонно-бодрого различия поведения как приспособления к суточной смене освещенности.
3. На широком использовании павловского учения о «сонном торможении».

Вопрос о физиологии смены сна и бодрствования нельзя сдавать в архив решенных вопросов».

В последующих главах изложены результаты сделанных к 1913 г. экспериментов по изучению влияния сна на реализацию условных рефлексов.

Диссертацию завершают 36 выводов, некоторые из них напрямую связаны с борьбой против сна в процессе экспериментов.

Выводы 24—27: «Сильнее всего нарушают сон раздражители, вызывающие ориентировочную реакцию. Даже однократное применение такого раздражителя снижает его эффективность даже при промежутке во времени до нескольких дней. С потерей способности вызывать ориентировочную реакцию раздражитель теряет способность прерывать сон. Значительную способность нарушать сон имеют раздражения, идущие от переполненного мочевого пузыря или прямой кишки, являющиеся одновременно и возбудителями двигательной системы».

И заключительный, 36-й, вывод звучит так: «Условия, которые лежат в основании периодичности сна, до сих пор не могут считаться хоть сколько-нибудь разьясненными».

В результате исследований Н.А. Рожанского, выполненных в лаборатории И.П. Павлова, было сделано еще одно важное наблюдение. Было замечено, что сон начинает распространяться с двигательных зон коры. Динамика развития сна и возможность локального засыпания отдельных корковых зон, видимо, рассматривались как совершенно естественные и не заслуживающие специального описания явления.

В Павловских клинических средах [18] есть описание случая, когда после предьявления больного нарколепсией, который может в период приступов ничего не видеть, но все слышать и потом рассказать об услышанном, И.П. Павлов отметил, что больной «отличается от нормального человека тем, что не видит. Значит, у него ограничена работа больших полушарий, только отдельные области воспринимают эти раздражения и их удерживают. Так сказать, развивается парциальная сонливость».

Явления динамики развития сна и возможность локального или парциального сна, вновь «открытые» уже на новом техническом уровне в 90-е годы, сегодня стали одним из популярных направлений исследования. Новейшая история открытия этих явлений представлена в наших работах [19, 20]. К сожалению, работая над этими обзорами, мы не знали, что это явление впервые было описано еще в самом начале XX столетия.

Последние поведенческие исследования сна до наступления эпохи электрофизиологии

Создается впечатление, что в школе И.П. Павлова достаточно хорошо понимали, что теория сна как разлитого торможения имеет ряд противоречий и не способна объяснить многие феномены, наблюдаемые в жизни и экспериментах. Но ничего лучшего на тот момент не удавалось предложить. В конце 30-х годов в лаборатории К.М. Бы-

кова была предпринята еще одна попытка экспериментального исследования сна [21]. Но авторы этой работы не формулировали никакой новой гипотезы, которую они хотели бы проверить своими экспериментами. Так, во введении было написано: «Нам казалось важным продолжить собиранье материала, характеризующего состояние животного при длительном лишении сна. Нас интересовали в особенности изменения в деятельности центральной нервной системы как во время длительной бессонницы, так и в период возвращения животного к нормальному состоянию». Применяемый авторами термин «бессонница» эквивалентен современному термину «депривация сна», т.е. лишению сна, вызванному искусственными приемами. По своей сути их работа была повторением экспериментов М.М. Манасеиной [9], на которые авторы почему-то не сослались. Это исследование было выполнено на новом методическом уровне на взрослых собаках. В экспериментах принимали участие большое число экспериментаторов, особое внимание уделялось тому, чтобы животные ни на минуту не оставались без контроля и не имели возможности заснуть. Депривацию сна поддерживали до последней возможности или до момента, когда собаку уже нельзя было разбудить, или когда проблемы с желудочно-кишечным трактом, сердцем или дыханием доходили до критической для сохранения жизни черты. После этого собакам давали заснуть и тщательно отслеживали динамику процесса восстановления функций. Отмечалось, что продолжение депривации, безусловно, привело бы к гибели животных в течение ближайших часов (рис. 5).

