

МГУ имени М.В. Ломоносова
Университетская клиника МГУ имени М.В. Ломоносова
Федеральное медико-биологическое агентство России
Евразийское общество терапевтов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное сомнологическое общество

VI Международный Форум
«Сон - 2019»

14-16 марта 2019 г., Москва, Россия

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Под редакцией

В.Б.Дорохова, А.Л.Калинкина, В.М.Ковальзона, Г.В.Коврова

УДК 612.821.7
ББК 51.204
Ш52

Ш52 **VI Международный Форум «Сон - 2019» 14-16 марта 2019 г., Москва, Россия. СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ.**
— М. Издательство Перо, 2019. — 78 с. Под редакцией
Под редакцией В. Б. Дорохова, А. Л. Калинкина,
В. М. Ковальзона, Г. В. Коврова

ISBN 978-5-00150-385-9

Международный форум «СОН» - ежегодное медицинское мероприятие, проводимое в России и приуроченное к международному Дню сна, - ставит своей целью содействие исследованиям в области медицины сна и смежных областях, улучшение оказания медицинской помощи пациентам с нарушениями сна и облегчение распространения информации об исследованиях сна и медицине сна.

В издании опубликованы тезисы научных работ специалистов, предоставивших свои материалы для VI-го международного форума «Сон-2019».

УДК 612.821.7
ББК 51.204

ISBN 978-5-00150-385-9

© Авторы статей, 2019

Предисловие

2017-2019 года ознаменовались официальным признанием фундаментальных исследований в области сомнологии. В 2017 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине удостоились чести получить трое исследователей - Джеффри Холл, Майкл Росбаш и Майкл Янг, занимавшихся плодовыми мушками и функционирующими у них генами сна-бодрствования. В 2019 году престижная премия Грубера в области нейронаук присуждена Джозефу Такахаши за открытие молекулярно-генетических основ циркадианных ритмов у млекопитающих.

Фундаментальные исследования все теснее соприкасаются с клинической практикой. Поэтому в рамках ежегодного форум «Сон», который проводится уже в шестой раз и стал главным научным событием для сомнологов и специалистов в области медицины сна России, рассматриваются и обсуждаются как фундаментальные аспекты сомнологии, так широкий спектр проблем медицины сна, затрагивающий практически весь спектр медицинских специальностей. Традиционно основные темы форума: «Сон и кардиология», «Сон и пульмонология», «Сон и неврология», «Сон и эндокринология», «Сон и психические функции», «Сон и оториноларингология», «Сон матери и ребенка», «Сон и урология», «Сон и профессиональный спорт», «Исследования сна в космическом пространстве», «Сон и промышленная безопасность», «Сон и микробиом», «Сон и память», «Сон и иммунитет», «Методология исследования сна».

Особенностью работы форума «Сон-2019» стало его широкое признание на международном уровне. В работе форума 2019г. приняло участие более 50 иностранных специалистов из Франции, Швейцарии, Германии. Работа форума прошла на высоком профессиональном уровне и придала очередной импульс для развития сомнологии и медицины сна в России.

Мы приглашаем принять активное участие всех заинтересованных лиц, специалистов, врачей, ученых, студентов в работе форума «Сон-2020», который традиционно пройдет в МГУ им. М.В. Ломоносова 19-21 марта 2020г.

Официальный сайт Форума «Сон – 2020» www.sleepforum.ru.
До встречи на форуме «Сон-2020»!

*А.Л. Калинин, руководитель Центра медицины сна
Университетской клиники МГУ им. М.В. Ломоносова, ведущий научный
сотрудник, эксперт Европейского общества исследователей сна
(ESRS), председатель секции «Медицина сна» РНМОТ*

Проявление связи между сердечной деятельностью и активностью в лобно-теменной коре мозга в цикле сон-бодрствование

Лаврова В.Д.

Висцеральная теория сна (Пигарёв, 2013) предполагает, что кора головного мозга в периоды сна переключается на анализ interoцептивной информации, приходящей от внутренних органов, с целью диагностики состояния висцеральных систем и разработки путей восстановления отклонений в их работоспособности. Это переключение было впервые показано в опытах с регистрацией активности структур желудочно-кишечного тракта, когда в медленном сне в зрительных корковых зонах были обнаружены вызванные ответы, синхронизованные с активностью желудка и тонкого кишечника. Целью данной работы было исследование проявлений сердечной деятельности в активности ЭЭГ, регистрируемой с поверхности коры мозга, в локальных медленных потенциалах и в импульсной нейронной активности коры в периоды медленноволнового сна и бодрствования. Методы исследования. В первой серии опытов у двух взрослых кошек регистрировали ЭЭГ при помощи супрадуральных отведений между двумя симметричными точками в правом и левом полушариях теменных и затылочных отделов мозга. В следующей серии экспериментов регистрацию проводили от пары транскраниальных микроэлектродов с расстоянием между кончиками 300-500 мкм. В этих условиях одновременно регистрировали локальные медленные потенциалы и нейронную активность в лобно-теменной коре обоих полушарий. Расположение электродов в лобно-теменной коре было выбрано согласно предшествовавшим исследованиям о местонахождении областей, связанных с окончаниями блуждающего нерва в коре (Черниговский, Мусящикова, 1973; Быков, 1947). Во всех опытах параллельно регистрировали ЭКГ от двух электродов, один из которых находился в желудке, а другой – на голове кошки. Кроме того, каждая запись содержала ритм дыхания и движения глаз кошки для выделения стадий сна. Параллельно велась видеозапись поведения животного. Записи длительностью 2-5 часов, содержавшие эпизоды медленного сна и бодрствования, были проанализированы в программе Spike 2 CED при помощи скриптов, написанных специально для целей этого исследования. Результаты. После анализа и статистической обработки данных были обнаружены достоверные отклонения на ЭЭГ лобно-теменной коры, связанные с R-пиком QRS-комплекса на ЭКГ. На записях локальных медленных потенциалов также присутствовали вызванные ответы, связанные с сердцебиениями. Эти ответы, как и ответы в ЭЭГ, появлялись в периоды медленного сна и не наблюдались во время бодрствования. При анализе импульсной активности отдельных нейронов на этих записях было обнаружено, что во время сна активность примерно трети из них (32%) имела изменения, связанные с сердечными сокращениями. Выводы. В данном исследовании показано, что информация о сердечной активности во время сна действительно достигает коры головного мозга. Результаты подтверждают гипотезу о том, что корковые зоны во время сна переключаются на обработку висцеральных сигналов, а их активность, скорее всего, направлена на диагностику и восстановление функций органов тела. Работа поддержана грантом РФФИ 19-04-00215

Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

И.П. Дорошкевич, И.Б. Анисимова, Е.В. Луцик

Актуальность. Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа колеблется в диапазоне от 14,7% до 86%. Остановки дыхания во сне сопровождаются состоянием гипоксии, оказывающей влияние не только на развитие осложнений, но и на компенсацию СД. Цель исследования: определить особенности СОАС у пациентов с СД 2 типа и ожирением 3 степени. Материалы и методы: В исследовании приняли участие 21 человек с СОАС и СД 2 типа. Нами проанализированы данные полисомнографического (ПСГ) исследования, выполнена оценка дневной сонливости по шкале Эпворта, определен уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Пациенты в зависимости от значения индекса массы тела (ИМТ) были разделены на 2 группы: группу 1 составили мужчины ожирением 3 степени с ИМТ 42[40,5;44,1]кг/м², группу 2 – с ИМТ 34,5 [33,0;35,1]кг/м² (ожирение 1 и 2 степени), сопоставимы по возрасту. Результаты исследования: По результатам опросника Эпворта установлено, что наибольшее количество баллов 21,0[18,0;24,0] зарегистрировано в группе 1 в сравнении с группой 2 – 10[9,0;12,0] баллов ($p < 0,05$). Оценка результатов ПСГ позволила выявить, что в группе 1 индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) сна составляет 48[43,4; 52,5] эпизодов/час против 25,5[21,6;27,0] эпизодов/час в группе 2 ($p < 0,05$). Показатель среднего значения насыщения крови кислородом (SpO₂) наименьший регистрируется у пациентов с ожирением 3 степени -75,0[70,0; 76,0] против 82,0 [78,0;83,0]($p < 0,05$). Анализируя данные SpO₂ установлено, что минимальное значение SpO₂ в течение ночного сна отмечается в группе 1 – 53,0[51,0;58,0]% против 72,0[67,0;74,0]% ($p < 0,05$). Нами также определено, что в 1 группе пациентов максимальная продолжительность апноэ сна 58,0[46,0;76,0]с против 24,0[20,0;27,0]с ($p < 0,05$). Показатель HbA1c в группе 1 – 9,0[8,5;11,9]%, что соответствует декомпенсации СД 2 типа против 7,4[6,8;7,9]% в группе 2 ($p < 0,05$). Выводы: У пациентов с декомпенсацией СД 2 типа и ожирением 3 степени регистрируется СОАС тяжелой степени с минимальным значением SpO₂ - 53,0%, что соответствует состоянию ночной гипоксемии, и наиболее длительными эпизодами апноэ сна (58,0с). При сочетании ожирения, ночной гиповентиляции и возможно, диабетической автономной полинейропатии в данной группе пациентов необходимо дальнейшее дообследование функций внешнего дыхания, газового состава крови с целью рассмотрения вопроса о постоянной кислородотерапии.

Факторы, влияющие на качественные клинические особенности дневной сонливости при болезни Паркинсона

Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В.

Введение. Дневная сонливость (ДС) при Болезни Паркинсона (БП) является клинически гетерогенным расстройством: может быть перманентной и/или проявляться непредвиденными непродолжительными засыпаниями (НЗ) во время повседневной активности (пароксизмальная ДС) [1-2]. Актуальным является вопрос о наличии качественных отличий различных форм ДС при БП. Целью исследования явилось клиничко-полисомнографическое сравнение пациентов с БП с различными проявлениями ДС. Пациенты и методы. Обследованы 28 больных с диагнозом БП без деменции с наличием субъективной дневной сонливости (средний возраст $66,4 \pm 7,9$ лет, стадия по Hoehn-Yahr – $2,5 \pm 0,4$, длительность БП – $9,8 \pm 4,2$ года), приемом дофаминергических препаратов в стабильной дозе. Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона, шкала сонливости Эпуорта, шкала оценки сна при БП PDSS, опросник депрессии Бека, тревоги Спилбергера, шкала оценки апатии, шкала когнитивных нарушений при БП Scopa-Cog; ночная полисомнография (ПСГ), множественный тест латенции сна (МТЛС). Сравнились пациенты с перманентной ДС без НЗ (ПДС, n=9), с НЗ на фоне низкой перманентной ДС по шкале Эпуорта < 10 баллов (НЗДС, n=9), сочетанием двух форм сонливости (n=10). Результаты. В общей группе пациентов с ДС отмечен низкий индекс эффективности сна $67,8 \pm 15,3\%$, сокращение стадии 3 $-8,6 \pm 8,4\%$ (в норме 13-23%), стадию сна с быстрыми движениями глаз $-11,4 \pm 6,9\%$ (в норме 20-25%)[3], увеличение бодрствования во сне $27 \pm 14\%$, высокая частота пробуждений $20,8 \pm 11,7$ раз. Достоверных различий в подгруппах с разными формами ДС по характеру и тяжести нарушений ночного сна не отмечено. У больных с сочетанием перманентной и пароксизмальной сонливости в сравнении с пациентами с перманентной без НЗ отмечена большая тяжесть сонливости ($15,6 \pm 4,5$ против $10,2 \pm 5,2$ баллов по шкале Эпуорта, средняя латенция дневного засыпания $4,5 \pm 2,3$ против $8,4 \pm 5,8$ минут по МТЛС, $p < 0,05$). У пациентов этой в сравнении с пациентами с изолированной пароксизмальной сонливостью (НЗДС) выявлена большая стадия по Hoehn-Yahr $-2,7 \pm 0,4$ против $2,3 \pm 0,4$, большая выраженность апатии $-13,6 \pm 4,2$ против $9,6 \pm 3,3$, $p < 0,05$). Пациенты с НЗДС отличались от больных с перманентной ДС без НЗ высокой личностной тревожностью ($52,8 \pm 4,7$ баллов против $45,1 \pm 7,9$ баллов, $p < 0,05$). Заключение. Тяжесть дневной сонливости нарастает с прогрессированием БП. Клинические особенности ДС не определяются тяжестью нарушений ночного сна. На характер ДС влияют сопутствующие нервно-психические нарушения. Фактором риска развития более тяжелой ДС (вероятно, с общими патофизиологическими механизмами) является апатия, в то время как повышенная тревожность является одним из протективных факторов формирования перманентной сонливости. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 1. М.Р. Нодель, Н.Н.Яхно, Ю.В.Украинцева. Гиперсомния при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;6:9-16. 2. Нодель М.Р., Шевцова К.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. Неврологический Журнал. 2017;2:57-63. 3. Ковров Г.В. Методы диагностики расстройств сна. В кн. Краткое руководство по клинической сомнологии. М.2018:272(43-49)

Зависимость степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне от возраста и антропометрических показателей

А.И. Мирошниченко, К.М. Иванов

Актуальность. Обструктивные нарушения дыхания во сне (ОНДС), являясь широко распространенной патологией среди всех возрастных групп, по прежнему редко диагностируются и не находят должного внимания в практическом здравоохранении, несмотря на их значимый вклад в формирование сердечно-сосудистого риска, увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности, ухудшение качества жизни лиц, страдающих ОНДС и их родственников. Наиболее частая форма ОНДС — обструктивное апноэ, регистрируемое у 5–10% взрослых мужчин. С возрастом распространенность ОНДС увеличивается и достигает 60% у лиц старше 65 лет. Помимо возрастных признаков, существуют и другие факторы риска развития ОНДС, такие как ожирение, наследственная предрасположенность, особенности строения лицевого скелета, курение и алкоголь. Показано, что существует тесная связь между массой тела и наличием ОНДС. Известно, что увеличение значения индекса массы тела (ИМТ) на одну единицу приводит к увеличению ИАГ на 9 % и наоборот. Однако рядом исследователей установлено, что более значимым предиктором развития ОНДС являются жировые отложения в области шеи и накопление висцеральной жировой ткани, чем ИМТ. В то же время практически нет сведений от влияния различных предикторов на степень тяжести ОНДС. Цель исследования. Для улучшения диагностики оценить влияние возраста и антропометрических показателей на степень тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне. Материал и методы. Были обследованы 35 пациентов мужского пола, предъявляющих жалобы на храп и дневную сонливость. Средний возраст, обследуемых составил 57,0 (41,0; 60,0) лет. Пациенты были разделены на 2 группы, рандомизированные по возрасту. I группу составили 22 пациента с ОНДС, средний возраст был 57,0 (51,0; 60,0) лет, во II группу вошли 13 пациентов без ОНДС, средний возраст – 45,0 (37,0; 61,0). Для выявления зависимости между степенью тяжести ОНДС и возрастом пациенты I группы были разделены на 3 подгруппы. В I подгруппу вошли 5 человек в возрасте от 30 до 50 лет, средний возраст – 41,0 (40,0; 47,0) год. 2 подгруппу составили 7 пациентов в возрасте от 51 до 59 лет, средний возраст – 55,0 (51,0; 57,0) лет. В 3 подгруппу были включены 10 пациентов в возрасте от 60 до 69 лет, средний возраст – 61,5 (60,0; 65,0) год. Обследование включало измерение роста, массы тела, объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ), объема шеи (ОШ) с вычислением ИМТ, индекса ОТ/ОБ. Дневная сонливость оценивалась с помощью шкалы Эпворта (Epworth Sleepiness Scale). Для выявления ОНДС проводился кардиореспираторный мониторинг с помощью скрининговой системы «ArneaLink» («ResMed», Австралия) с исследованием носового потока, частоты пульса, сатурации кислорода. Диагноз ОНДС устанавливался при индексе апноэ/гипопноэ (ИАГ) 5 и более событий в час согласно Международной классификации нарушений сна, версия 3 (2014). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием непараметрических методов статистики, вычисления производились в программе STATISTICA 10. Данные представлены в виде Me (Q1; Q3). Результаты. При оценке антропометрических данных было выявлено что в I группе средний ИМТ был равен 30,3 (28,5; 33,7) кг/м², во II группе – 28,6 (25,2;

32,2)кг/м² р<0,05). В I группе ОТ был равен 105,0 (99,0; 115,0)см, ОБ – 103,0 (102,0; 109,0)см, и ОШ 43,0(40,0; 45,0)см. Во II группе ОТ, ОБ и ОШ – 97,0 (95,0; 110)см, 99,5(96,0; 104,0)см и 40,5(38,0; 43,0)см соответственно (p≤0,05). Анализ распространенности ОНДС показал, что у пациентов в возрасте от 30 до 50 лет ОНДС встречается в 42% случаев, у пациентов в возрасте от 51 до 59 лет и от 60 до 69 лет – в 78% и 71% случаев соответственно. В 1 подгруппе ОНДС легкой степени регистрировались в 60% случаев, ОНДС средней степени – в 20%, ОНДС тяжелой степени – в 20%. Во 2 подгруппе – в 57%, 29% и 14% соответственно. У пациентов 3 подгруппы ОНДС легкой степени были выявлены в 70% случаев, ОНДС средней степени – в 30%. При проведении дисперсионного анализа не было выявлено достоверных различий между тяжестью ОНДС, степенью тяжести ночной гипоксемии и антропометрическими данными в подгруппах. При расчете коэффициента корреляции была установлена отрицательная корреляционная связь между показателями минимальной сатурации кислорода крови в ночное время и ОШ (r1=-0,54), ОТ (r2=-0,40) и ОБ (r3=-0,39) (p≤0,05).

Влияние обструктивного апноэ сна показатели липидограммы у пациентов с СД 1 типа

И.П. Дорошкевич, Т.В. Мохорт, Е.В. Луцкич, И.Б. Анисимова

Дыхательные нарушения во время сна достаточно часто встречаются среди пациентов с сахарным диабетом (СД). В большинстве случаев эти дыхательные события возникают у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Остановки дыхания во время сна оказывают влияние на компенсацию углеводного обмена, развитие микро- и макроангиопатических осложнений СД. Цель исследования. Оценить показатели липидного спектра крови у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия обструктивного апноэ сна. Материалы и методы. Обследовано 31 человек с СД 1 типа. Всем участникам исследования выполнено определение показателей: гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Проведено полисомнографическое (ПСГ) исследование «SOMNOlab 2, Weinmann R&K» (Германия). В процессе исследования, все пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 составили пациенты с СД 1 и индексом апноэ-гипопноэ (ИАГ) менее 5 эпизодов/час ($n=15$), группу 2 ($n=16$) составили пациенты с СД 1 типа и ИАГ более 5 эпизодов/час. Статистический анализ выполнялся с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), Excel for Windows (1997-2003.) StatSoft/STATISTICA 10. Результаты и обсуждение. Анализируя полученные данные установлено, что показатель HbA1c составляет 7,3% в группе с СД 1 типа и превышает показатель группы пациентов с СД 1 типа в сочетании с ОА сна (6,8%, $p<0,05$). Минимальный стаж СД 1 типа отмечен в группе 1 - 6,00 лет против 12,00лет в группе 2 ($p<0,05$). В результате выполненной ПСГ определили, что ОА сна легкой степени встречаются у пациентов с СД 1 типа и нормальной массой тела в 51% случаев. А также у пациентов группы 2 регистрируются наиболее продолжительные эпизоды средней продолжительности ОА сна 21,70с против 11,60с, большее значение ИАГ 10,30с vs 4,60с и наиболее выражено снижение показателя насыщения крови кислородом 87,41% против 93,50% (для всех групп сравнения $p<0,05$). Оценка липидного спектра свидетельствует о преобладании значений ОХ, ЛПНП и ТГ во 2 группе пациентов при сравнении с пациентами группы 1 (6,90 vs 5,00ммоль/л; 2,89 vs 1,91ммоль/л; 2,07vs 1,83ммоль/л (для всех групп сравнения $p<0,05$)), что указывает на высокоатерогенный 2а тип гиперлипидемии. В этой же группе пациентов: увеличение ИАГ связано с увеличением ОХ, ЛПНП, ТГ($r=0,84$, $r=0,61$, $r=0,43$); снижение показателя насыщения крови кислородом обратно коррелирует с увеличением HbA1c, продолжительностью СД 1 типа ($r=-0,48$, $r=-0,51$); увеличение стажа СД 1 типа ассоциируется с увеличением показателя средней продолжительности ОА, ИАГ, ЛПНП, ТГ($r=0,54$, $r=0,61$, $r=0,52$, $r=0,73$). Заключение. Полученные результаты указывают на распространенность ОА сна легкой степени тяжести у пациентов с СД 1 типа, нормальной массой тела в стадии компенсации. Наличие ОА сна у данных пациентов связано с увеличением стажа СД 1 типа, повышением ОХ, ЛПНП, ТГ. Снижение насыщения крови кислородом регистрируется у пациентов с наиболее длительным стажем СД 1 типа, а также связано с увеличением значения HbA1c.

Применение метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции для нормализации качества сна у пациентов с тревожным расстройством.

Найдич А.М., Лопаткина Т.И.

Цель исследования: Оценить динамику изменений нарушений сна на фоне проведения ритмической транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с инсомнией и тревожным расстройством. Актуальность проблемы: Интенсивные темпы современной жизни и высокий уровень ответственности приводят к увеличению числа пациентов с тревожным или тревожно-депрессивным расстройством. Это в свою очередь, негативно влияет на качество сна, формируя уменьшение фазы глубокого сна, увеличивая латентность к засыпанию и уменьшая эффективность сна. В последнее время все более широкое распространение приобретает метод ритмической транскраниальной магнитной стимуляции головного мозга, основанный на принципе электромагнитной индукции. Суть данного метода заключается в том, что под воздействием интенсивного магнитного поля происходит деполяризация мембраны нервных клеток коры головного мозга. В последние 10 лет в клиническую практику вошла новая технология – ритмическая ТМС (рТМС). Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция – вид ТМС, при котором генерируется сразу серия импульсов частотой от 1 до 100 Гц. Разделяют два основных режима рТМС: низкочастотная и высокочастотная. При низкочастотной магнитной стимуляции происходит снижение возбудимости нейронов коры головного мозга, а при высокочастотной – повышение. Результаты и их обсуждение: Нами исследована группа пациентов с инсомническими расстройствами и генерализованным тревожным расстройством. В исследование были включены 10 мужчин в возрасте от 25 до 55 лет и 10 женщин от 20 до 50 лет, у которых выявлено тревожное расстройство и инсомния. Структура сна оценивалась по результатам полисомнограммы, выполненной на аппарате «Полисомнографическая система SOMNOLAB 2 PSG (RK)» Weinman, Германия. По результатам анализа качества сна были выявлены нарушения структуры сна в виде значительного и резкого увеличения латентности засыпания, увеличения длительности 1- 2 стадий сна, укорочение 3-4 стадий сна, увеличение длительности REM стадии сна. Исследуемые имели жалобы на раздражительность, тревожность, чувство внутреннего напряжения, нарушение сна в виде длительного засыпания, частых пробуждений и тревожных сновидений. Все пациенты были протестированы по шкале тревоги и депрессии HADS (баллы от 12-20), шкале тревожности Гамильтона (25-32 баллов), шкале Цунга (45-60 баллов). У всех исследуемых был повышен уровень общего кортизола крови до 1000 мкг/л. 10 исследуемых получала лечение анксиолитическими препаратами и 10 ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию на аппарате «SALUS-TALENT». Производилась стимуляция префронтальной коры, частотой 10 Гц и области вертекса, частотой 10 Гц, длительностью от 5 до 10 минут в количестве 10 сеансов, периодичностью 1 раз в месяц. Исследование проводилось 6 месяцев. На фоне лечения мы проанализировали динамику функциональных, лабораторных исследований и клинического состояния. Всем пациентам по окончании терапии проведено полисомнографическое исследование и оценка уровня тревожности по шкале HADS. На фоне снижения баллов тревожности

выявлено улучшение качества сна в виде уменьшения латентности к засыпанию, увеличение средней продолжительности сна Выводы: Представленные результаты свидетельствуют о том, что улучшении качества сна на фоне ритмической магнитной стимуляции правого полушария с частотой 1Гц и области вертекса с частотой 10 Гц сравнима с эффектом проводимой анксиолитической терапии.

Эндоскопические причины низкой комплаентности к CPAP-терапии с синдромом обструктивного апноэ во сне тяжелой степени

Зайкина Н.Л., Илюкевич Г.В., Гудный Г.В., Тишкевич Е.С.

Актуальность. Слип-эндоскопическое исследование (слип-эндоскопия) у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС)— это фиброоптическая визуализация верхних дыхательных путей (ВДП) в медикаментозной седации, которая позволяет объективно судить о возможных причинах и механизмах обструкции у конкретного пациента, следовательно, определить индивидуальную эффективную стратегию лечения. Хирургические вмешательства у пациентов с СОАС тяжелой степени традиционно считаются неэффективными и небезопасными. Таким пациентам назначается CPAP-терапия, которая не всегда успешна. В результате наиболее тяжелая группа пациентов с СОАС с наибольшим риском внезапной смерти во сне и сердечно-сосудистых осложнений остается без медицинской помощи. Цель. Определить возможные эндоскопические причины низкой комплаентности к CPAP-терапии у пациентов с СОАС тяжелой степени с целью повышения качества оказываемой медицинской помощи. Материалы и методы. В исследование, проведенное на базе РНПЦ оториноларингологии, вошли 15 пациентов с верифицированным диагнозом СОАС тяжелой степени, которые были неудовлетворены результатами пробной CPAP-терапии в течение не менее 5 дней и не намерены продолжать данный вид лечения. Всем пациентам была назначено проведение слип-эндоскопии. Фармакологическая седация при выполнении процедуры осуществлялась анестезиологической бригадой в условиях, соответствующих стандартам безопасности. После индукции в медикаментозный сон хирург с помощью гибкого фиброскопа с минимальным диаметром рабочей части идентифицировал уровни обструкции и анатомические структуры, участвующие в их формирование. При наличии обструкции на уровне языка выполнялся прием Эсмарха -выдвижение нижней челюсти во время слип-эндоскопии не более, чем на 0,5см, эффективность которого является прогностически благоприятным признаком для назначения ортодонтической накладки. При наличии гортанного уровня обструкции во время эндоскопического исследования выполняли CPAP-маневр. Результаты. Во время проведения слип-эндоскопии у 6 пациентов было выявлено полное смыкание гипертрофированных небных миндалин на уровне зева. При этом во время обычного оториноларингологического осмотра невозможно было определить решающую роль небных миндалин в формирование обструкции на данном уровне. После выполнения увулопалатофарингопластики с тонзилэктомией пациенты переносили CPAP-терапию без дискомфорта, по всей видимости, связанным до этого с высоким терапевтическим давлением. Выполнение приема Эсмарха у 3 пациентов ликвидировало обструкцию на уровне языка, для коррекции обструкции на уровне мягкого неба была выполнена увулопалатофарингопластика. Последующее назначение индивидуальной ортодонтической накладки позволило полностью восстановить аэродинамику ВДП и избежать назначения CPAP-терапии. Необходимо отметить, что это были пациенты старше 55 лет. Снижение мышечного тонуса с возрастом привело к открытию рта во время сна и возникновению обструкции на уровне языка. У 1 пациента во время слип-эндоскопии было выявлено новообразование голосовых складок больших

размеров. Последующее обследование и хирургическое лечение полностью избавили пациента от остановок дыхания во сне. При выполнении СРАР-маневра во время слип-эндоскопии у 1 пациента произошла инверсия надгортанника в гортань (врожденная ларингомалация), что и было причиной неудачи СРАР-терапии. Решение вопроса о тактике лечения данного пациента потребовало мультидисциплинарного подхода. Кроме традиционного определения уровней обструкции, слип-эндоскопия позволяет выявить признаки сопутствующей гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), которая может усугублять обструкцию на уровне языка и надгортанника из-за гипертрофии язычной миндалины различной степени выраженности, отека в области черпало-надгортанных складок. В группе обследованных пациентов 11 имели оториноларингологические признаки ГЭРБ. У 5 пациентов гипертрофия язычной миндалины вызывала обструкцию на гортанном уровне. Лечение у гастроэнтеролога уменьшило проявление ГЭРБ и 2 пациентов продолжили СРАР-терапию. Определить причину неудачи пробной СРАР-терапии не удалось у 2 пациентов. Отказ от терапии, возможно, связан с сопутствующей патологией или эмоциональным неприятием предложенного лечения.

Заключение. Проведение слип-эндоскопии у пациентов с СОАС позволяет выявить анатомические причины глоточной обструкции, что помогает не только планировать хирургическое вмешательство, но и в некоторых случаях улучшить переносимость СРАР-терапии.

Фенотипические проявления у мышей, нокаутных по гену паннексина-1

Ковальзон В.М.^{1,2}, Панчин Ю.В.^{1,3}

Недавно была впервые описана 17-летняя пациентка [1, 2] с гомозиготной точечной мутацией гена *Panx1* (заменой гуанина на аденин в положении 650), приводящей к замене Arg на His в положении 217 в экспрессируемом белке, открытом в 2000 г. [3]. В результате этот белок теряет способность к нормальному фолдингу и, соответственно, свою функцию. Больная демонстрирует мультисистемную дисфункцию, включающую умственную отсталость, глухоту, горбатость и недоразвитие яичников [1, 2]. Столь тяжелые последствия единичной точечной мутации (однонуклеотидного полиморфизма, ОНП) – редкое явление в медицинской генетике; они указывают на исключительно важную роль *Panx1* в развитии организма. В геномах млекопитающих имеются три гена семейства паннексинов. Паннексины могут быть вовлечены в регуляцию многих важных биологических функций, а также в реализацию ряда патологических механизмов. Паннексины присутствуют в различных органах и тканях млекопитающих, причем экспрессия *Panx1* в головном мозге – одна из самых высоких. Одной из главных функций этого белка в центральной нервной системе считается способность образовывать мембранные каналы, через которые АТФ может выходить из клеток в межклеточную среду и участвовать в паракринной регуляции [3, 4]. Внеклеточный АТФ, в свою очередь, является источником аденозина - важнейшего регулятора цикла бодрствование-сон [4]. Отсутствие образуемых *Panx1* мембранных каналов должно приводить к снижению поступления АТФ в межклеточную среду головного мозга. В связи с этим мы предположили, что мутация по гену *Panx1* может играть важную роль и в нарушении регуляции цикла бодрствование-сон [4]. Эксперименты на мышах с гомозиготным нокаутом по гену *Panx1* выявили повышение двигательной активности и представленности бодрствования с соответствующим снижением медленного сна по сравнению с контролем. Эти изменения были особенно выражены в темный (активный) период суток [5]. Кроме того, у *Panx1*^{-/-}-мышей отмечались нарушения в поведенческих тестах [5]. Дальнейшие исследования показали, что, кроме того, у мутантных мышей снижена базальная температура тела и реактивность на введение пирогенов и повышена склонность к спонтанному впадению в торпор при комнатной температуре [6-8]. Таким образом, как клинические, так и экспериментальные данные свидетельствуют о важнейшей роли паннексина-1 в регуляции целого ряда функций организма, включая процессы терморегуляции и бодрствования-сна. Обращает, однако, на себя внимание тот факт, что наши эксперименты на мышах с гомозиготным нокаутом по гену *Panx1*, как и другие исследования на подобных моделях, не выявили столь драматичных изменений, какие отмечены у пациентки в вышеуказанной статье [1]. Возможные различия между нашей моделью и человеческой патологией

могут быть связаны с компенсаторным усилением экспрессии двух других паннексинов (Panx2 и Panx3) у модельных объектов в ходе онтогенеза. Кроме того, экспрессия белка Panx1 с нарушенной структурой, не способного к выполнению своих функций у больной, может быть по своим эффектам не тождественна полному его отсутствию у модельных животных. Мы планируем изучение описанной в статье [1] мультисистемной патологии на более адекватной модели не с удалением, а с заменой нормального гена Panx1 на дефектный. Поддержано грантом РФФ №17-15-01433. Литература

1. Shao Q. et al. A germline variant in the PANX1 gene has reduced channel function and is associated with multisystem dysfunction//J. Biol. Chem. 2016. V. 291. No. 24. P. 12432–12443.
2. Ковальзон В.М. и др. Цикл бодрствование-сон и экспериментальные модели мутаций по гену Panx1//Ж, неврол. психиатр. 2018. Т. 118. №12. С. 42-45.
3. Panchin Y. et al. A ubiquitous family of putative gap junction molecules//Curr, Biol. 2000. V. 10. No. 13. P. R473-R474.
4. Shestopalov V.I. et al. Pannexins are potential new players in the regulation of cerebral homeostasis during sleep-wake cycle//Front. Cell. Neurosci. 2017. V. 11. Article 210.
5. Kovalzon V.M. et al. Sleep-wakefulness cycle and behavior in pannexin1 knockout mice//Behav. Brain Res. 2017. V. 318. P. 24-27.
6. Kovalzon V. et al. Sleep-wake and thermoregulatory changes in Panx1-/- mice//J. Sleep Res. 2018. V.27. Suppl.1. P.99-100.
7. Ковальзон В.М. и др. Ритмы активности-покоя и температуры тела у мышей, нокаутных по гену Panx1//Рос. физиол. ж. 2018. Т. 104. №11. С. 1325-1330.
8. Kovalzon V.M., Panchin Y.V. Protein pannexin1 and the sleep-wake cycle in model mice//J. Neurol. & Stroke. 2018. V.8. No. 6. P. 276–277.

1 Институт проблем передачи информации им. А.А.Харкевича РАН,

2 Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова РАН,

3 Институт физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского МГУ (Москва)

К вопросу прогнозирования вероятности рецидива фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезнью сердца и /или артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Балабанович Т.И., Шишко В.И.