По ходу депривации сна у животных появлялись неестественные позы, ноги становились, как палки, животные часто падали. Собака могла взять в рот пищу и потом, не разжевывая, выбросить обратно. Слюноотделения на пищу не наблюдали; на поздних этапах депривации собаки не реагировали даже на колбасу. Росла агрессивность, особенно по отношению к другим собакам. При прекращении депривации собаки тут же засыпали при любом положении тела и только со временем принимали обычную позу сна. Сон был чрезвычайно глубоким, и животное не реагировало даже на очень сильные болевые раздражители. Затем появлялись реакции на болевые стимулы, но локализация болевого стимула нарушалась. Например, при раздражении передней лапы собака могла начинать лизывать заднюю. Это чрезвычайно важное наблюдение было совершенно забыто, хотя оно раскрывает вероятный механизм частых двигательных ошибок операторов в условиях давления сна. Было отмечено, что картина поведения в этих экспериментах у всех животных была достаточно сходная.



Рис. 5. Академик АН СССР Константин Михайлович Быков (1886—1959).

Процесс депривации сна вызывал сильные изменения в вегетативной сфере. На 2-й и реже на 3-й день отмечали снижение аппетита, расстройство кишечника, иногда появление рвоты, обильное слюноотделение «пена изо рта». Температура падала в 1—2-е сутки, снижался пульс, нарушался ритм дыхания. Затем температура волнообразно повышалась. К концу депривации сна, когда температура начинала подниматься, а частота пульса снижалась, дыхание могло переходить на чейн-стоксово с остановками дыхания до 10 с. После окончания депривации все изменения, вызванные лишением сна, проходили очень быстро. Уже на другой день внешний вид и поведение собак не отличались от нормы.

У всех собак предварительно были выработаны пищевые условные рефлексы и дифференцировки по классической методике Павлова. После 1-го дня депривации сна все рефлексы были снижены, а дифференцировки растормаживались. Со 2-го дня все условные рефлексы пропадали. Авторы так резюмируют эту часть исследования: «При длительном лишении сна наблюдается резкое падение воз-

будимости коры головного мозга, вплоть до полного функционального выключения ее. Восстановление возбудимости коры происходит не сразу после прекращения депривации сна, а носит волнообразный характер».

По ходу этих экспериментов была предпринята проверка наблюдения Лежандра и Пьерона, описавших в 1913 г. развитие сна у собаки, которой переливали спинномозговую жидкость от долго не спавшей собаки (цит. по [21]). На последней фазе депривации сна спинномозговую жидкость собаки переливали нормально спавшей перед этим собаке. В контрольной паре спинномозговую жидкость от нормально спавшей собаки переливали другой также нормально спавшей собаке. В обоих случаях наблюдали явления анафилактического характера и появление сонливости. Эти явления, действительно, были несколько ярче при переливании спинномозговой жидкости от собаки, подвергнутой депривации сна. Но в каждой группе была только одна собака, а наблюдаемые различия оказались минимальными. Таким образом, по мнению авторов, подтвердить наблюдение Лежандра и Пьерона не удалось. Попытки зарегистрировать изменение состава крови у собак по ходу длительной депривации сна также дали отрицательный результат.

Авторы пришли к следующему заключению: «Приведенный материал, так же как и все данные литературы, не позволяет в настоящее время высказать общий и определенный взгляд на явление сна. Ни одна из существующих теорий не может объяснить всех фактов, наблюдавшихся во время бессонницы. Может быть, нельзя все явления сна свести к развитию торможения в коре. Но то, что оно является первичным моментом, — нам кажется несомненным».

Эти эксперименты в лаборатории К.М. Быкова проводились в годы, когда зарождалась электрофизиология. Электрофизиологические методы в дальнейшем дали возможность выяснить механизмы передачи сигналов по нервным волокнам, сигналов от одной нервной клетки к другой. Стало возможным оценить степень вовлеченности той или иной структуры мозга в анализ поступающих на вход сигналов. Вскоре было показано, что в коре во время сна отсутствует «разлитое торможение» и корковые нейроны в периоды сна, по меньшей мере, столь же активны, как и в период бодрствования. Но очевидный вывод о том, что активация нейронов коры мозга не связана непосредственно с поведенческой активностью животных, как и вывод о первостепенной роли состояния сна для поддержания жизнедеятельности организмов, напрашивавшийся после опытов М.М. Манасеиной и описанных выше экспериментов в лаборатории К.М. Быкова, учеными опять сделан не был.