Введение. Наличие верифицированного синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) связано с двукратным увеличением риска возврата аритмии после кардиоверсии (КВ), который прямо пропорционален степени тяжести данного синдрома. Цель: разработать модель, позволяющую выявлять лиц с высоким риском рецидива аритмии в течение первого года после плановой эффективной электрической КВ у пациентов с персистирующей формой ФП неклапанного генеза на фоне ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ), ассоциированной с СОАГС. Методы исследования. Обследовано 46 пациентов с персистирующей формой ФП неклапанного генеза на фоне ИБС и/или АГ: 35(76,1%) мужчин, 11(23,9%) женщин, средний возраст составил $57,2 \pm 6,4$ лет. Всем им проводили общеклинические исследования, эхокардиографию (Эхо-КГ) с использованием стандартных позиций на фоне ФП. Для верификации СОАГС проводили кардиореспираторное монитирование (КРМ) с использованием «Кардиотехника-04-3Р» (ИНКАРТ, Россия). С учетом наличия СОАГС были сформированы 2 клинические группы: I группа – пациенты без СОАГС ($n=11$); II группа – пациенты с СОАГС ($n=35$). Всем испытуемым была выполнена эффективная КВ. По истечении однолетнего периода наблюдения за пациентами оценивалась конечная точка в виде наличия рецидива ФП, с учетом чего были сформированы группы: группа А – пациенты без рецидива ФП ($n=17$) и группа Б – пациенты с рецидивом ФП ($n=29$). Полученные данные обработаны с использованием лицензионной версии программы STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Результаты. СОАГС был верифицирован у 76,1% пациентов выборки. Медиана показателей ИАГ и ИГ в группе II были 30(14;43) эпизодов/ч и 17(9;25)/ч, в группе I – 4(4;4) эпизодов/ч и 1(0;2)/ч соответственно ($p < 0,05$). Достоверно более низкими значениями сатурации крови кислородом характеризовались пациенты группы II в сравнении с пациентами группы I ($p < 0,05$). По результатам Эхо-КГ у пациентов группы II выявлены: более значимая гипертрофия левого желудочка (ТЗСЛЖд и ТМЖПд) в сравнении с группой I (12(12;13) и 13,1(12;14) против 11(10;12) и 11(10;13) соответственно; $p < 0,05$), а также правого желудочка (ТсПЖ) (4,9(4;5) против 4(3,7;4,3); $p < 0,05$), больший размер правого предсердия (ПП) (39(37;42) против 36(34;38); $p < 0,05$) и уровень систолического давления в легочной артерии (ДЛА) (28(26;33) против 24(22;28); $p < 0,05$). Значения фракции выброса (ФВ ЛЖ) и размеры ЛП у пациентов исследуемых групп I и II достоверно не различались (61(52;65) и 41(38;43) против 61(57;65) и 43(39;45) соответственно; $p > 0,05$). По окончании однолетнего периода наблюдения за пациентами у 29 (63%) из них развился рецидив ФП, а 17 (37%) пациентов удержали синусовый ритм. При оценке параметров КРМ у пациентов групп А и Б показатели ИАГ и ИГ были достоверно выше в группе Б по сравнению с группой А (30(14;43)

и 17(9;30) против 11(4;15) и 3(1;10) соответственно; $p < 0,05$). Достоверных межгрупповых различий по уровню сатурации кислорода крови получено не было. При анализе данных Эхо-КГ пациенты группы Б в сравнении с группой А характеризовались достоверно большей дилатацией ЛП (44(42;45) и 39(38;42) соответственно; $p < 0,05$), ПП (40(38;42) и 36(34;38) соответственно; $p < 0,05$), ПЖ (26(23;27) и 24(23;25) соответственно; $p < 0,05$), более высокими показателями систолического ДЛА (30(26;34) и 25(24;27) соответственно; $p < 0,05$) и уровнем преднагрузки, а также более низкими значениями ФВ ЛЖ (60(55;63) и 64(60;67) соответственно; $p < 0,05$). С целью выявления признаков, влияющих на развитие рецидива аритмии выполнен регрессионный анализ полученных данных, в ходе которого рассчитано уравнение регрессии: $Y = k + 0,0341 \cdot X_1 + 0,1916 \cdot X_2 - 0,1162 \cdot X_3$, где Y – вероятность наличия рецидива ФП после эффективной КВ, k – константный показатель ($k = -1,6582$), X_1 – ИАГ (эпизодов/час), X_2 – передне-задний размер ЛП (мм), X_3 – ФВ (%). Полученная модель оценена при помощи ROC-анализа: AUC составила 0,901. При расчетном значении $Y \geq 0,1075$ определяется высокий риск развития рецидива в течение первого года после эффективной КВ с $Se = 86,21\%$, $Sp = 82,35\%$ и $Acc = 84,78\%$. Выводы. Предсказательным потенциалом в отношении выявления пациентов высокого риска рецидива ФП в течение первого года после эффективной электрической КВ обладают ИАГ, размер ЛП, ФВ ЛЖ, и при расчетном значении коэффициента регрессионного соотношения более 0,1075 таким пациентам следует рекомендовать рассмотреть вариант «гибридной» терапии ФП с включением методов коррекции СОАГС.

Является ли центральное апноэ во сне патологией у взрослых кошек?

Лиманская А. В.

Синдром апноэ – широко распространенное явление, возникающее в периоды сна у людей и животных. В клинической практике особое внимание уделяется обструктивному апноэ во сне; в стороне остается явление центрального апноэ, которое, при этом, почти всегда обнаруживается в результате проведения полисомнографических исследований как у пациентов с различными расстройствами сна, так и у здоровых людей. Как правило, центральное апноэ рассматривается как сопутствующее, патологическое явление, с которым следует бороться. Несмотря на наличие остановок дыхания такого типа в норме у крыс и других животных, явление практически не изучается с точки зрения его возможного функционального значения для организма. Целью данной работы стало выяснение вопроса, является ли центральное апноэ во сне у взрослых кошек патологией, или же это комплексное явление, в которое вовлечена не только дыхательная, но и другие висцеральные системы организма. Методика: На здоровых кошках в условиях безболезненной фиксации головы проводили запись полисомнограммы, включающей ЭЭГ, регистрацию дыхания (регистрация воздушного потока и сокращений грудной клетки для разделения центрального и обструктивного апноэ), ЭКГ, регистрацию движений глаз, миоэлектрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки, температуры мозга и тела. Параллельно велась видеозапись животного. Файл регистрации записывали в программе LabChart; фрагменты, содержащие эпизоды остановки дыхания, анализировали в Spike2.

Результаты: в подавляющем большинстве эпизодов сна (в 53 из 70), регистрируемого в течение двух лет у двух здоровых кошек, обнаруживали центральное апноэ в количестве 293, предваряемое характерным увеличением частоты сердечного ритма. Остановка дыхания на 10-12 секунд часто сопровождается прекращением моторики желудка и движений глаз, снижением интенсивности кишечной перистальтики. Такой висцеральный комплекс центрального апноэ наблюдали в обеих фазах сна, а так же в переходные периоды между фазами, при засыпании и пробуждении. Явления центральной остановки дыхания во сне у кошек очень похожи по виду и продолжительности на таковые у человека.

Выводы: частота встречаемости центрального апноэ в комплексе с изменением сердечного ритма и активности желудочно-кишечного тракта позволяет предположить, что это нормальное и естественное для организма кошки явление. Кошки являются удобным модельным объектом для исследования функциональной роли комплекса центрального апноэ во сне.

Сдвиги глюкозотолерантности после подавления третьей стадии ночного сна зависят от индивидуального профиля секреции мелатонина

*Украинцева Ю.В.¹, Левкович К.М.¹, Салтыков К.А.¹, Белов Д.А.³,
Meira e Cruz M.², Нижник А.Н.*

В ряде работ было показано, что сон важен для регуляции чувствительности тканей к инсулину, и его нарушения приводят к расстройству углеводного обмена. Однако конкретные механизмы нарушения метаболизма глюкозы вследствие недостаточного или некачественного сна остаются мало изученными. Поскольку мелатонин участвует в контроле суточных колебаний чувствительности тканей к инсулину, можно предположить, что изменения его секреции могут являться одним из звеньев механизма снижения глюкозотолерантности при расстройствах сна. Однако связь между особенностями структуры ночного сна и выделением мелатонина до сих пор недостаточно изучена. Известно, что глубокий сон (3-я стадия) особенно важен для гомеостаза, поэтому мы поставили своей целью изучение влияния селективной супрессии 3-й стадии сна на толерантность к глюкозе у здоровых молодых людей, а также оценку изменений секреции мелатонина и их роли в сдвигах глюкозотолерантности вследствие нарушений сна. В экспериментах приняли участие 17 мужчин, средний возраст 22 года. Во время ночного сна регистрировалась полисомнограмма, по ней отслеживались фазы и стадии сна, в экспериментах с селективной супрессией при наступлении 3-й стадии сна через динамики подавался звук, громкость которого увеличивалась до тех пор, пока эта стадия сна не сменялась более поверхностным сном. Каждый испытуемый участвовал в двух экспериментах: в основном, с селективной супрессией 3-й стадии, и в контрольном, в котором сон не нарушался. Утром проводился пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ). В каждом эксперименте брались 7 проб слюны: вечером (20:00, 21:30 и 23:00); ночью (1:30 и 4:00) и утром (сразу после пробуждения в 7:00 и в 7:40). В пробах определялось содержание мелатонина методом тандемной хромато-масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Супрессия привела к снижению общей длительности 3-й стадии на 55%, не оказав значимого влияния на общее время ночного сна и его эффективность. Анализ результатов ГТТ показал у большинства испытуемых (у 14 человек) снижение глюкозотолерантности после подавления 3-й стадии сна: концентрация глюкозы, измеренная через 1 ч после углеводной нагрузки, была достоверно повышена в эксперименте с супрессией ($p=0,001$). Однако у 3-х испытуемых были выявлены противоположные сдвиги глюкозотолерантности: в эксперименте с супрессией и через 1 и через 2 ч после сахарной нагрузки их уровень глюкозы оставался таким же низким как при пробуждении. Хотя в контрольном эксперименте он повышался в ответ на углеводную нагрузку, также, как и у других испытуемых. В экспериментах с супрессией 3-й стадии у всех 17 добровольцев было выявлено повышение концентрации мелатонина ($p=0,002$), однако профили секреции мелатонина оказались различными у добровольцев с разными сдвигами глюкозотолерантности. У 14 человек, характеризовавшихся снижением глюкозотолерантности после подавления глубокого сна, максимальная концентрация мелатонина отмечалась во второй

половине ночи; в эксперименте с супрессией достоверно повышенные значения были выявлены в момент пробуждения.

У 3-х человек, отвечавших повышением глюкозотолерантности на нарушение сна, максимальный подъем мелатонина приходился на первую половину ночи, и в эксперименте с супрессией повышенные значения были выявлены в 1:30. Таким образом, селективная супрессия 3-й стадии сна вызывает повышение уровня мелатонина, что в свою очередь сказывается на глюкозотолерантности. Поскольку мелатонин ингибирует синтез инсулина [Stumpf et al., 2008], у лиц с поздним подъемом мелатонина, у которых он сохраняет свой повышенный уровень и в момент пробуждения, наблюдается снижение глюкозотолерантности. У лиц с ранним пиком мелатонина ко времени пробуждения его уровень успевает снизиться и поэтому не оказывает негативного эффекта на глюкозотолерантность. Более того, повышенная концентрация мелатонина в первой половине ночи, возможно, усиливает отсроченные эффекты этого гормона, направленные на повышение чувствительности тканей к инсулину, например, такие как усиление экспрессии транспортера глюкозы GLUT4 [Ghosh et al., 2007] и часовых генов, ответственных за временную организацию углеводного обмена [Johnston et al., 2006]. Исследование проводилось при поддержке фонда РФФИ, проект № 18-013-01187 А.

Исследование электрофизиологических и поведенческих показателей при пробуждении, с помощью непрерывно-дискретного психомоторного теста

Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Яковенко И.А., Дорохов В.Б.

Для изучения электрофизиологических (ЭЭГ) и поведенческих показателей при самопроизвольном пробуждении использовали психомоторный непрерывно-дискретный тест (Дорохов, 2003), который позволяет наблюдать в течение одного эксперимента несколько эпизодов засыпания и пробуждения. Целью исследования было изучение изменений спектральных характеристик ЭЭГ в период, предшествующий моменту пробуждения, регистрируемому по спонтанному восстановлению выполнения психомоторного теста. Обследовано 23 человека (студенты, возраст 19 - 22 года, 16 женщин). В течение 50 минут выполнения теста, обследуемые выполняли два последовательно чередующихся задания: счет “про себя” от 1 до 10, сопровождаемый синхронными нажатиями на кнопку, и только счет “про себя” без нажатия. Регистрировали ЭЭГ, 19 каналов, система 10-20% (частота опроса – 250 Гц, полоса пропускания частот – 0.5-70 Гц), ЭОГ. Использовали кнопку, чувствительную к силе нажатий, которую сжимали большим и указательным пальцами, Нажатия кнопки регистрировалась с помощью механограммы и регистрации миограммы короткой мышцы, отводящей большой палец кисти правой руки. Согласно инструкции обследуемые при спонтанном пробуждении должны были начинать выполнение теста с нажатий, сопровождаемых счетом. Важно отметить, что моменту пробуждения по поведенческому показателю (нажатия на кнопку), предшествовали ЭЭГ паттерны активации, которые характеризовались возникновением альфа ритма, увеличивающегося по амплитуде. Период этой альфа-активации, предшествующий возникновению нажатий, существенно варьировал (от 1 до 8 с) и в среднем составлял 3-4 с. Момент возникновения альфа-активации определялся визуально и служил маркером для выделения предшествующего 20-секундного отрезка, на котором проводился анализ изменений амплитудно-частотных характеристик ЭЭГ. Для анализа ЭЭГ использовали непрерывное вейвлет-преобразование, которое вычисляли на основе “материнского” комплексного Morlet-вейвлета (пакет MATLAB 7.0.1). При вычислении коэффициентов вейвлет-преобразования полностью воспроизводили алгоритм и параметры, использованные в работе (Tallon-Baudrye et. al., 1998). Вычисляли отношение средней величины модуля коэффициента вейвлет-преобразования (КВП) на односекундных отрезках по отношению к ее значению на 1 секунде 20 секундного отрезка записи ЭЭГ. Для оценки статистической значимости величины изменений мощности корковых потенциалов использовался парный критерию Стьюдента (SPSS 13.0). Было показано, что относительно начальной 1 секунды анализируемого отрезка, на 11-13 и на 16-18 секундах этого отрезка наблюдалось достоверное увеличение ($P < 0.05$) амплитуды дельта-колебаний. Если же рассматривать этот результат относительно момента возникновения альфа активации, это означает, что увеличение мощности дельты-ритма ЭЭГ предшествует пробуждению. Этот парадоксальный результат, можно объяснить, учитывая результаты, полученные нами ранее с использованием этого теста

(Дорохов В.Б., 2003). Было показано, что альфа-активации, наблюдаемой при пробуждении, довольно часто предшествует появление К-комплексов, разной степени выраженности. По-видимому, полученный результат увеличения мощности дельта ритма, соответствует визуально наблюдаемому появлению специфического сонного паттерна - К-комплекса перед спонтанным пробуждением. Тест, использованный в данной работе, рассматривается нами как модель для исследований нейрофизиологических коррелятов сознания (Dorokhov, 2018). В течение одного короткого эксперимента можно исследовать несколько последовательных эпизодов: исчезновение сознания при засыпании и его восстановлением при пробуждении. Литература: Дорохов В.Б. Альфа-веретена и К-комплекс - фазические активационные паттерны при спонтанном восстановлении нарушений психомоторной деятельности на разных стадиях дремоты. 2003. Журн. Высш. Нервн. Деят. Т.53, №.4, с.502-511. Dorokhov V.B., Malakhov D. G., Orlov V. A., Ushakov V.L. Experimental Model of Study of Consciousness at the Awakening: FMRI, EEG and Behavioral Methods. A. V. Samsonovich (Ed.): BICA 2018, AISC 848, pp. 82–87 Tallon-Baudry C. The roles of gamma-band oscillatory synchrony in human visual cognition. Front. Biosci. 2009.14: 321-332.

Влияние продолжительности ночного сна на уровень дневной сонливости у студентов медиков с высокой тревожностью

Н.Е. Петренко¹, Е.А. Черемушкин¹, Н.Н. Алипов², Г.В. Ковров³, А. В. Яковлева², М.С. Генджалиева², С.А.Гордеев²

У студентов 2-го курса РНИМУ была выявлена высокая распространенность вегетативной дисфункции, личностной тревожности и депрессии (Алипов с соавт., 2017), а также ассоциированные с ними, статистически связанные признаки нарушения сна (Петренко с соавт., 2018). Целью настоящей работы было выявить закономерности изменения уровня дневной сонливости в зависимости от продолжительности ночного сна, и уточнить, какую роль в оценке дневной сонливости играет тревожность студентов. В результате массового анкетирования студентов 2-го курса лечебного и педиатрического факультетов РНИМУ по результатам теста Спилбергера были выделены группы с низким ($M=34.2\pm 1.2$, 6 юношей и 7 девушек, группа 1) для данной популяции и высоким ($M=65.0\pm 1.7$ балла, 7 и 6, группа 2) уровнем тревожности. Отметим, что выделить достаточное число студентов с нормативным низким уровнем тревожности (до 30 баллов включительно) нам не удалось, поэтому среднее значение этого показателя в группе 1 несколько выше нормы. У исследуемых определялся уровень сонливости на основании Эпвортской шкалы сонливости (Epworth Sleepiness Scale – ESS, признаки дневной сонливости – от 10 баллов включительно), Каролинской шкалы сонливости (Karolinska Sleepiness Scale – KSS, от 7 баллов) и Питтсбургского опросника оценки качества сна (PSQI, от 5). Испытуемые также оценивали свое состояние по опроснику САН. Перед этим большинство студентов в течение недели заполняли «Дневник сна», в единичных случаях - накануне тестирования. Оно проводилось дважды: после обычной продолжительности сна ($M=6.5\pm 0.2$ и $M=7.6\pm 0.5$ часа, группы 1 и 2 соответственно) и при частичной депривации ($M=3.5\pm 0.2$ и $M=3.5\pm 0.3$) накануне, серии для каждого человека следовали в случайном порядке. Статистическая оценка результатов тестирования проводилась по t-критерию Стьюдента (SPSS 13.0). Студенты 1 группы по сравнению со 2-ой, имели меньшие значения по ESS и PSQI как после обычной продолжительности сна (ESS: $M=7.5\pm 0.8$ и $M=11.5\pm 0.7$, здесь и далее - группы 1 и 2 соответственно; PSQI: $M=5.4\pm 0.7$ и $M=13.7\pm 0.8$), так и в условиях частичной депривации (ESS: $M=8.0\pm 0.8$ и $M=11.8\pm 0.6$; PSQI: $M=5.8\pm 0.8$ и $M=14.8\pm 1.3$). По KSS различия между группами выявлено только при депривации ($M=4.6\pm 0.4$ и $M=6.1\pm 0.4$). Также при депривации по результатам теста САН у студентов с менее высоким уровнем тревожности, по сравнению с более тревожными отмечается лучшее самочувствие ($M=50.5\pm 2.4$ и $M=40.4\pm 3.3$), активность ($M=49.4\pm 2.3$ и $M=40.5\pm 2.3$) и настроение ($M=46.7\pm 3.3$ и $M=55.5\pm 2.6$). Все результаты носят значимый характер ($P<0.01$). Значимых различий в уровне сонливости между состоянием после обычной продолжительности сна и частичной депривацией для группы 1 не выявлено ни по одному из тестов; для группы 2 различия здесь выявлены только для KSS: при депривации уровень дневной сонливости увеличивается ($M=4.6\pm 0.5$ и $M=6.1\pm 0.4$). Из факта увеличения сонливости можно предположить, что студенты с высокой тревожностью более чувствительны к депривации.

По результатам теста САН различий у обеих групп студентов между исследуемыми состояниями также не выявлено. Таким образом, у более тревожных студентов и в состоянии после обычного для них времени сна накануне, и при частичной депривации наблюдаются признаки выраженной дневной сонливости, низкое качество ночного сна независимо от его продолжительности, а также несколько худшее функциональное состояние в сравнении с менее тревожными студентами. Учитывая явную актуальность проблемы здоровья студентов-медиков, необходим дальнейший поиск причинных факторов нарушений у них сна и возможных методов коррекции таких нарушений. Алипов Н.Н., Гордеев С.А., Присуха Н.С., Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Ковров, Г.В., Посохов С.И., Алипова В.Н., Сергеева О.В., Тверская М.С. Психовегетативный профиль у студентов-медиков младших курсов: результаты трехлетнего исследования. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017, №12, С. 25-30. Петренко Н.Е., Черемушкин Е.А., Алипов Н.Н., Сергеева О.В., Гордеев С.А., Ковров Г.В., Яковлева А.В., Яковенко И.А. Нисходящий тормозный контроль у студентов с разным качеством сна в эксперименте со стимулами Go/NoGo при опознании лицевой экспрессии. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2018, №7, С. 64-72.

¹ Институт Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва).

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России (Москва).

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Москва)

Динамика индекса апноэ в отдаленном периоде увулопалатопластики при тяжелой форме СОАС

Крюков А.И., Тардов М.В., Артемьев М.Е., Бурчаков Д.И., Филин А.А.

Введение: Разработка схем лечения СОАС прошла долгий путь по мере развития представлений об анатомических и физиологических основах проблемы, а также в соответствии с уровнем медицинской техники. В настоящее время доминируют консервативные методы лечения, особенно при тяжелых формах СОАС. Однако в исключительных случаях – при невозможности проведения СРАР – даже при тяжелом СОАС выполняются хирургические вмешательства, иногда речь идет об увулопалатопластике (УПП). В РФ на сегодняшний день национальные рекомендации по лечению СОАС отсутствуют; операции УПП периодически выполняются, в том числе и лазерными техниками, однако данные об отдаленных результатах этих операций не публикуются.

Цель: Оценить отдаленные результаты УПП у пациентов с тяжелой формой СОАС. **Материалы и методы:** проанализированы данные кардиореспираторного мониторинга ночного сна (КРМНС) и анкетирования по шкалам Эпворт и качества сна 22 пациентов обоего пола, перенесших УПП за 3-5 лет до обращения в НИКИО им. Л.И.Свержевского, а также НМИЦ эндокринологии МЗ РФ за период 2010-2017 гг с жалобами на храп, остановки дыхания во сне и высокую дневную сонливость. Проанализированы аналогичные данные 19 пациентов, которые по различным причинам после обследования не смогли проводить СРАР-терапию и позже были прооперированы в различных клиниках Москвы. Повторно пациенты обследованы в связи с сохранением исходных жалоб; всем проведено КРМНС и анкетирование спустя 6-12 мес после операции. **Результаты:** в группе из 22 человек индекс массы тела составил $33,2 \pm 3,1$; индекс апноэ сна (ИАС) – $58,2 \pm 21,0$, индекс дневной сонливости (Эпворт) – $18,4 \pm 6,1$ баллов, а качества сна – $13,3 \pm 5,6$ баллов. В группе из 19 человек, обследованных дважды, максимальное снижение ИАС составило 41%, что не достигает принятого критерия эффективности, а в 8 случаях у лиц с ожирением отмечалось возрастание ИАС вплоть до 255%; у всех пациентов не отмечено улучшения показателей дневной сонливости и качества ночного сна. В дальнейшем 28 из 41 человек удалось помочь с подбором режима СРАР-терапии или индивидуальных внутриротовых фиксирующих устройств, обеспечивающих выдвижение нижней челюсти. В итоге самочувствие пациентов улучшилось, дневная сонливость регрессировала до приемлемого уровня (ниже 5 баллов по шкале Эпворт), а качество сна повысилось до нормативных показателей (20-23 балла по шкале качества сна).

Вывод: операция УПП целесообразна у пациентов с морбидным ожирением и тяжелой формой СОАС. При принятии решения об УПП у больных с храпом и остановками дыхания во сне необходимо принимать во внимание не только степень тяжести СОАС, но и варианты расположения мягкого неба, небного язычка, высоту стояния спинки языка и дорсализации его корня, а также особенности дентальной окклюзии. Учет перечисленных обстоятельств позволяет выбрать консервативные способы лечения,

достаточно эффективные, чтобы существенно уменьшить количество эпизодов обструктивного апноэ во сне, повышая за счет этого качество сна и снижая дневную сонливость.

Полиморфизмы генов биологических часов и дофаминергической системы ассоциированы с аварийностью у водителей.

Пучкова А.Н., Таранов А.О., Дорохов В.Б.

Биологические часы управляют ритмом сна и бодрствования, когнитивных функций, биохимических и физиологических процессов. Циркадианный (околосуточный) ритм не позволяет с равной эффективностью работать в разное время суток даже при достаточном количестве сна. Сонливость за рулем – один из важнейших факторов риска создания аварийно-опасной ситуации. На многих маршрутах водители вынуждены работать в смены, попадающие на обусловленную циркадными ритмами повышенную сонливость. К группе повышенного риска относятся все сменные работники, например, водители общественного транспорта. Основа механизма работы биологических часов – молекулярный транскрипционно-трансляционный цикл. Гены, обеспечивающие работу и регуляцию этого цикла, являются объектом внимания хронобиологов и сомнологов. Уже показана, что их варианты генов биологических часов влияют на хронотип человека, его психические функции и динамику работоспособности в течение суток. Управление транспортным средством требует поддержания высокого уровня бдительности, а также постоянного мониторинга дорожной ситуации, эффективного эмоционального контроля и способности адекватно реагировать на возникающие изменения в дорожной обстановке. Важную роль в обеспечении контролирующих функций играет дофаминергическая система. Целью данного исследования был анализ ассоциаций статистики аварийности и ряда однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, связанных с работой дофаминергической системы, регуляцией сна и биологических часов. Исследовалась выборка 303 водителей подмосковных междугородных автобусов, работающих по скользящему графику. Они работали по скользящему графику в 6 смен по 8-10 часов 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. Для исследуемой группы был проведен анализ связи результатов генотипирования по ОНП генов RORA (rs1159814), CLOCK (rs12649507), PER3 (rs2640909), NPSR1 (rs324981), NPAS2 (rs4851377), DRD3 (rs6280), SLC6A3 (rs6347), DBH (rs1611125) и данных о ДТП в рабочее время по официальной статистике. Для исследования ОНП использовался метод ПЦР (полимеразной цепной реакции). Из исследованной выборки 196 человек ни разу не попадали в ДТП, а максимальное количество аварий для одного водителя составило 3 (8 человек). 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 наблюдались умеренное отклонение. Был проведен анализ связи истории совершенных ДТП и генетических полиморфизмов. В ходе корреляционного анализа общего количества ДТП и количества минорных аллелей (0, 1, 2) и введения поправки на множественные сравнения значимые корреляции было установлено для 3 ОНП: для количества 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 $OR=2,42$ ($df=1$, критерий хи квадрат 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 хи квадрат 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 обнаружены ассоциации между параметром безопасности вождения – аварийностью и рядом однонуклеотидных полиморфизмов. Мы предполагаем, что обнаруженная связь аварийности с генетическими полиморфизмами обусловлена разными предпочтениями в данном режиме и устойчивостью к его нарушению. Поэтому особый интерес для дальнейших исследований представляют ОНП генов CLOCK, SLC6A3 и NPSR.

Расстройства сна у больных юношеской миоклонической эпилепсией: влияние на качество жизни

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.

Эпилепсия и расстройства сна тесно связаны между собой. Примерно у 20% больных эпилепсией приступы развиваются только ночью, примерно у 40% – только в течение дня и примерно у 35% – в течение дня и ночи. Таким образом, более чем у половины пациентов имеются ночные эпилептические приступы, развивающиеся во время сна или в ранние утренние часы, непосредственно после пробуждения. Предполагается, что некоторые формы эпилепсий ассоциированы с различными нарушениями сна, такими как: нарушение качества и архитектуры ночного сна, дневная сонливость и депривация сна. Хронобиология и хронофармакология эпилепсии - это активно развивающееся научное направление в нейробиологии эпилепсии и сомнологии. Как сами приступы, так и прием противоэпилептических препаратов (ПЭП), могут приводить к различным нарушениям сна. В свою очередь, сами по себе нарушения сна могут повышать риск развития приступа, а также приводить к когнитивным расстройствам и вызывать дневную сонливость, что приводит к снижению комплаентности пациента к фармакотерапии эпилепсии. Депрессия, тревога и суицидальные мысли, часто сопровождающие течение эпилепсии, рассматриваются как дополнительная причина вторичной хронической инсомнии и, следовательно, также вносят свой вклад в эту патологическую систему. Нарушения сна и бодрствования, а также коморбидные состояния, связанные с этой патологией, являются частой причиной изменения и утяжеления течения ЮМЭ, включая явление псевдорезистентности. Ведущие триггеры генерализованных тонико-клонических припадков при ЮМЭ: нарушение циркадного ритма сна (83% пациентов), депривация сна (77-80% пациентов), усталость и утомляемость (66% пациентов). Врожденные аномалии развития коры лобной доли (микродисгенезии, микрогирии и др.) диагностируются при проведении высокопольной МРТ у больных с ЮМЭ. Так, дисфункция лобных долей, особенно префронтальной коры, приводит к дефициту исполнительных функций, включая формирование концепции, абстрактное мышление, планирование, а также саморегуляцию поведения, контроль импульсивности и эмоций. Эта особенность может объяснить отказ несовершеннолетних пациентов с миоклонической эпилепсией следовать рекомендациям по лечению и регулировать их привычки сна. В качестве диагностических методов для оценки качества сна и его архитектуры у пациентов с ЮМЭ используют ночной видео-ЭЭГ-мониторинг (ЭЭГ) и полисомнографию (ПСГ). Интериктальные вспышки на ЭЭГ описывают у 76-88% пациентов с ЮМЭ, причем, они регистрируются в основном во время non-REM сна по сравнению с REM сном. Эпилептиформные разряды в non-REM сне формируют сдвиги в фазах сна. Некоторыми авторами отмечено снижение продолжительности REM сна у пациентов с ЮМЭ, вплоть до полного его отсутствия во время циклов сна. Консультирование пациентов с разъяснением важности гигиены сна и ограничений приема алкоголя является важной частью стратегии лечения ЮМЭ. Образ жизни и соблюдение так называемого «комендантского» часа крайне важны. Так, был введен термин «синдром Золушки» для таких пациентов. Таким образом, врачи и члены семьи пациентов должны сотрудничать, чтобы помочь пациенту контролировать приступы.

Хронофизиологические аспекты пищевого поведения при ночных перекусах у студентов

Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Баницикова Т.Н

Хронофизиологические закономерности организации физиологических функций обусловлены внешними датчиками биологического времени, такими как чередование светового периода и приемы пищи. Употребление пищи является важнейшим «времязадателем» (Zeitgeber) способным изменять физиологические функции организма в зависимости от времени приема пищи и состава пищевых продуктов. У большинства студентов сложившаяся система питания характеризуется наличием дефицита нутриентов и нарушением режима приема пищи с тенденцией к снижению потребления таких продуктов питания как мясные и молочные продукты, рыба, яйца. Известна взаимосвязь между хронотипологическими особенностями и приемом пищи, так люди с вечерним хронотипом предпочитают менее здоровый образ жизни с негативными пищевыми привычками в сравнении с лицами с утренним хронотипом. Возможно, что употребление пищи в ночные часы и ее действие как «времязадателя» нарушает периодическую организацию физиологических функций, формируя основу для донозологических нарушений независимо от хронотипологических особенностей человека. Целью исследования было оценить у студентов с наличием фактов ночного употребления пищи в недельном рационе уровень потребляемых нутриентов, особенности высшей нервной деятельности, специфику хронобиологических изменений по циклу сон-бодрствование, суточной динамики уровня кортизола и общей антиоксидантной активности в ротовой жидкости (РЖ) по сравнению со студентами, не употребляющими пищу в ночные часы. У 72 студентов в возрасте от 17 до 22 лет (59 девушек и 13 юношей) с использованием пищевых дневников в течение недели оценивали режим питания, уровень потребляемых нутриентов и их соответствие индивидуально рассчитываемым нормам. Выделены две группы: 1-я группа учащихся употреблявшие пищу в период с 6 ч до 22 ч (n=34) и 2-я группа с наличием эпизодов ночного употребления пищи (с 22 ч до 6 ч) (n=38). Определяли показатели высшей нервной деятельности (опросник Айзенка; тесты тревожности Спилберга и Тейлора; тест «Стресс»; 3-х факторный тест питания), хронобиологические показатели (качество сна, гигиена сна, дневная сонливость, хронотип). В ротовой жидкости утром и вечером определяли уровень кортизола и общую антиоксидантную активность. В обеих группах у большинства студентов (97%) было снижено потребление следующих витаминов и минеральных веществ: биотин, витамин D, йод, кобальт, марганец, сера, фтор, холин и цинк. Для 93% респондентов характерно сниженное потребление углеводов. Сравнительный анализ (1-я и 2-я группы) показал, что среди студентов 2-й группы доля лиц с недостатком кальция, ниацина и белка в рационе была выше по сравнению с 1-й группой, в данной группе отмечалось достоверно более низкое потребление витаминов А, В6 и С. При сравнении групп у студентов 2-й группы отмечались изменения следующих показателей: смещение акрофазы приёма пищи; снижение доли лиц утреннего хронотипа; повышение тревожности по Тейлору, снижение качества сна, рост дневной сонливости, повышение уровня кортизола вечером и снижение антиоксидантной активности ротовой жидкости утром и вечером.

Таким образом, у части студентов, как представителей молодежной социальной среды на основе анализа дневников питания обнаружено, что у лиц с наличием эпизодов ночного употребления пищи наблюдаются выраженные изменения потребления нутриентов, смещение всех приемов пищи на более позднее время суток, сопровождающееся ростом тревожности и нарушений сна. В связи с этим необходим мониторинг питания студентов как специфической группы с наличием ночного бодрствования, что требует учета при планировании общественного питания в образовательных учреждениях, так при разработке продуктов функционального назначения для студентов. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-013-00568 «Хронопсихофизиологические закономерности пищевого поведения».

Инновационный метод лечения палатопареза как причины синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых

Шнайдер Н.А., Второв А.В., Поляков А.Ю., Кривопапов А.А., Дюжаков С.К.

Парез мягкого нёба (палатопарез) является актуальной междисциплинарной проблемой неврологии и оториноларингологии и заключается в слабости и гипотрофии мышц языка, гортани и мягкого нёба. При палатопарезе у пациента возникают проблемы с глотанием, речью, дыханием. Этиология палатопареза многофакторная: травмы (в том числе и медицинские послеоперационные), опухоли, сдавливающие нервы, гематомы, аневризмы, патология щитовидной железы и результат их лечения, аномалия Арнольда-Киари, острое и хроническое нарушение кровообращения в вертебробазилярном бассейне, невриты (например, дифтерийный) и др. Диагностика палатопареза и ассоциированного с этой патологией синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна в ряде случаев может запаздывать на несколько лет, а консервативное медикаментозное и немедикаментозное лечение, включая использование СИПАП-терапии, более чем в 50% случаев недостаточно или не эффективно. В последние годы в неврологической практике активно внедряются методики нейростимуляции периферических нервов с использованием имплантирующихся устройств, включая применение электрических импульсов для подъязычного нерва. Стратегия стимуляции подъязычного нерва заключается в том, что после того, как пациент начал сеанс сна, наступает фаза задержки запуска устройства, когда не происходит стимуляции, но которая позволяет пациенту заснуть без возможности ощущения стимуляции паретичных мышц языка. После этого этапа, амплитуда стимуляционного тока увеличивается до терапевтических уровней и стимуляция переходит от одной группы мышц на другие группы мышц, в каждой группе стимуляционный ток наращивается. Когда язык и стенка глотки последовательно двигаются таким образом, чтобы освободить дыхательные пути, риска апноэ минимизируется, потому что поддерживается мышечный тонус и положение языка.

Роль полиморфизмов генов, кодирующих 1 этап синтеза мелатонина, в развитии психоневрологических расстройств

*Шнайдер Н.А., Москалева П.В., Дмитренко Д.В., Шилкина О.С.,
Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф*

Вопрос участия нарушений обмена мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) в развитии психоневрологических расстройств активно обсуждается в последнее время. Мелатонинергическая и серотонинергическая система играют важную роль в патогенетических звеньях развития данных расстройств, при этом особое значение имеет генетическая предрасположенность к нарушениям на различных этапах обмена выше указанных нейротрансмиттеров (от синтеза до выведения). Мелатонин – это гормон, наиболее известный как регулятор ритмов сна и бодрствования и главный субстрат, синтезируемый эпифизом в темное время суток. Однако история открытия мелатонина связана с некоторыми другими его свойствами. Интерес к изучению обмена мелатонина, в целом, и его синтеза, в частности, растет в последние годы. В научной литературе появляется всё больше исследований, связывающих генетически обусловленные изменения и особенности обмена и синтеза мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) с различными заболеваниями, особенно с патологиями центральной нервной системы (ЦНС). Синтез мелатонина происходит, в основном, в ЦНС (в пинеалоцитах эпифиза серотонинергических ядрах шва) и фоторецепторах сетчатки глаз. На 1 этапе синтеза мелатонина происходит гидроксилирование его предшественника – триптофана – под действием фермента триптофангидроксилазы. У человека идентифицировано 2 типа триптофангидроксилазы, катализирующей этот процесс. Ферменты кодируются, соответственно, генами TRH1 и TRH2. В течение последних лет результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований демонстрируют связь носительства ряда ОНП генов TRH1 и TRH2 с риском развития шизофрении, биполярно-аффективных расстройств, тревожно-депрессивных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсии. Однако результаты ряда проведенных работ противоречивы, что можно объяснить различным дизайном исследований, небольшим объемом выборок большинства из них, а также различными социо-географическими характеристиками (раса, этнос, национальность). Учет генетически детерминированных нарушений первого этапа синтеза мелатонина в реальной клинической практике может помочь найти новые подходы к патогенетическому и болезнь-модифицирующему лечению, что соответствует современным позициям персонализированной медицины.