Во второй половине XX столетия, когда стало возможно использование разнообразных методик исследования процесса сна, был накоплен огромный материал [17]. Однако приходится признать, что, несмотря на огромный рост фактического материала, общее понимание назначения сна не очень далеко продвинулось со времен исследований, проведенных в лаборатории И.П. Павлова. Но общие представления о структурно-функциональной организации мозга тоже практически не изменились. Становится все более очевидным, что понимание функционального назначения сна просто невозможно в рамках старых представлений об организации нервной системы и требует их замены. В свою очередь и новые результаты исследования сна не вписываются в общепринятые концепции, но находят простое и естественное объяснение в рамках иных подходов к организации нервной системы [22].

Заключение

Исторический анализ мнений ученых относительно назначения сна поможет оценить тенденции в этой области науки и даст возможность наметить направление дальнейшего продвижения к решению этой проблемы. Проведенный анализ позволил заключить, что сон связан с реализацией таких функциональных операций, которые не рассматривались в прошлом и не рассматриваются современной нейронаукой. Таким образом, можно ожидать, что реальное понимание функции сна придет только с новой нейрофизиологической парадигмой.

Работа поддержана грантами РФФИ №16-04-00413 и РГНФ №15-06-10390.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Тарханов И.Р. Опыты над естественным сном животных. *Здоровье*. 1879;121:371-372. [Tarhanoff IR. Experiments on naturally sleeping animals. *Zdorovie*. 1879;121:371-372. (In Russ.)].
2. Шойфет М. 100 великих врачей. Доступно по: http://www.masiki.net/books/Mikhail--SHoyfet_100-velikikh-vrachey/79 [Shoyfert M. 100 famous medical doctors. (In Russ.). Available at: http://www.masiki.net/books/Mikhail--SHoyfet_100-velikikh-vrachey/79].
3. Тарханов И.Р. О психомоторных центрах и развитии их у человека и животных. СПб: Издательство Л.Ф. Пантелеева; 1879. [Tarhanoff IR. *On the psychomotor centers in humans and animals*. SPb.: Izd. L.F. Panteleeva; 1879. (In Russ.)].
4. Павлов И.П. *Избранные произведения*. Под ред. Коштыянца Х.С. М.—Л.: Государственное изд-во политич литературы. 1949. [Pavlov IP. *Selected publications*. Pod red. Koshtoyantz H.S. M.—L.: Gos Isd-vo politich lit-ri. 1949. (In Russ.)].
5. Тарханов И.Р. *Наблюдения и опыты над светящимся аппаратом итальянских светляков*. Труды общества русских врачей. СПб. 1894—1895;104-112. [Tarhanoff IR. *Observations and experiments on the light emitted apparatus of the Italian lighting beetles*. Tr. ob-va rus. Vrachey. SPb. 1894—1895;104-112. (In Russ.)].
6. Kovalzon VM, Maria Manasseina — a forgotten founder of sleep science. *Journal of Sleep Reserch*. 1994;3(2):128-134. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1994.tb00117.x>
7. Ковальзон В.М. Забытый основатель биохимии и сомнологии. *Природа*. 2012;5:85-89. [Kovalson VM. Forgotten founder of biochemistry and somnology. *Priroda*. 2012;5:85-89. (In Russ.)].
8. Манасейна М.М. *Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна*. М.: «Русская» типо-литография; 1892. [Manaseina MM. *Sleep as one third of human life, or physiology, pathology, hygiene and psychology of sleep*. M.: «Russkaya» typo-litography; 1892. (In Russ.)].
9. Manacéine M. de. Quelques observations experimentales sur l'influence de l'insomnie absolue. *Archives Italiennes de Biologie*. 1894;21:322-325.
10. Daddi L. Sulle alterazioni degli elementi del sistema nervoso centrale nell'insomnia sperimentale. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*. 1898;3:1-12.
11. Tarozzi G. Sull'influenza dell'insomnio sperimentale sul ricambio materiale. *Rivista di Patologia Nervosa e Mentale*. 1899;4:1-23.
12. Cirelli C, Shaw PJ, Rechtschaffen A, Tononi G. No evidence of brain cell degeneration after long-term sleep deprivation in rats. *Brain Research*. 1999;4:184-193. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)01768-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)01768-0)