Исследования сна дают ответ на вековую загадку конвергенции соматических и висцеральных афферентов в спинном мозге

И. Н. Пигарев, М. Л. Пигарева, В. Д. Лаврова, Е. Алмиралл

Еще в XIX веке в ходе анатомических исследований спинного мозга было обнаружено загадочное явление – на одних и тех же нейронах конвергировали восходящие афферентные окончания соматических и висцеральных нервов. Явление перекрытия этих двух информационных потоков было использовано выдающимися врачами того времени Захарьиным (в России) и Гедом (в Великобритании) для диагностики заболеваний внутренних органов. Были описаны участки кожи, болезненные ощущения в которых проявлялись при патологических процессах, развивающихся в соответствующих внутренних органах. Сейчас все знают, что боль в левом плече часто связана с проблемами сердца. Совместное проявление соматических и висцеральных сигналов было подтверждено и детально исследовано на всем протяжении передачи соматосенсорной информации вплоть до корковых полей. Однако при этом оставался нерешенным важнейший вопрос, каким образом центральные отделы нервной системы могут различать характер поступающих афферентных сигналов. Ведь они передавались по одним и тем же волокнам стандартными нервными импульсами. В последние десятилетия мы вели исследования в русле развития висцеральной теории сна. В основе этой теории лежали результаты экспериментов, показавших, что нейроны корковых полей, вовлеченные в бодрствование в анализ экстероцептивных и проприоцептивных потоков информации, переключаются во сне на анализ сигналов от интерорецепторов внутренних органов. В рамках этого подхода становилось понятно, что соматические и висцеральные сигналы в норме никогда не передаются одновременно по волокнам спинного мозга. В бодрствовании эти каналы связи используются для передачи соматосенсорной информации, а во сне – висцеральной. Эта неожиданная, но простая гипотеза допускала проверку в прямых экспериментах, которые и были проведены. Опыты были проведены на восьми кроликах. Животным под общим наркозом в кости черепа имплантировали электроды для регистрации ЭЭГ и ЭОГ. В шейные мышцы имплантировали электроды для записи миограммы. В теле двух поясничных позвонков просверливали маленькие отверстия до твердой мозговой оболочки, по поверхности которой, под костью позвонка, по направлению к голове, вводили тонкие многожильные проволочки из нержавеющей стали в тефлоновой изоляции с оголенными на длину 1 мм концами. Оголенные концы проводков устанавливали в грудном или поясничном отделах. Регистрацию электрической активности проводили между каждым проводком и референтным электродом, закрепленным на теле остистого отростка одного из поясничных позвонков. Эти электроды регистрировали как медленную активность спинного мозга, так и импульсную активность волокон дорзальных колонн спинного мозга, передающих сигналы в головной мозг. Кроме того проводили регистрацию дыхания и ЭКГ животного. В нескольких опытах с помощью игл внутрибрюшинно вводили крючковые миографические электроды для проведения электрической стимуляции зоны кишечника. Круглосуточную запись начинали через неделю после всех

операций. Анализ сделанных записей выявил следующую картину. Как и ожидалось, в бодрствовании импульсная активность волокон спинного мозга была связана с активными движениями животного. При прекращении движений импульсный поток по волокнам спинного мозга также прекращался. Однако, по мере развития сна, при полной неподвижности животных, импульсный поток по тем же самым волокнам спинного мозга возобновлялся снова и в отдельные периоды по интенсивности был сравним с его уровнем в бодрствовании. В периоды сна в импульсном потоке отдельных волокон выявлялась активность, связанная с ритмом сердца, дыхания или моментами электрического раздражения кишечника. Висцеральные составляющие импульсной активности исчезали после пробуждения. Для ряда экспериментов было проведено сравнение формы огибающей корковой ЭЭГ и импульсной активности, регистрируемой от поверхности спинного мозга (метод квадратичного сглаживания). Было обнаружено, что периодически эти кривые приобретали практически одинаковый вид на участках длительностью до получаса. Это явилось веским аргументом в пользу справедливости заключения висцеральной теории сна, согласно которому медленные волны сна являются результатом интерференции ритмической активности, поступающей в кору мозга от внутренних органов с ритмическим характером активности. На первых этапах развития висцеральной теории сна мы считали, что структуры, открывающие и закрывающие проведение висцеральной информации в кору мозга, находятся в пределах головного мозга.

Клиническая характеристика нарушений сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезнью лёгких: оригинальное исследование

Алексеева О.В.¹, Шнайдер Н.А.^{1, 2}, Демко И.В.¹, Лихачёва Л.В.³, Сей - Тун И. В.³, Хлуд Т.Е.³, Усольцева А. А.¹, Алексеева А.Н.⁴

Актуальность: Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) и хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляют собой два достаточно распространенных в клинической практике заболевания, как самостоятельных, так и сочетанных [1,2]. Некоторые авторы выделяют ассоциацию СОАГС и ХОБЛ в отдельный фенотип или синдром перекрест [3,4]. Для ранней диагностики фенотипа СОАГС и ХОБЛ важным является междисциплинарный подход и тесное взаимодействие между сомнологом и пульмонологом. Любой специалист, участвующий в процессе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ должен оценивать качество и гигиену сна пациентов, своевременно проводить современные методы диагностики нарушения сна и дыхания во сне. Признание важности коррекции нарушений сна и синдрома апноэ сна поможет врачам в лечении пациентов ХОБЛ и позволит улучшить качество жизни этой категории [4]. Но к сожалению, провести диагностику нарушения дыхания во сне не удастся по ряду причин: отсутствие необходимого оборудования, данных методов диагностики нет в медико-экономических стандартах. Тем не менее каждый врач может оценить качество и эффективность сна с помощью анкетирования и разработанных шкал оценки дневной сонливости. Цель. Оценить клинические проявления нарушений сна у пациентов как при сочетанной, так и изолированной СОАГС и ХОБЛ с использованием анкеты, отражающей качество сна и определение уровня дневной сонливости. Материалы и методы: Проанализировано 134 амбулаторные карты пациентов с СОАГС и ХОБЛ. Проводилось анкетирование с целью выявления клинических симптомов нарушений сна и уровня дневной сонливости по шкале Эпворта. Всем пациентам оценивалась функция внешнего дыхания с помощью метода спирометрии. Для исключения обструкции верхних дыхательных путей во время сна у пациентов выполнялся респираторный мониторинг.

Результаты. При изучаемом промежуточном фенотипе (СОАГС + ХОБЛ) выше выраженность клинических последствий в дневное время суток, особенно дневной сонливости, по сравнению с изолированными СОАГС и ХОБЛ. Дневная сонливость, утренняя разбитость, головные боли в утренние часы регистрировались статистически значимо чаще при СОАГС, как изолированной, так и в сочетании с ХОБЛ, по сравнению с изолированной ХОБЛ ($p < 0,05$). Снижение памяти, настроения, концентрации внимания, утомляемость регистрировались одинаково часто во всех группах сравнения, $p > 0,05$. При изолированном СОАГС в 58 (87,9 ± 4,0 %) случаях пациенты замечали остановки дыхания во сне, в отличие от пациентов при ассоциированном состоянии (СОАГС + ХОБЛ), когда остановки дыхания во сне пациенты игнорировали или не замечали в половине случаев ($p < 0,001$). Одинаково часто во всех группах наблюдения пациенты отмечали затруднение дыхания в положении лёжа на спине, частые ночные пробуждения, в том числе от ощущения нехватки воздуха или позывов на мочеиспускание. Пациенты при изолированным СОАГС статистически значимо чаще жаловались на беспокойный сон (51; 77,3 ± 5,2 %) по сравнению

сравнению с пациентами с изолированной ХОБЛ (14; $46,7 \pm 9,1$ %), $p = 0,003$. В то же время, неосвежающий ночной сон отмечали одинаково часто пациенты как в контрольной группе (изолированный СОАГС) - 52 ($78,8 \pm 5,0$ %) случая, так в сопоставимой группе (СОАГС + ХОБЛ) - 27 ($71,1 \pm 7,4$ %), $p = 0,375$. Выводы: При изучаемом промежуточном фенотипе (СОАГС + ХОБЛ) выше выраженность клинических последствий в дневное время суток, особенно дневной сонливости, по сравнению с изолированными СОАГС и ХОБЛ. В то же время, пациенты с ХОБЛ не удовлетворены качеством ночного сна, независимо от наличия СОАГС. Такие клинические проявления, как беспокойный сон, частые пробуждения во время сна, ощущения нехватки воздуха встречаются одинаково часто как при изолированных ХОБЛ и СОАГС, так и при промежуточном фенотипе (СОАГС + ХОБЛ) Применение анкетирования качества сна и оценка сонливости по шкале Эворта в терапевтической практике являются неоспоримо важными для оценки степени тяжести клинических проявлений, выбора инструментальных методов диагностики и тактики диспансерного наблюдения пациентов с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thornton A.T., Singh P., Ruehland W.R., Rochford P. D. AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. SLEEP.2012; 35 (3): 425-432. 2. Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Петрова М.М. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна: критерии степени тяжести, патогенез, клинические проявления и методы диагностики. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016,1: 91

Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на плазменный уровень коллагена IV типа и Е-кадгерина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Шелкович Ю. Я., Шишко В. И.

Введение. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) представляет собой актуальную проблему современной медицины с широкой распространенностью – 10-12% в популяции, 36% пациентов имеют сочетанную патологию [1]. В последние годы во всем мире активно изучаются вопросы коморбидности СОАГС с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которая на сегодняшний день является лидером кислотозависимой патологии и выявляется у 40-50 % взрослого населения [2]. Установлено, что ГЭРБ на фоне СОАГС часто имеет мало- или бессимптомное течение, в связи с чем встает вопрос о поиске биомаркеров повреждения слизистой оболочки пищевода у данной категории лиц [3]. Цель исследования: оценить плазменный уровень биомаркеров повреждения пищевода у пациентов с ГЭРБ, протекающей на фоне СОАГС. Материал и методы. В исследование вошли 120 пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС, средний возраст 48 (42; 54) лет. Пациентам выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с биопсией слизистой нижней трети пищевода. Для диагностики СОАГС проводился респираторный мониторинг на Somnocheck micro (Weinmann), тяжесть СОАГС определялась на основании индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) сна. Содержание коллагена IV типа и Е-кадгерина в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа в плазме крови (Wuhan Fine Biotech Co., Китай). Группу 1 (n=29) составили пациенты с ГЭРБ, группу 2 (n=35) – пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, группу 3 (n=30) – пациенты с СОАГС, группа 4 (n=26) – группа сравнения. Данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10.0. Для множественного сравнения использован критерий Краскела – Уолиса, далее был проведен апостериорный анализ с применением теста Данна – Бонферрони. Для установления корреляционных связей между показателями применялся коэффициент корреляции Спирмена с оценкой тесноты связи по шкале Чеддока. Результаты. В результате статистического анализа исследуемых групп с применением критерия Краскела – Уоллиса выявлены значимые различия между группами в концентрации коллагена IV типа ($H=14,068$, $p=0,0028$) и в содержании Е-кадгерина ($H=20,88$, $p=0,0001$) в плазме крови. При апостериорном сравнении по методу Данна – Бонферрони установлено, что по концентрации коллагена IV типа от группы 4 статистически значимо отличалась только группа 2, где были получены более высокие показатели концентрации коллагена IV типа в плазме крови ($z=3,704$, $p=0,001$). У пациентов группы 2 обнаружены статистически значимо более высокие значения концентрации Е-кадгерина в плазме крови по сравнению с пациентами группы 1 ($z=2,98$, $p=0,017$), группы 3 ($z=3,036$, $p=0,014$) и группы 4 ($z=4,343$, $p=0,000$). Между другими группами значимые различия не были выявлены. При установлении корреляционных связей обнаружена положительная зависимость концентрации коллагена IV типа и Е-кадгерина от значения ИАГ ($r=0,3$ и $r=0,43$ соответственно, $p<0,05$).

Выводы. Наличие СОАГС у пациентов с ГЭРБ способствует повышению уровня биомаркеров повреждения слизистой оболочки пищевода, что косвенно может указывать на более выраженное поражение слизистой нижней трети пищевода у данной категории лиц и требует дальнейшего изучения.

Список использованных источников 1 Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort / T. Young [et al.] // *Sleep*. – 2008. – Vol. 31, N 8. – P. 1071–1078. 2 Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – лидер кислотозависимой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта / И. В. Маев [и др.] // Приложение *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 18–24. 3 Метод прогнозирования мало- или бессимптомного рефлюксного эзофагита у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна : инструкция по применению № 044-0518 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2018 / авт.: Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко ; Учреждение-разраб.: УО «Гродн. гос. мед. ун-т». – Гродно, 2018. – 3 с.

Особенности суточной продукции мелатонина у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Карпович О.А., Шишко В.И

Актуальность. Мелатонин (МТ) – гормон, преимущественно продуцируемый шишковидной железой. Выработка МТ эпифизом имеет циркадную ритмичность, с пиком синтеза в ночные часы. Периодические эпизоды апноэ/гипопноэ, характерные для синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), приводят к снижению оксигенации крови и последующей реакции активации ЦНС, что сопровождается фрагментацией сна. Вполне вероятно, что нарушение сна у этих пациентов может быть сопряжено с изменениями в секреции МТ. Цель исследования. Оценить особенности циркадных колебаний уровня МТ у пациентов с СОАГС. Материалы и методы. В исследование включены 37 пациентов с СОАГС трудоспособного возраста (средний возраст $50,9 \pm 7,2$ года). Мужчин 24 (65%), женщин 13 (35%). Группу сравнения составили 20 человек без СОАГС. Пациенты опрашивались на предмет наличия у них таких симптомов СОАГС, как громкий храп во время сна, указание на остановки дыхания во сне, учащённое ночное мочеиспускание, беспокойный сон и др. Всем пациентам выполнялось респираторное мониторирование с использованием системы SOMNOchek micro. С целью оценки особенностей суточной продукции МТ определяли содержание основного его метаболита: 6-сульфатоксимелатонина (6-SOM) в суточной моче и отдельно в дневной и ночной её порциях. Также рассчитывался индекс ночь/день (Ин/д), который характеризует суточную ритмику продукции МТ. Анализ полученных данных выполнялся с помощью статистического пакета Statistica 10.0. При анализе данных использовались методы непараметрической статистики. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме (25%; 75%)). Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и ИМТ. Пациенты основной группы отличались от группы сравнения более старшим возрастом ($p = 0,002$). Проведенный нами анализ суточной продукции МТ выявил значимое снижение уровня 6-SOM в ночные часы у пациентов основной группы: 33,52 (6,49; 81,97) нг/мл в основной группе и 89,41 (27,82; 163,61) нг/мл в группе сравнения, $p = 0,012$. Также у пациентов основной группы отмечалось смещение пика синтеза МТ на дневные часы: Ин/д 47 (29; 55) % в основной группе и 73 (55; 82)% в группе сравнения, $p = 0,023$. Содержание 6-SOM в суточной моче не отличалось у пациентов обеих групп: 60,85 (21,25; 127,34) нг/мл в основной группе и 81,67 (67,36; 113,86) нг/мл в группе сравнения, $p = 0,35$. Полученные нами данные согласуются с результатами схожих зарубежных исследований, в которых изучались суточная и ночные концентрации МТ в сыворотке крови у пациентов с СОАГС до и после лечения положительным давлением в дыхательных путях. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная статистически значимая связь заметной силы между степенью тяжести СОАГС и уровнем 6-SOM в ночной порции мочи: $r = -0,53$, $p = 0,009$. В ходе дальнейшего анализа все пациенты с СОАГС в зависимости от степени тяжести апноэ были разделены на три группы: 1-я группа ($n = 19$) – пациенты с СОАГС лёгкой степени, 2-я группа ($n = 13$) – с СОАГС средней степени, 3-я

группа ($n = 5$) – с тяжёлой степенью СОАГС. При сравнительном анализе уровня 6-SOM в ночной порции мочи статистически значимых различий между группами выявлено не было ($H = 5,58$, $p = 0,06$). Однако, у пациентов с СОАГС тяжёлой степени в сравнении с пациентами с апноэ средней степени отмечалась тенденция к снижению уровня 6-SOM в ночной порции мочи ($p = 0,07$). Отсутствие статистически значимой разницы, возможно, связано с небольшим количеством пациентов с апноэ тяжёлой степени, включенных в наше исследование. При оценке симптомов СОАГС самой частой жалобой, предъявляемой пациентами обеих групп, была жалоба на громкий храп. Данный симптом среди пациентов основной группы отмечался в 4,4 раза чаще, чем среди пациентов группы сравнения. Различия в частоте храпа между группами были статистически значимы: $\chi^2 = 4,66$, $p = 0,031$. Выявлена отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем 6-SOM в ночной порции мочи, Ин/д и интенсивностью храпа по данным респираторного мониторинга: $r = -0,45$, $p = 0,029$ и $r = -0,48$, $p = 0,022$. Также выявлена отрицательная корреляционная связь между Ин/д и количеством пробуждений, связанных с респираторными событиями: $r = -0,43$, $p = 0,027$. Заключение. Определение уровня основного метаболита МТ в моче (6-SOM) является надёжным показателем для исследования особенностей синтеза МТ. При СОАГС отмечается нарушение суточной ритмики синтеза МТ, что выражается в уменьшении его уровня в ночные часы и смещен.

Многолетние тренды взаимосвязей нарушений сна с отношением к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно - сосудистых заболеваний среди женщин 25-44 лет в России/Сибири

Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Цель исследования. Определить 23-летнюю динамику (1994-2017 гг.) взаимосвязей нарушений сна с отношением к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно - сосудистых заболеваний в открытой популяции среди женщин 25-44 лет в России/Сибири (г.Новосибирск) Материал и методы. В рамках 3-го скрининга программы ВОЗ «Изучение тенденций и контроля сердечно-сосудистых заболеваний MONICA», подпрограммы; MONICA-психосоциальная (MOPSY);, в 1994 г. была обследована случайная репрезентативная выборка женщин в возрасте 25-64 лет одного из районов г. Новосибирска (n=870). В 2016 гг. в рамках скринирующих исследований по бюджетной теме НИИТПМ № гос. рег. 01201282292 обследована случайная репрезентативная выборка женщин в возрасте 25-44 лет того же района г. Новосибирска (n=668). Оценку сна выполняли при помощи шкалы Дженкинса (Jenkins Sleep Questionnaire). Отношение к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний изучались с использованием шкалы Знание и отношение к своему здоровью, предложенной программой ВОЗ MONICA; и валидизированной к российской популяции. Результаты. Распространенность нарушений сна в открытой популяции среди женщин 25-44 лет в динамике с 1994 по 2017 годы снизилась с 59,6% до 47,3%. С 86,2% до 67,6% сократилась доля женщин с нарушениями сна, которые считают себя не совсем здоровыми или больными. Большинство женщин с нарушениями сна (57%) считают высокой вероятностью заболеть серьезной болезнью в ближайшие 5-10 лет, но только 7% женщин с нарушениями сна занимаются регулярными профилактическими проверками. К 2017 году лица с нарушениями сна стали чаще обращаться за медицинской помощью при появлении признаков заболеваний сердца, а в вопросах диагностики предпочитают провести более тщательное обследование и получить мнение сторонних специалистов. Доля удовлетворенных медицинским обслуживанием к 2017 году увеличилась, но не превышает 13%. В случае недомогания на рабочем месте к врачу обращается только 1 из 10 женщин, как и в 1994 г. Интенсивность труда женщин молодого возраста с нарушениями сна выше в сравнении с хорошим сном; они чаще (более 40%) выполняют дополнительную работу, имеют более высокую ответственность. Увеличение уровня семейного стресса среди женщин с нарушениями сна характеризуется более частой болезнью/смертью близких, редкой возможностью отдохнуть в домашней обстановке. В 2017 году на фоне снижения частоты конфликтов в семье, женщины с нарушениями сна чаще отмечают перемены в семейном положении. В последнее время увеличилось количество курящих женщин, снижение у них физической активности, низкой приверженностью к соблюдению диетических рекомендаций.

Заключение: Установили в динамике: снижение нарушений сна; более тщательное отношение к своему здоровью при нарушениях сна у заболевших; увеличение при нарушениях сна интенсивности труда, ответственности на работе, стресса в семье среди женщин в возрасте 25-44 лет. Получены неблагоприятные статистически значимые тренды при нарушениях сна в увеличении частоты курения, снижения физической активности, низкой приверженностью к соблюдению диетических рекомендаций.

Сон в период основной неврологической трансформации

А.Б.Пальчик

Функциональное развитие нервной системы эмбриона вероятно начинается с 4-ой недели гестации, когда появляется нейрофибрилляция первичных миобластов. Стремительное приобретение новых функций продолжается с 7 недели гестации в связи с образованием первых синапсов (вздрагивание, генерализованные движения, дыхание, сосание и т.д.) однако их биологическое значение отлично от такового постнатально (P.Casaer, 1991).

Первые признаки ЭЭГ относят к 8 неделе гестации, на 20 неделе появляются быстрые движения глаз (REM) и, по-видимому, с этого момента можно аргументировано утверждать о сне плода. Различение поведенческих состояний сна и бодрствования возможно с 30 недели гестации, что сопровождается относительно стойкой ЭЭГ бодрствования и tracé alternant глубокого. Наблюдения за морфо- и электрогенезом, нейрохимией, поведением плода и младенца свидетельствуют о преемственности основных процессов нервной системы от ante- к постнатальному периоду. Наиболее значимые изменения в мозге ребенка как показано в ряде исследований происходят не в момент родов, а от 48 до 60 недель постменструального возраста, период «основной неврологической трансформации» (H.F.R.Prechtl, 1984). Показано, что в этот промежуток происходит пик ветвления аксонов и образования синапсов, потребление глюкозы в зрительной коре, что изменяет поведение ребенка; возникает память на прошедшие события, уменьшается частота «спонтанного плача», меняется характер генерализованных движений, манифестируют очаговые поражения головного, новые формы эпилепсии и повышается частота синдрома «внезапной смерти». Эта эпоха развития включает в себя существенные изменения в структуре и электрогенезе сна, что выражается в появлении предшественников α -и μ -активности, более длительных фазах сна, асинхронных «веретена» в глубоком сне, уменьшение REM-фазы и замещение ее на бодрствование, ультрадианные ритмы сменяются циркадными (R.A.Polin et al., 2016).

Характер течения этого периода в значительной мере предопределяет благополучие или неблагополучие дальнейшего развития ребенка (А.Б.Пальчик, 2018; Ch.Einspieler et al., 2012).

Двигательная активность ребенка во сне

А.Б.Пальчик

Первым в многообразии неврологических функций у эмбриона и плода служит нейрофибрилляция первичных миобластов, возникающая на 4 неделе внутриутробной жизни. Лишь через 3 недели появляется startle-реакция, что обусловлено формированием первых синапсов. В 8 недель гестации регистрируют генерализованные движения, в 9 недель – изолированные движения конечностей и дыхательные движения. Таким образом, удивительным фактом является первичность движений по отношению к другим неврологическим функциям, что особо важно, учитывая лучшую объективизацию движений по сравнению с этими функциями. Как показано, ранние моторные навыки обусловлены центральными или эндогенными паттерн-генераторами (Т.Graham-Brown, 1911; В.Hopkins, 1984; Н.F.R.Prechtl, 1986). Их целесообразность меняется от анте- к постнатальному периоду (Р.Casaer, 1991). Быстрые движения глаз (REM) возникают на 20 неделе гестации, и с этого момента можно говорить о неразрывности понятий сна и двигательной активности. Согласно с концепции О.Pompeiano (1976) эволюционно сон возник с целью ограничения двигательной активности, «отдыха» от движений животного. Ограничению двигательной активности во время сна способствует депрессия спинальной моторной активности посредством реципрокного взаимодействия гигантоклеточного поля с каудальной частью голубого пятна (осцилляторная система О.Pompeiano), которое реализуется по ретикуло- и вестибулоспинальной медиальной системе. Между тем, в условиях физиологического сна существует богатая двигательная активность, систематизированная И.А.Вахрамеевой (1980) на постоянно наблюдаемые двигательные феномены (тонус мышц головы, туловища и конечностей, фазические сокращения мышц, мышечные подергивания, общие движения, связанные с перемещением тела или частей тела); относительно редко встречаемые моторные феномены (ночные биения головой, жестикуляция, сноговорения, снохождения), которые, в свою очередь, своеобразно распределены по фазам сна. В соответствии с IC SD-3(2014), двигательные явления при расстройствах сна распределены между рубриками парасомнии и зависимые от сна движения. Изучение моторных феноменов во сне имеет драматическую историю (в первую очередь, это касается бруксизма и мастурбации - младенческой доброкачественной дискинезии) и трагикомическое разнообразие интерпретаций.

Привязанность и сон: связи и противоречия. Ребенок, которого легко растить

Максудова Е.А.

В исследованиях по проблемам детско-родительских отношений доказана важнейшая роль матери в развитии ребенка (Дж.Боулби, А.Фрейд, М.Клейн, М.Малер, К.Хорни, Э.Эриксон и др.). Значимость данного периода для семьи обусловлена необходимостью особого рода заботы о ребенке со стороны матери (или ее заместителя), отношения с которой позволяют сформироваться привязанности.

Современные родители испытывают гораздо больше трудностей с воспитанием детей, чем испытывали родители предыдущих поколений.

Секрет «легкого родительства» кроется в отношениях между детьми и родителями, а ключом к такому родительству является привязанность, глубокая эмоциональная связь, обусловленная необходимостью особого рода заботы о ребенке со стороны матери (или ее заместителя).

Специфические переживания, которые возникают у матери и позволяют ей быть чувствительной к потребностям ребенка, называют бондингом (от английского слова bonding – «воссоединение», «воссоздание»). Это не просто любовь к своему малышу, это способность понимать, угадывать и предугадывать его желания и потребности, помогать адаптироваться в новых условиях (Филиппова Г.Г. «Психология материнства» М., 2002).

Одним из путей предугадывания потребностей ребенка является процесс организации его сна. Устранение физиологического дискомфорта от нехватки сна, установление предсказуемых реакций и моделей поведения матери способствует лучшим взаимоотношениям в диаде «мать-дитя», снижает тревожность, как фактор небезопасной привязанности.

Гармоничное, поддерживающее, эмоционально принимающее и гибкое материнское отношение к младенцу способствует формированию у него базового доверия к окружающему миру. Если у ребенка сформировалась эффективная (здоровая) привязанность, то он в будущем будет способен к отдельному самостоятельному функционированию.

Именно сформированные в младенчестве отношения привязанности влияют на то, как взрослые строят отношения с родителями, партнерами и собственными детьми.

Внезапное ожирение с гипоталамической дисфункцией и гиповентиляцией: загадочный RОННАD-синдром.

*Петрова Н.А., Никитина И.Л., Масель А.С., Новосельцев Д.В.,
Горшков Д.В., Рупасова К.И.*

Заболевание, обозначаемое аббревиатурой RОННАD, подразумевает внезапно начавшееся ожирение, гиповентиляцию, дисфункцию гипоталамуса и нарушение вегетативной функции (Rapid-onset Obesity, Hypoventilation, Hypothalamic and Autonomic Dysfunction). В мире описано всего 158 случаев. У большинства детей первым симптомом является внезапная прибавка массы тела, развивающаяся в возрасте 1,5–9 лет (Ize-Ludlow D. et al., 2007). Появляющиеся признаки гипоталамической дисфункции могут включать дефицит гормона роста, синдром Кушинга, нарушения водного баланса в результате дефицита вазопрессина или сниженной секреции антидиуретического гормона, гипотиреозидизм, гиперпролактинемия и гипогонадотропный гипогонадизм (Bougneres P. et al., 2008; Ize-Ludlow D. et al., 2007). Дыхательные нарушения развиваются параллельно с увеличением массы тела или позже и включают обструктивные апноэ и гиповентиляцию (диагностируется на основании выявления гиперкапнии и гипоксемии при отсутствии заболеваний легких, скелета, центральной нервной системы, нейромышечных заболеваний, нарушений обмена). У всех пациентов гиповентиляция выявляется во время сна, у некоторых – и во время бодрствования. Выявляются признаки дисрегуляции автономной нервной системы, наиболее частыми из которых являются нарушенная фотореакция, термолабильность, нарушение моторики кишечника и изменения болеощущения (Ize-Ludlow D. et al., 2007). Ганглионевромы и ганглиобластомы описаны у 33–40% пациентов с RОННАD (Bougneres P. et al., 2008; De Pontual L. et al., 2008). Диагноз RОННАD устанавливают на основании клинических симптомов, обязательно включающих внезапное ожирение, гиповентиляцию и признаки гипоталамической дисфункции в возрасте старше 1,5 лет (Patvari P.P., Wolfe L.S., 2014). При подозрении на гиповентиляцию необходимо исследовать газовый состав крови во время сна, провести полисомнографическое исследование. Для исключения синдрома врожденной центральной гиповентиляции (СВЦГ), синдрома Прадера–Вилли проводят молекулярно-генетическое исследование. Причины и патофизиология RОННАD остаются неизвестными. Ведется поиск генетических маркеров, эпигенетических факторов, аутоиммунных механизмов (Patvari P.P., Wolfe L.S., 2014). Терапия симптоматическая. Гиповентиляция требует проведения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), при необходимости накладывается трахеостома.

Клинический пример. Мальчик 7 лет. Из анамнеза: от беременности на фоне анемии, носительства ЦМВ, латентной формы токсоплазмоза, срочных родов, 3040г / 51 см. Период новорожденности без особенностей, низкие весовые прибавки в первые 2 года. Наследственность: мать-ожирение, бабушка по линии папы - умерла от Сг щитовидной железы. С 3 лет отмечался резкий набор веса. В возрасте 7 лет диагностирована о. внебольничная двусторонняя очаговая плевропневмония. ДН II степени. После выписки во время ночного сна появилась одышка, акроцианоз, цианоз носогубного треугольника, хаотичные движения верхними конечностями, апноэ. Ухудшение длилось в течение часа, купировалось самостоятельно после

пробуждения. Повторный приступ - во время дневного сна. При обследовании выявлены ателектаз S9-10 левого легкого, легочная гипертензия (расчетное систолическое давление в ЛА 35-40 мм рт.ст.), синусовая тахикардия с ЧСС днем - 134, ночью 145 уд/мин. Электронейромиография, МРТ головного мозга, суточное мониторирование ЭЭГ, ЦДС сосудов рук и ног, шеи, ТМС, аминокислоты мочи без патологии. Получал кислородотерапию во время ночного сна, газовый состав во сне не исследовался. Для дообследования переведен в НМИЦ В.А. Алмазова. При обследовании выявлено морбидное ожирение, ИМТ 26.8 (+4.42 SDS), отставание в росте (-1,3 SDS), костный возраст соответствует 3,5 годам, диффузная мышечная гипотония, утомляемость, тахикардия, инсулинорезистентность, резкое снижение сатурации кислорода, декомпенсированный дыхательный ацидоз во время сна (рН 7,23 рСО₂ 88,4 мм рт.ст., что подтверждает наличие гиповентиляции). По данным кардиореспираторной полиграфии сна имеются выраженные нарушения дыхания преимущественно центрального генеза: центральные апноэ и гипопноэ, синдром обструктивного апноэ легкой степени.

На основании центральной гиповентиляции, ассоциированной со сном (исключен СВЦГ по результатам генетического исследования), морбидного прогрессирующего ожирения со стартом в 3,5-4 года, начальных проявлений гипоталамической дисфункции - снижения темпов роста, задержка костной дифференцировки, гиперфагия - установлен диагноз: Синдром РОННАД (синдром центральной гиповентиляции, сочетающийся с морбидным ожирением, гиперфагией, задержкой роста, вегетативной дисфункцией). Осложнение: Нарушение толерантности к углеводам. Инсулинорезистентность. Стеатоз печени. Постгипоксические изменения ССС, ЦНС.

На фоне НИВЛ во время сна газовый состав крови нормализовался, тахикардия купирована, значительно улучшилось самочувствие, увеличилась активность. Ребенок переведен в стационар по месту жительства, где после приобретения аппарата НИВЛ выписан домой.

Поведенческие нарушения сна как причина необоснованного вмешательства в режим кормления ребенка грудного возраста

Зернина Н.А.

Необъективные вмешательства в режим кормления детей первого года жизни: необоснованный докорм, ранний ввод продуктов прикорма, раннее отлучение от груди, в большинстве случаев, происходят по причине того, что малыш много плачет и плохо спит. Нередко и медицинские рекомендации предлагают изменить способ и режим кормления для налаживания сна ребенка и стабилизации его психологического фона, хотя ни в одном руководящем документе нет такого показания.

Основными документами, на которые опирается российская медицина (педиатрия) для оценки развития и роста детей, являются Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни и Нормы роста детей, разработанные ВОЗ.

В этих документах показанием к докорму указан недостаточный набор веса, а также заболевания, сопровождающиеся недостаточной скоростью роста, вялостью и сонливостью.

Исследования, изучающие связь питания и сна у детей первого года жизни, ее не подтвердили. Было доказано, что искусственное вскармливание не улучшает сон детей первых месяцев жизни. Более калорийный и частый прием пищи в течение дня, а также плотный ужин перед ночным сном у детей второго полугодия жизни никак не влияют на качество и продолжительность ночного сна.

В каждом конкретном случае нужно разбираться и искать истинную причину той или иной проблемы. Еда и сон – основные физиологические потребности нашего организма, отвечающие за наше выживание.

Полноценный сон важен для развития детского мозга, способности к обучению и памяти. В первые несколько лет жизни значительная доля процесса развития происходит именно во время сна. При неудовлетворенности этой базовой потребности, ребенок лишается одного из важнейших факторов здорового развития.

Популяризация темы детского сна среди медперсонала позволит более четко ориентироваться в проблеме, давать правильные рекомендации, последовательные шаги к осуществлению действий, дабы не лишить ребенка второго фактора – лучшего питания, предназначенного самой природой.

Модель формирования инсомнии у детей на основе четырехфакторной модели Шпильмана

Островерхова А.М.

Детская инсомния - одна из наиболее распространенных проблем сна у младенцев и детей младшего возраста: от 25 до 50 % детей в возрасте старше 6 месяцев продолжают пробуждаться ночью. В настоящее время нет единой теории формирования хронической бессонницы, существуют более десяти моделей патогенеза инсомнии, однако ни одна не является совершенной. (Michael ML. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 769-784.)

В 95% случаев инсомния у детей носит поведенческий характер. При анализе литературы нами не было найдено теории, которая бы наиболее полно объясняла патогенез возникновения инсомнии у детей. В данном докладе была предпринята попытка объяснения возникновения и хронизации инсомнии у детей на основе четырехфакторной модели Шпильмана (ранее трехфакторная), которая предлагалась автором, как модель возникновения бессонницы у взрослых и была не применима к детям первых лет жизни. Мы оставили факторы, которые называл Шпильман, но дали им интерпретацию, учитывая особенность детского возраста.

Факторы возникновения инсомнии у детей

1. Предрасполагающие факторы: биологические, психологические, социальные, поведенческие. (Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. *J Dev Behav Pediatr* 2000; 21:27. ; Johnson EO, Roth T, Schultz L, Breslau N. Epidemiology of DSM-IV insomnia in adolescence: lifetime prevalence, chronicity, and an emergent gender difference. *Pediatrics* 2006; 117: e247 ; Sadeh A, Lavie P, Scher A. Sleep and temperament: Maternal perceptions of temperament of sleep-disturbed toddlers. *Early Educ Dev* 1994; 5:311.)

2. Провоцирующие факторы: стресс на фоне нехватки сна. У детей первых лет жизни нехватка сна (чаще в результате некорректного режима дня) наилучшим образом демонстрирует модель проявления стресса (Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997;20:865-870.).

3. Поддерживающие факторы: отсутствие правил и ритуалов отхода ко сну. (Bedtime problems and night wakings in children. Moore M1, Meltzer LJ, Mindell JA. *Prim Care*. 2008 Sep;35(3):569-81)

4. Павловская обусловленность: наличие ассоциаций, связанных с засыпанием в виде активной помощи родителей (качание, кормление), которая со временем переходит из категории ассоциации со сном в категорию поощрения за пробуждение и приводит к более частым пробуждениям, увеличению времени засыпания, ранним пробуждениям (теория оперантов, Ferster & Skinner, 1957).