13. Павлов И.П. *Материалы к физиологии сна (совместно с д-ром Л.Н. Вознесенским)*. В кн.: Павлов И.П. *Двадцатипятилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных*. М.: Наука; 1973. [Pavlov IP. *Materials to sleep physiology (together with Dr. L.N. Voznesenskiy)*. In: Pavlov I.P. *Dvadcatilennyi opit ob'ektivnogo isuchenia visshyei nervnoy deyatel'nosty (poivedenia) jivotnih*. M.: Nauka; 1973. (In Russ.)].
14. Рожанский Н.А. *Материалы к физиологии сна*. М.: Государственное издательство медицинской литературы. 1954. [Rozjanskiy NA. *Materials to sleep physiology*. M.: Gos. Isd-vo med. lit-ry; 1954. (In Russ.)].
15. Лемкуль Р.А. Сравнение смены сна и бодрствования у нормальных и децеребрированных голубей. *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*. 1935;19(3):622-631. [Lemkul RA. Comparison of sleep-wake cycles in normal and decerebrated pigeons. *Physiol. Journ. SSSR im. I.M. Sechenova*. 1935;19(3):622-631. (In Russ.)].
16. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия (Спецвыпуск «Сон и его расстройства»)*. 1916;19:6-16. [Kovalson VM. Orexin/Hypocretin System of the brain in the Regulation of Wakefulness and Sleep. *Effectivnaya Pharmacoterapia. Nevrologia i Psihiatria (Spec. vipusk «Son i ego rassstroystva»)*. 2016;19:6-16. (In Russ.)].
17. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон»*. М.: Бином. Лаборатория знаний; 2011. [Kovalson VM. *The elements of somnology. Physiology and neurochemistry of the «wakefulness—sleep» cycle*. M.: Binom. Laboratoria znaniy; 2011. (In Russ.)].
18. Павловские клинические среды 1931—1933 гг. Т. 1. М.—Л.: Издательство Академии наук СССР. 1954;1:104-105,164-165,209-212. [Pavlov's clinical Wednesdays 1931—1933. M.—L.: Isd-vo AN SSSR; 1954;1:104-105,164-165,209-212. (In Russ.)].
19. Пигарев И.Н., Пигарева М.Л. Асинхронное развитие сна как вероятная причина снижения когнитивных функций и возникновения ряда патологических состояний, связанных с циклом «сон—бодрствование». *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия (Спецвыпуск «Сон и его расстройства»)* 2014;22:6-14. [Pigarev IN, Pigareva ML. Asynchronous development of sleep as probable reason of reduction of cognitive functions and pathological conditions connected with sleep-wakefulness cycle. *Effectivnaya Pharmacoterapia. Nevrologia i Psihiatria (Spec. vipusk «Son i ego rassstroystva»)*. 2014;22:6-14. (In Russ.)].
20. Pigarev IN, Pigareva ML. Partial sleep in the context of augmentation of brain function. *Frontiers in System Neuroscience*. 2014;8:75-87. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00075>
21. Александров И.С., Быков К.М., Владимиров Г.Е., Дмитриев Г.А., Малицкая Н.Г., Михельсон М.Я., Никитина А.М., Прибыткова Г.Н., Рикль А.В., Рогов А.А. *Изменения в организме животного при длительном лишении сна*. В кн.: Быков К.М. *Избранные произведения*. Под ред. Протусевич Ю.М. М.: Медгиз; 1958. [Aleksandrov IS, Bikov KM, Vladimirov GE, Dmitriev GA, Malitckaya NG, Michelson MYA, Nikitina AM, Pribitkova GN, Rikkl AV, Rogov AA. *Changes in the animal organism during long sleep deprivation*. In: Bykov KM. *Izbrannye proizvedenia*. Pod red. Protusevic YuM. M.: Medgiz; 1958. (In Russ.)].
22. Pigarev IN, Pigareva ML. The state of sleep and the current brain paradigm. *Frontiers in System Neuroscience*. 2015;9:139-143. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00139>



Юрий Федотович Пастухов

(К 80-летию со дня рождения)

28 мая 2016 г. Юрию Федотовичу Пастухову, ведущему отечественному ученому в области сравнительной термофизиологии и сомнологии и фундаментальных проблем биомедицины, академику РАЕН, главному научному сотруднику лаборатории сравнительной термофизиологии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, исполнилось 80 лет. Юрий Федотович родился в 1936 г. в Новосибирске. В 1961 г. окончил Новосибирский государственный медицинский институт. В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1986 г. — докторскую, в 2003 г. избран действительным членом РАЕН.