В данной интерпретации четырехфакторная модель Шпильмана, на наш взгляд, наиболее полно объясняет клинику и течение инсомнии у детей и подтверждается доказанной эффективностью поведенческой терапии согласно возрасту ребенка, правил и ритуалов на засыпание и пробуждение, обучение ребенка самостоятельному засыпанию с использованием методик поведенческой терапии.

Эффективность применения поведенческой терапии инсомнии у пациентов с неврологическими нарушениями на примере пациентов с синдромом Ангельмана

Снеговская О.С., Островерхова А.М.

Распространенность нарушений сна у пациентов с неврологическими нарушениями колеблется от 20% до 80%. Значительная часть детей с такими нарушениями испытывает большие трудности в засыпании и поддержании сна. Плохой и недостаточный сон таких детей лишает возможности полноценного отдыха их родителей и других ухаживающих взрослых.

Пациенты с Синдромом Ангельмана (СА) характеризуются выраженной задержкой психоречевого и моторного развития, расстройством координации, нарушением поведения из группы расстройства аутистического спектра, особенностями эмоциональной сферы, стереотипиями, эпилептическими приступами. Выдвинуты гипотезы, что у детей с СА снижена выработка мелатонина, либо экспрессия его рецепторов или др. факторов, определяющих чувствительность к этому гормону. Общее время сна у детей с СА уменьшается в среднем до 5–6 ч в сутки (Clayton-Smith J. Am J Med Genet 1993;46:12–5). При этом родители не отмечают дневной усталости, эмоциональных изменений или сонливости у большинства детей (Guilleminault C, Brooks SN. Brain 2001;124:1482–91). Сокращение времени сна может быть связано с частыми ночными пробуждениями (60% детей с СА в возрасте 1- 22 года) (Bruni O, Ferri R, и др. Brain Dev 2004;26:233–40).

На примере практических случаев показана эффективность лечения инсомнии детей с неврологическими нарушениями с применением поведенческой терапии, рекомендованной как первой линией лечения инсомнии. Медикаментозная терапия поведенческой инсомнии не является определяющей и показана в структуре со смежными поведенческими расстройствами или состояниями (Moturi S., Avis K., 2010).

Поведенческая терапия инсомнии включает в себя ряд мер, направленных на установление правил гигиены сна: нормализация условий сна, режима сна и бодрствования (с применением стратегии ограничения сна), создание ритуалов на засыпание и пробуждение, установление правил засыпания с использованием методик поведенческой терапии.

Такая работа позволяет за 3-4 недели увеличить продолжительность ночного сна до норм сна здорового ребенка соответствующего возраста, установить предсказуемый график сна, сократить количество ночных пробуждений и времени ночного бодрствования, сделать процесс засыпания простым и комфортным для пары «родитель-ребенок».

Поведенческая терапия эффективна с длительностью улучшений 3-6 мес. и более. Ее результаты показывают значимость междисциплинарного взаимодействия лечащего врача и специалиста по сну.

Эпилепсия и сон. Трудности в дифференциальной диагностике и терапии

А. Б. Кожокару

Изучение вопросов нарушений сна и эпилепсии – это яркий пример успешности интегративного подхода и междисциплинарного взаимодействия в медицине. Поскольку две патологии довольно распространены, то логично предположить вероятность их сочетания, не говоря уже о возможной патогенетической взаимосвязи в случаях с отдельными патологиями сна. Предполагается, что у них имеются общие механизмы реализации пароксизмальной активности в физиологических и патологических условиях.

Нарушения сна широко распространены в общей популяции. У пациентов с эпилепсией наблюдаются также различные нарушения сна, такие как бессонница, гиперсомния, нарушения циркадианного ритма, обструктивное ночное апноэ и другие нарушения.

Существует целый ряд эпилептических синдромов, связанных с периодом сна.

Нарушения сна могут иметь место в структуре продромальных эпилептических симптомов. Пароксизмальные, подчас необъяснимые пробуждения во время сна могут быть единственным проявлением ночных припадков.

На течение эпилепсии, также влияет качество сна. Недосыпание является мощным триггером эпилептических приступов. К депривации сна относится поздний отход ко сну, частные ночные пробуждения или необычно ранние пробуждения. Особо опасен систематический поздний отход ко сну, а также эпизодический отказ от сна (например, в связи с ночными дежурствами или «вечерниками»). Нежелательны также путешествия с нарушением ритма сон-бодрствование, смена часовых поясов, более чем на 2 часа. Внезапное резкое «насильственное» пробуждение (например, по звонку будильника в раннее время) также может провоцировать появление эпилептических приступов.

Назначаемая противоэпилептическая терапия при эпилепсии существенно влияет на архитектуру и качество сна, и может приводить к нарушениям сна.

При изучении эпилепсии и сна возможны трудности клинической диагностики тех или иных состояний (приступы могут трактоваться как нарушения сна и наоборот). Поскольку основная симптоматика у пациента отмечается только во время сна, то пациент не может предъявлять специфических жалоб. И, как правило, об имеющихся состояниях рассказывают очевидцы или родственники. Ригидность врачебного мышления и недостаточная информированность врачей в ряде случаев может приводить к неверной трактовке состояний и ошибочному диагнозу, вследствие чего назначается некорректное лечение.

Несмотря на то, что в литературе широко освещена взаимосвязь проблем сна и эпилепсии, но на данный период недостаточно данных для полноценного понимания роли нарушений сна при эпилепсии.

Проблеме нарушений сна при эпилепсии необходимо уделять более пристальное внимание в целях определения влияния нарушений сна на ее течение, а также в долгосрочной перспективе исследовать влияние коморбидных патологий сна на течение эпилепсии и контроль за приступами.

Необходимо расширить понимание роли нарушений сна среди специалистов, занимающихся проблемой сна и эпилепсии. Знания об особенностях нарушений сна и механизмах возникновения эпилептических приступов при различных эпилептических синдромах позволяют улучшить диагностические и лечебные мероприятия, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

Метод воздействия на качество ночного сна с помощью слабых электромагнитных полей сверхнизкой частоты

¹Блохин И.С., ²Арсеньев Г.Н., ²Дорохов В.Б.

Циркадианная ритмика с момента зарождения жизни на Земле определялась основным суточным ритмом, определяемым гелио - геофизическими факторами. Наряду с освещенностью, периодические вариации слабых естественных электромагнитных полей сверхнизкой частоты (ЭМП СНЧ) могут быть датчиками времени для циркадианных ритмов. Показано, что биологические эффекты электромагнитных полей сверхнизкой частоты ЭМП СНЧ наблюдаются при очень низких значениях интенсивностей - в нано и микротесловом диапазонах, что значительно ниже установленного предельно допустимого гигиенического уровня 100 микротесла. Представляется перспективным для коррекции нарушений сна и нормализации циркадианной ритмики сна и бодрствования использование нефармакологического, дистантного физиотерапевтического воздействия слабыми ЭМП СНЧ.

Задачей исследования было оценка воздействия слабых ЭМП СНЧ разной частоты на различные характеристики ночного сна по субъективным показателям с помощью опросников сна.

В экспериментах использовался прибор – генератор ЭМП СНЧ «Smart Sleep», (авторская разработка -сертификат соответствия ГОСТ Р 0159555 от 15.12.2017) формирующий прямоугольные импульсы тока, подаваемые на плоскую катушку индуктивности, играющую роль излучателя магнитного поля. На поверхности прибора напряженность магнитного поля была 20 мкТл, а на расстоянии 70 – 200 см в области головы испытуемого напряжённость поля была менее 0,2 мкТл, что значительно меньше допустимых гигиенических норм. Прибор имеет 7 режимов частоты импульсов: 2, 4, 8, 16, 20, 32, 40 Гц.

В эксперименте приняли участие 20 человек (обоего пола, возраст 20-30 лет). Утром после сна испытуемые заполняли опросники по различным показателям сна: качество сна, продолжительность засыпания, самочувствие при пробуждении, фрагментированность сна, качество сновидений, эмоциональный фон в сновидениях, запоминаемость сновидений, осознанность в сновидениях. 1 серия - тренировка самооценки параметров сна по опросникам и набор статистики без воздействия. 2 серия – сон с воздействием ЭМ поля. Испытуемые самостоятельно, произвольным образом выбирали из 7 режимов работ генератора. Среднее количество ночей без воздействия (фон) -12, с воздействием-12. Общее количество ночей 480.

Для оценки различных результатов опросников в фоновых ночах и при воздействиях разными частотами ЭМ поля использовали однофакторный ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уэллеса. Было показано:

- Достоверное различие в суммах рангов статистически значимо ($p < 0,05$) для параметров: улучшение самочувствия при пробуждении (4Гц,20Гц), снижение фрагментированности сна (8Гц), укорочение длительности засыпания (20Гц), запоминаемости снов (4Гц), качества сновидений (2Гц,16Гц), эмоционального фона сновидений (8Гц), осознанности (20Гц).
- Различие в сумме рангов высоко значимо ($p < 0,01$) для параметров: фрагментированности сна (32Гц), запоминаемости снов (2Гц), качества сновидений (4Гц), эмоционального фона сновидений (2Гц).

Таким образом, полученные результаты дают основания предполагать, что слабые ЭМП СНЧ в использованном диапазоне частот в целом оказывают положительное воздействие на исследованные показатели сна и сновидений. Однако стоит принять во внимание необходимость смены частот в течение ночи для оптимального эффекта засыпания и пробуждения, поскольку частоты в диапазоне от 1 до 20 Гц главным образом способствуют засыпанию и глубокому сну, а в диапазоне от 20 до 40 Гц – делают сон более поверхностным и фрагментарным, упрощая при этом пробуждение.

В связи с этим мы разработали устройство «Eco Sleep» с режимом переменной частоты воздействия электромагнитных импульсов. Изменение частоты воздействия подбирается исходя из индивидуальных особенностей сна испытуемого. Устройство способно формировать квазиизотропное электромагнитное поле за счет 3-х плоских катушек индуктивности, расположенных в ортогональных плоскостях. Одна из текущих задач заключается в подборе оптимального набора амплитудо-частотных режимов работы устройства в течение всего сна испытуемого, для укорочения времени засыпания, уменьшения количества ночных пробуждений, улучшения состояния при утреннем пробуждении.

В дальнейшем, для подтверждения уже полученных результатов, предполагается проведение исследования объективными методами регистрации активности испытуемых, совместно с полисомнографией.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 17-36-00025.

Гиперсомния как ранний симптом в модели болезни Паркинсона у крыс в среднем и пожилом возрасте

*Екимова И.В., Симонова В.В., Гузев М.А., Шемакова Т.С.,
Белан Д.В., Лапина К.В., Пази М.Б., Пастухов Ю.Ф.*

Гиперсомния, или избыточная дневная сонливость, широко распространена в Российской Федерации и достигает в среднем 40.9% в пределах выборки молодого и пожилого населения (Калинкин, 2018). Гиперсомния является клинически важным симптомом, который свидетельствует о наличии нервно-психических расстройств. При развитии такого социально значимого заболевания, как болезнь Паркинсона (БП), этот немоторный симптом выявляется у 15-75% пациентов в клинической стадии, причем выраженность и частота гиперсомнии у пациентов с БП возрастает по мере прогрессирования болезни (Нодель и др., 2014). Наряду с этим появление гиперсомнии может увеличивать в 2-3 раза риск развития БП (Abbott et al., 2005) и, согласно анамнезу пациентов с БП, она может проявляться на несколько лет раньше первых двигательных симптомов (Амосова и др., 2016). БП – мультисистемное хроническое нейродегенеративное заболевание, которое до сих пор относится к числу неизлечимых. Причина неизлечимости – поздняя постановка диагноза. Успех в лечении БП связывается с определением надежного комплекса немоторных маркеров развития нейродегенеративного процесса, достаточного для ранней диагностики БП, поскольку именно в доклинической стадии заболевания нейропротективные мероприятия будут наиболее эффективны. Создание адекватных моделей доклинической стадии БП у животных разных возрастных групп может ускорить поиск ранних немоторных маркеров этого заболевания (Угрюмов, 2014).

Согласно современным представлениям, нарушение конформации белков и механизмов утилизации токсичных для клетки конформационно дефектных белков вследствие ослабления активности протеасомной системы, является молекулярной основой развития процессов нейродегенерации при старении и БП (Ciechanover A., Kwon, 2017). На основе нарастающего угнетения протеасомной системы головного мозга, путем интраназального введения ингибитора протеасом лактацистина, нами созданы новые адекватные модели доклинической стадии БП у крыс популяции Вистар в среднем (7-8 мес) и пожилом (19-20 мес) возрасте. Модели воспроизводят основные патоморфологические признаки БП, нарушения сна, эмоционального поведения и когнитивных функций (Екимова и др., 2016, 2018; Пастухов и др., 2017, 2018, Абдурасулова и др., 2017, Чернышев и др., 2018). Приоритетная задача настоящего исследования – сопоставить показатели нарушений сна в моделях доклинической стадии БП у крыс разных возрастных групп и определить общие черты и особенности в проявлении этих нарушений в среднем и пожилом возрасте. Специальной задачей явилось выяснение наличия сопряженности нарушений сна с деструктивными изменениями в головном мозге.

Телеметрическое полисомнографическое исследование показало, что общим признаком нарушений сна у животных в среднем и пожилом возрасте при моделировании доклинической стадии БП является гиперсомния, которая проявляется значительным возрастанием общего времени дремото-подобного состояния в активной фазе суток, за счет увеличения длительности эпизодов этого состояния. У обеих групп животных отмечена ассоциация гиперсомнии с нарушением сна в неактивной фазе суток, которое выявлялось увеличением представленности дремото-подобного состояния и явной тенденцией к сокращению продолжительности медленноволнового сна (МВС) за счет уменьшения длительности его эпизодов.

Отличительной чертой проявления признаков нарушений сна в среднем возрасте по сравнению с пожилым в этой модели БП явились изменения в микроструктуре МВС в неактивной фазе суток: увеличение числа эпизодов и представленности в них микроактиваций, а также прогрессирующее снижение глубокого МВС (дельта сна), что свидетельствует о преобладании поверхностного фрагментированного сна. Причиной снижения значимости этих показателей как маркеров нарушения сна у пожилых животных в модели доклинической стадии БП явилось исходно высокое преобладание поверхностного МВС в контрольной возрастной группе. Поскольку с дельта сном связывается реализация ключевой биологической функции - повышения скорости синтеза белков, то его уменьшение может способствовать снижению восстановительной функции нервных клеток и ослаблению молекулярных механизмов противодействия нейродегенерации. С помощью новой методики видеорегистрации определены изменения суммарной двигательной активности в состояниях сна и бодрствования при моделировании доклинической стадии БП у пожилых крыс. Выявлено ее уменьшение в эпизодах дремоты и МВС в активной фазе суток и снижение во время бодрствования в неактивной.

При сопоставлении полисомнографических данных с данными патоморфологии выяснено, что патофизиологической основой появления ранних симптомов гиперсомнии и других признаков нарушения сна при моделировании доклинической стадии БП является нейродегенеративный процесс в структурах мозга, вовлеченных в регуляцию бодрствования и сна (вентральная область покрышки среднего мозга, голубое пятно, обонятельная луковица). Немаловажный вклад в появление этих симптомов может вносить нейровоспаление, идентифицированное в этих регионах мозга. Выявленное в опытах снижение суммарной двигательной активности в модели доклинической стадии БП у пожилых животных коррелировало с начавшейся гибелью дофаминергических нейронов (в пределах 25% - 30%) в черной субстанции, что может являться ранним предвестником развития моторных дисфункций, характерных для клинической стадии БП.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что появление симптома гиперсомнии (избыточной дневной сонливости), ассоциированного с нарушением сна (ночного) и уменьшением суммарной двигательной активности в состояниях сна и бодрствования, могут быть ранними немоторными маркерами БП, сигнализирующим о начавшейся дисфункции норадренергических и дофаминергических систем головного мозга. Полученные факты могут найти применение в разработке технологии доклинической диагностики БП и патогенетической терапии.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (проект № 16-15-00278) и частично государственным заданием (тема № АААА-А18-118012290427-7).

Уровень бодрствования по данным ЭЭГ, как ведущий компонент трактовки функционального состояния головного мозга человека в норме и при расстройствах психики...

Иванов Л.Б

Благодаря современным достижениям в клинической нейрофизиологии сформировалась платформа позволяющая переосмыслить электроэнцефалографию, как диагностический метод. Исходя из чего, представляется возможным интерпретировать функционального состояния головного мозга по картине биоэлектрической активности, ни как собирательное аморфное представление о некой неопределенной функции, а более конкретно по четко определенным его составляющим.

Ранее было установлено, что на основании клинико-нейрофизиологического сопоставления могут быть выделены и оценены три составляющих компонента функционального состояния головного мозга по данным ЭЭГ обследования: I Оценка уровня бодрствования, дрейф и выраженность его диссоциации по соотношению и регионарному распределению признаков активации и торможения, II Анализ ЭЭГ на особенности мыслительного процесса по выраженности вариантов невротического паттерна ЭЭГ и III Оценка системно-функциональной организации мыслительной деятельности с формулированием критериев гипо- и гиперфронтальности по степени функциональной связанности биоэлектрических потенциалов мозга префронтальной коры с другими отделами мозга [1,2,4].

Первый компонент, уровень бодрствования, точнее его аномалии, как оказалось во многом объясняют особенности измененного поведения человека, восприятия окружающего мира, а также искаженную оценку ощущения состояния своих внутренних органов и систем.

Анализ более 5000 электроэнцефалограмм с выборочным сопоставлением особенностей личностного психического статуса как у людей, не предъявляющих жалоб, признанных условно здоровыми, так и у пациентов с расстройствами психической деятельности (от минимальных жалоб до серьезных заболеваний) позволило установить связь между биоэлектрической картиной головного мозга и мыслительной организацией индивидуума. Для решения поставленной задачи использовался компьютерный электроэнцефалограф «МБН-Нейрокартограф», применялся визуальный анализ записи и количественные варианты обработки (спектральный, периодометрический, когерентный, дисперсионный и, выборочно, динамические методы анализа, такие как Берг-Фурье, тренды спектров мощности и когерентности). Для сопоставления использованы данные клинического обследования неврологом, психиатром, психологом, нейропсихологом. Основной акцент делался на жалобы невротического характера, такие как нарушение внимания, памяти, гиперактивность, астенизацию, повышенную тревожность и др.