Наше знакомство с Юрием Федотовичем состоялось заочно в 1986 г. по книге «Механизмы сна» В.М. Ковальсона, Ю.Ф. Пастухова и Л.М. Мухаметова. В главе «Сон и оцепенение» Юрий Федотович впервые привел результаты собственных исследований, обобщил данные литературы об особенностях суточной организации цикла бодрствование—сон у зимоспящих млекопитающих и обосновал гипотезу о функциональной гомологии сна и спячки. Глубина научных изысканий автора вызвала интерес к нему как уникальному талантливому ученому, который обладает умением и терпением для того, чтобы провести весьма трудоемкую работу по изучению сна и бодрствования при вхождении животного в состояние спячки. Это подтвердилось и при очном знакомстве, когда Юрий Федотович пришел в наш Институт эволюционной физиологии и биохимии им. Сеченова АН СССР в 1988 г. Его дальнейшие научные труды, посвященные расшифровке меха-

низмов природной адаптации млекопитающих к экстремальным условиям, позволили внести существенный вклад в фундаментальную науку. Результаты многолетних исследований в организованных Юрием Федотовичем физиологических стационарах за Полярным кругом (Чукотка, мыс Шмидта) и лабораториях позволили сформулировать научную концепцию: эволюционная адаптация к экстремальным природным условиям имеет единую стратегию выживания — экономию расходов энергии в суточном и сезонном масштабе времени; один из эффективных механизмов адаптации — увеличение количества медленного сна, ключевой функцией которого является повышение скорости синтеза белков в нейронах.

Одновременно с интенсивной работой по экологической и сравнительной физиологии Юрий Федотович исключительное внимание уделял изучению регуляции физиологических функций. Данные его исследований об участии медиаторов, циклического АМФ и гормонов в терморегуляции при различных типах фено- и генотипической адаптации изложены во многих статьях, обзорах, «Руководстве по экологической физиологии», монографии «Адаптация к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии».

Благодаря деятельности Юрия Федотовича Пастухова и возглавляемого им научного коллектива были достигнуты значительные успехи при изучении сложной проблемы многофакторной регуляции состояний сна и температурного гомеостаза у млекопитающих и птиц в комфортных и стрессовых ус-

ловиях. В настоящее время Юрий Федотович интенсивно занимается решением одной из перспективных проблем биологии и медицины — определением роли молекулярных шаперонов в механизмах модуляции сна и защите организма от стрессовых и нейротоксических факторов. В результате при совместной работе Ю.Ф. Пастухова и сотрудников лаборатории были установлены сомногенные, стресс-лимитирующие, противосудорожные и нейропротективные эффекты молекулярного шаперона — белка теплового шока 70 кДа. На основе этих данных предложена новая методология ускорения процесса реабилитации после стресса, политерапии разных форм эпилепсии и нейропротективной терапии болезни Паркинсона, нацеленная на восстановление интеграции молекулярных систем мозга.

Результаты научных исследований, полученные Ю.Ф. Пастуховым, широко известны в нашей стране и за рубежом. Ю.Ф. Пастухов — автор и соавтор более 350 научных работ. Наряду с научной деятельностью Юрий Федотович вел и ведет большую научно-организационную работу, являясь координатором исследований по экологической физиологии животных и энергетическому обмену и терморегуляции в рамках проблемных комиссий Научного со-

вета РАН по физиологическим наукам. Он принимал участие в организации Института биологических проблем Севера СО АН и развития эколого-физиологических исследований на Крайнем Северо-Востоке СССР, секции биомедицины Северо-Западного отделения РАЕН. Юрий Федотович является членом ряда международных и российских научных обществ, в течение 40 лет входит в состав диссертационных советов, читает лекции, руководит диссертантами.

Ю.Ф. Пастухов — не только талантливый ученый, но и мудрый, внимательный и терпеливый учитель, щедро делящийся своими знаниями с многочисленными учениками и искренне радующийся их успехам. Весь свой опыт и знания он отдает важнейшему делу — подготовке молодых ученых. Юрий Федотович является для нас замечательным примером живого интереса и любви к своему делу, потрясающего трудолюбия и научной смелости, а также важнейших человеческих качеств — доброты, порядочности, честности и жизнелюбия.

Сердечно поздравляем Юрия Федотовича Пастухова с юбилеем, желаем ему крепкого здоровья, новых научных высот и долгой творческой молодости!

Договор публичной оферты*

г. Москва

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

1.1. Данный договор является договором публичной оферты. Если **Лицензиар** (автор) предоставляет **Лицензиату** (издатель) свое произведение для публикации любым из возможных способов, т.е. в рукописной/печатной/электронной версии, Лицензиар автоматически принимает условия данного договора.

1.2. По настоящему договору **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** **неисключительные права** на использование своего произведения в обусловленных договором пределах и на определенный договором срок.

1.3. **Лицензиар** гарантирует, что он обладает исключительными авторскими правами на передаваемое **Лицензиату** произведение.

2. ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

2.1. **Лицензиар** предоставляет **Лицензиату** на срок до десяти лет следующие права:

2.1.1. Право на воспроизведение произведения (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение произведения) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр произведения должен содержать имя **автора** произведения;

2.1.2. Право на распространение произведения любым способом;

2.1.3. Право на переработку произведения (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение в произведение изменений, не представляющих собой его переработку;

2.1.4. Право на публичное использование и демонстрацию произведения в информационных, рекламных и прочих целях;

2.1.5. Право на доведение до всеобщего сведения;

2.1.6. Право частично или полностью переуступать на договорных условиях полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты **Лицензиару** вознаграждения, а также право на перевод на иностранные языки с размещением в иностранных изданиях.

2.2. **Лицензиар** гарантирует, что произведение, права на использование которого переданы **Лицензиату** по настоящему договору, является оригинальным произведением.

2.3. **Лицензиар** гарантирует, что данное произведение никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавалось для воспроизведения и иного использования. Если произведение уже было опубликовано, Лицензиар должен уведомить об этом Лицензиата.

2.4. **Лицензиар** передает права **Лицензиату** по настоящему договору на основе неисключительной лицензии.

2.5. **Лицензиат** обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права **Лицензиара**, а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами.

2.6. Территория, на которой допускается использование прав на произведение, не ограничена.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. **Лицензиар** и **Лицензиат** несут в соответствии с действующим законодательством РФ имущественную и иную юридическую ответственность за неисполнение или ненадлежащее исполнение своих обязательств по настоящему договору.

3.2. Сторона, ненадлежащим образом исполнившая или не исполнившая свои обязанности по настоящему договору, обязана возместить убытки, причиненные другой стороне, включая упущенную выгоду.

4. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

4.1. Все споры и разногласия сторон, вытекающие из условий настоящего договора, подлежат урегулированию путем переговоров, а в случае их безрезультатности, указанные споры подлежат разрешению в суде в соответствии с действующим законодательством РФ.

4.2. Расторжение настоящего договора возможно в любое время по обоюдному согласию сторон с обязательным подписанием сторонами соответствующего соглашения об этом.

4.3. Расторжение настоящего договора в одностороннем порядке возможно в случаях, предусмотренных действующим законодательством, либо по решению суда.

4.4. Во всем, что не предусмотрено настоящим договором, стороны руководствуются нормами действующего законодательства РФ.

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Архив патологии; 2. Вестник оториноларингологии; 3. Вестник офтальмологии; 4. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 5. Доказательная гастроэнтерология; 6. Доказательная кардиология; 7. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 8. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 9. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 10. Клиническая дерматология и венерология; 11. Лабораторная служба; 12. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 13. Проблемы репродукции; 14. Проблемы эндокринологии; 15. Профилактическая медицина; 16. Российская ринология; 17. Российская стоматология; 18. Российский вестник акушера-гинеколога; 19. Стоматология; 20. Судебно-медицинская экспертиза; 21. Терапевтический архив; 22. Флебология; 23. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 24. Эндоскопическая хирургия.