Анализ ЭЭГ на уровень бодрствования.

Акцент анализа был направлен на поиск у клинически неспящих людей компонентов ЭЭГ, которые могли бы быть трактованы, как признаки соответствующие картине поверхностного сна.

За основу была использована градация этапов поверхностного сна, изложенная Л. П. Латаш [3]. Выбор классификации этапов засыпания именно этого автора, а не более поздние «общепринятые» схемы, обусловлен тем, что именно он провел уникальное экспериментальное сопоставление электроэнцефалографической картины сна и уровнем сознания.

Акцент анализа был направлен на поиск у клинически неспящих людей компонентов ЭЭГ, которые могли бы быть трактованы, как признаки соответствующие картине поверхностного сна.

За основу была использована градация этапов поверхностного сна, изложенная Л. П. Латаш [3]. Выбор классификации этапов засыпания именно этого автора, а не более поздние «общепринятые» схемы, обусловлен тем, что именно он провел уникальное экспериментальное сопоставление электроэнцефалографической картины сна и уровнем сознания.

Процесс углубления сна происходит волнообразно, поэтому (по мнению Л. П. Латаша) электроэнцефалографические стадии засыпания следует классифицировать не по хронологическому принципу, а по уровню утраты сознания. По схеме Л. П.Латаша это выглядит следующим образом.

Стадия А1. Начало дремоты или выход из состояния сна. На ЭЭГ усиление амплитуды альфа-ритма, иногда с замедлением частоты, со стиранием зональных различий.

Стадия А2. Дремотное состояние. На ЭЭГ снижение амплитуды альфа-ритма (иногда с замедлением), дезорганизация его, прерывистость краткими периодами уплощения, может наблюдаться стирание зональных различий.

Стадия В1. Самая ранняя стадия сна после исчезновения альфа-ритма. На ЭЭГ правильный тета-ритм 5-7 Гц в виде всплеск (группы волн или веретена) с максимумом в передне-центральных отделах (амплитуда 3—50 мкВ и выше).

Стадия В2. Одна из самых поверхностных стадий сна, предшествующая появлению альфа-ритма при пробуждении. На ЭЭГ бета-ритм 13-30 Гц и чаще не организованный, как правило, в веретена, лучше выраженный в передне-центральных отделах (амплитуда 15-30 мкВ и выше).

Стадия В3. Поверхностный сон. Уплощение ЭЭГ с наличием иногда низкоамплитудных медленных колебаний, придающих некоторую волнообразность записи.

Стадия В4. Неглубокий (легкий) сон. На ЭЭГ неправильные тета-волны 4-6 Гц и медленнее, до 40-60 мкВ, распространенные.

Стадия В5. Большая глубина легкого сна. На ЭЭГ медленные волны 2-4 Гц с амплитудой 50-80 Гц.

Стадия В6: переход ко сну средней глубины. На ЭЭГ Vertex-пики, т.е. двухфазные острые волны большой амплитуды - 70 мкВ и выше, идущие группами, или в виде серии одиночных колебаний.

Стадия С. Сон средней глубины. На ЭЭГ «сонные веретена» 13-18 Гц с уплощенными интервалами, иногда в комбинации с картиной В3 или В4 и со спонтанными К-комплексами.

Электроэнцефалографически у клинически неспящего человека наблюдается дрейф уровня бодрствования, что может рассматриваться, как вполне физиологическое явление, так и аномальное в зависимости от выраженности, устойчивости сомногенных признаков.

Из характеристик альфа ритма диагностически значимыми признаками снижения уровня бодрствования являются расширение частотного диапазона альфа-ритма в сторону замедления с распространенностью его представительства в передние отделы. Для медленной активности имеют информационное значение: а) невысокие всплески или группы тета ритма 5- 6-7 Гц в передних и центральных отделах умеренной амплитуды (60-100мкВ), б) выраженность неопределенной медленной ритмики (30-60 мкВ), в) пространственно синхронизированные группы медленных волн 30-60 мкВ, не достигающие уровня всплеск (преимущественно тета- диапазона), г) сонные веретена(12-15 Гц) в заднелобных отделах на фоне клинического бодрствования или д) низковольтная дизритмия медленного типа в виде паттерна диффузной неопределенной ритмики с преобладанием низкоамплитудной медленной активности преимущественно

тета диапазона(30-60 мкВ).

Часто, наряду с дрейфом, прослеживаются признаки диссоциации уровня бодрствования, то есть на ЭЭГ выявляется региональная неравномерность распределения сомногенных признаков в сочетании с наличием сохранных компонентов ЭЭГ, указывающих на сохранный уровень бодрствования, такие как регулярный альфа-ритм в затылочных и преобладание бета-ритма в лобных отделах.

Традиционный подход анализа ЭЭГ у 120 детей с СДВГ показал, что наиболее характерным для детей с диагнозом СДВГ, по сравнению с группой контроля, оказалось усиление выраженности негрубой медленной активности, или диффузно, или регионально, что свидетельствует о значительном присутствии тормозных, сомногенных влияний на формирование корковой ритмики одновременно с присутствием типовых признаков бодрствования. У трети пациентов отмечалось изменение мозговой ритмики в виде альфа ритма в виде замедления альфа-ритма, спонтанного снижения или роста амплитуды альфа-колебаний, дрейф его распространенности или спонтанное угасание. Наиболее характерным для детей с диагнозом СДВГ, по сравнению с группой контроля, оказалось усиление выраженности негрубой медленной активности диффузно или регионально, что свидетельствует о значительном присутствии тормозных, сомногенных влияний на формирование корковой ритмики одновременно с присутствием типовых признаков бодрствования, наличия бета-ритма в передних отделах ритма, сохранности правильности зонального частотного и амплитудного распределения. Пространственное преобладание выраженности негрубой медленной активности наблюдалось или диффузно, или с регионарным преобладанием. По данным спектрального анализа было отмечено возрастание медленной активности преимущественно или в передних, или в задних, или в теменно-центральных, а то и во всех отделах. Так же в рамках клинического бодрствования непостоянно встречались специфические электроэнцефалографические признаки сна: сонные веретена сигма ритма или веретена низкочастотного бета-ритм в передних отделах (12%).

Полученные данные свидетельствуют, что уровень бодрствования неоднороден. Повышение активности медленных волн диффузно или регионарно на ЭЭГ у детей с СДВГ в сочетании с другими сомногенными признаками, должно трактоваться, как проявление диссоциации уровня бодрствования. Такая трактовка с одной стороны не противоречит известному регулируемому механизму восходящих активирующих и тормозящих влияний на кору головного мозга, с другой стороны - хорошо согласуется с основными клиническими признаками СДВГ: снижению вниманию, расторможенности. Нарушенный баланс восходящих влияний объясняет также причину формирования аномальных внутримозговых связей по данным когерентного анализа ЭЭГ. Патогенетическое толкованием развития симптомов СДВГ с позиции пространственной неравномерности уровня бодрствования по данным ЭЭГ объясняет механизм снижения уровня внимания, самоконтроля в сочетании с двигательной расторможенностью.

Список литературы:

1. Иванов Л.Б. Неэпилептическая электроэнцефалография, ООО НМФ «МБН», 2013.
2. Иванов Л.Б., Психофизиологическая трактовка параметров биоэлектрической активности головного мозга в норме и патологии, с.156-183, в кн.: Электроэнцефалография, под редакцией М.В.Александрова, Сакт-Петербург, 2018, 208 с.
- 3.Латаш Л.П. Гипоталамус, приспособительная активность и электроэнцефалограмма, Москва. Издательство «Наука», 1968.
4. Росман С.В. Диагностические возможности дисперсионного картирования электроэнцефалограммы// Психическое здоровье, № 6, 2013, стр.64-69

Молекулярные механизмы изменений сна с суточным цикле

Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Гузеев М.А., Екимова И.В.

Генная экспрессия стресс-шаперонов семейства HSP70 (70 kDa Heat Shock Proteins), в т.ч. индуцибельного Hsp70i, противодействует конформационным изменениям белков. Эффективная работа этого механизма выявлена нами ранее в животных моделях стресса, лихорадки, повышенной тревожности, различных видов эпилепсии и при переходе от доклинической к клинической стадии болезни Паркинсона [Ekimova et al., 2010, 2018; Пастухов и др., 2010-2017]. Сегодня мы акцентируем внимание на роли экспрессии шаперонов HSP70 в суточном цикле бодрствование–сон, в т.ч. в молекулярных механизмах взаимоотношений между медленноволновым (МВС) и парадоксальным (ПС) сном. В группе Крэйга Геллера [Terao et al., 2003, 2006] показано, что продление бодрствования у мышей за счет лёгкой депривации приводит к возрастанию белков с нарушенной укладкой. Это приводит к формированию сигнала для генной экспрессии шаперонов unfolded protein response, UPR [Naidoo 2005, 2009]. После 6 ч депривации найдена экспрессия 5 шаперонов в 7 областях мозга, которая через 4 ч резко «затухает» и авторы не смогли определить, в каком состоянии сна остаются «следы» экспрессии. Работы об экспрессии шаперонов в ПС отсутствуют. У человека и теплокровных животных начало неактивной фазы суток характеризуется максимальной представленностью глубокого МВС (стадия «дельта» сна) и сильным сокращением энергетических потребностей мозга, что создаёт оптимальные условия для реализации ключевой биологической функции сна - повышения скорости синтеза белков в мозге [Nakanishi et al., 1997; Siegel, 2005; Mackiewicz et al., 2008; Dworak et al., 2010]. Данные об окислении жиров и большом выходе энергии во время сна, приведенные в обзоре группы Maiken Nedergaard [Aalling et al., 2018] в целом не противоречат работам [Nakanishi et al., 1997] и других авторов. Показано также, что увеличение глубокого МВС можно вызвать подавлением синтеза белков салюбриналом [Methippara et al., 2009, 2012]. Очень важно, что интенсификация синтеза белков может сопровождаться накоплением белков с нарушенной укладкой [Schubert et al., 2000; и др.], являющихся серьезной угрозой для выживания нейронов и молекулярной основой старения мозга и развития нейродегенеративных заболеваний. Вопрос о поиске молекулярных механизмов, способных «охранять» ключевую функцию сна, не поднимался. Полученные нами данные и анализ литературы позволили высказать гипотезу [Пастухов, 2016]: условия ПС как археободствования, содержащего элементы эндогенного стресса [Ковальзон, 2011], представляются приемлемыми для экспрессии стресс-шаперона Hsp70. На первом этапе проверки гипотезы изучены 6 экспериментальных моделей у крыс. Наиболее адекватной оказалась модель «циркадианных» изменений сна. С помощью метода ПЦР-РВ впервые установлено, что в условиях естественной максимальной представленности ПС во 2-й половине неактивной фазы суток его общее время в 6 раз выше, а уровень экспрессии гена hspa1, кодирующего Hsp70i, в nucleus reticularis pontis oralis (NRPO) в 3 раза выше по сравнению с этими показателями в период наименьшей представленности ПС [Пастухов, Симонова, 2018]. NRPO - единственная структура, разрушение которой приводит к потере электрофизиологических признаков ПС [Jones, 1991]. В каких структурах мозга, помимо NRPO, происходит экспрессия гена hspa1 и/или генов других шаперонов во время ПС, остаётся неизвестным. В нашей работе в преоптической области гипоталамуса (ПО) и сенсомоторной коре значимых различий в экспрессии hspa1 между повышенной и пониженной представленностью МВС и ПС не обнаружено. Полученные данные позволяют предполагать, что экспрессия гена hspa1 реализуется в условиях повышенной представленности ПС и является одной из важнейших новых функций ПС, необходимой для «исправления» дефектных белков.

Максимальная представленность ПС у крыс и у многих видов теплокровных животных и человека наблюдается к концу неактивной фазы суток, через 3-7 ч после возрастания глубокого МВС в начале неактивной фазы суток. Возможно, экспрессия гена *hspa1* в ПС касается тех белков с нарушенной укладкой, которые накапливаются при интенсивном синтезе белков во время глубокого МВС. Отставленный период накопления Hsp70i в нервных клетках [Маргулис, Гужова, 2000 и др.] примерно совпадает по времени с формированием сигнала UPR. Как влияет угнетение ПС на экспрессию шаперонов во время ПС и взаимоотношения между МВС и ПС? Что происходит при угнетении ПС, выяснено группой А. Rechtschaffen [Rechtschaffen, 1989, 1998]. В результате 9-летнего исследования было установлено, что при тотальной депривации сна и при селективной депривации ПС умирают все крысы, но отдельные грызуны живут тем дольше, чем больше остаётся квота ПС. Несмотря на множество регистрируемых показателей авторы не смогли определить главную причину гибели животных. К сожалению, нарушения интенсивности синтеза белков и экспрессия стресс-шаперонов не исследовались. В наших опытах, в модели 6-и ч селективной депривации ПС показано: 1) от начала к концу депривации ПС увеличивается (от 2 до 8-9%); 2) опережающее максимальное повышение глубокого МВС, в отличие от предыдущей, «циркадианной» модели, отсутствует; 3) максимальная представленность глубокого МВС, во время которого Nakanishi et al. (1997) установили интенсификацию синтеза белков в мозге, в «циркадианной» модели в 2.1 раза превышает количество глубокого МВС в период «отдачи» после селективной депривации; 4) хотя возрастание общего времени ПС во время феномена «отдачи» достигает значения 19%, сопоставимого с «циркадианной» моделью (16%), повышение уровня экспрессии гена *hspa1* и содержания белка Hsp70i в коре мозга, ПО и NRPO в селективной модели не происходит. Мы предполагаем, что нарушение временных и количественных взаимоотношений между МВС и ПС в суточном цикле может быть одним из неблагоприятных условий для экспрессии *hspa1*, создаваемых селективной депривацией ПС, по крайней мере, в течение первых 6 ч депривации.

Данные литературы и результаты анализа указывают на критическое значение ежедневного ускорения синтеза белков (во время глубокого МВС) и изменений экспрессии шаперонов (в состояниях бодрствования и ПС) для всех процессов жизнедеятельности гомеотермов, включая функционирование нервных клеток, поддержание протеостаза и гомеостаза сна, восстановление структуры и функции ЦНС. Для того, чтобы ответить на вопросы о ключевой функции ПС, как «второго» сна, и «почему утро вечера мудренее», остаётся ещё много информационных пустот.

Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ №16-04-01537 и государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012290427-7).

Восстановление сна после тотальной депривации в условиях длительного недостатка эндогенного шаперона HSP70 в «Центре» сна

Симонова В.В., Гузеев М.А., Пастухов Ю.Ф.

Семейство белков теплового шока 70кДа (HSP70) – основная группа шаперонов, ответственная за поддержание протеостаза в клетках. В современной литературе обсуждаются гипотезы о том, что синтез макромолекул – одна из ключевых функций сна [Mackiewicz et al., 2007] и что молекулярные шапероны играют важную роль в биосинтезе белков и восстановлении сна [Terao et al., 2003; 2006]. Однако, большинство данных, послуживших обоснованием этих гипотез, получены на стрессовых моделях тотальной депривации покоя или всего сна. Такие условия вызывают экспрессию сразу нескольких групп шаперонов во многих областях мозга, и потому остаются открытыми два вопроса [Пастухов, 2016]: какой из шаперонов вовлечен в регуляцию сна в наибольшей степени и какая фаза сна – медленный или парадоксальный – больше зависит от работы шаперонов.

Созданная нами модель тотальной депривации сна принципиально отличается от использованных ранее. Депривацию проводили на фоне длительного снижения Hsp70 локально в «центре» сна в преоптической области гипоталамуса крыс методом РНК-интерференции. В период с 2 до 8 недель после трансфекции лентивирусной конструкцией (ЛВК-Hsp70), которая запускает РНК-интерференцию, регистрировали полисомнограммы в условиях свободного поведения животных с помощью телеметрической установки Dataquest A.R.T. System (DSI, США). Тотальную депривацию сна длительностью 6 ч проводили во второй половине светлой фазы суток (11-17 ч) с помощью платформы-шейкера.

При долговременном снижении уровня Hsp70 в преоптической области гипоталамуса на 50% «отдача» медленного сна ослабевает. Максимум «отдачи» медленного сна, который приходится на первые 3 ч после депривации, в условиях недостатка Hsp70 оказывается ниже, чем в контроле. В группе животных, получавших ЛВК-Hsp70, общее время медленного сна в течение восстановительного периода достоверно не превышает фоновых значений контрольной группы без депривации. На динамику восстановления парадоксального сна после депривации снижение содержания Hsp70 в преоптической области гипоталамуса значимо не влияет. Как и в контрольных условиях, общее время парадоксального сна превышает фоновый уровень в течение 9 ч после окончания депривации.

Результаты исследования указывают на участие шаперона Hsp70 в поддержании гомеостаза сна у крыс. «Отдача» сна необходима для восстановления структуры и функций нервных клеток после стресса, вызванного тотальной депривацией. Хотя депривация запускает экспрессию шаперонов разных семейств, этого оказывается недостаточно для полного восстановления медленного сна после депривации в условиях подавления синтеза Hsp70. Можно полагать, что именно индуцибельный Hsp70 в «центре» сна в преоптической области гипоталамуса задействован в молекулярных механизмах поддержания медленного сна. Небольшой дефицит медленного сна и полное восстановление парадоксального сна по сравнению с контрольной группой свидетельствует об активации других шаперонов в преоптической области или в других структурах мозга, которые участвуют в модуляции сна.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012290427-7).

**Пилотное исследование ассоциации носительства
однонуклеотидного полиморфизма Q223R гена *LEPR* у
больных с синдромом перекрёста (синдром обструктивного
апноэ/гипопноэ сна и хронической обструктивной болезни
лёгких)**

*Алексеева О.В.¹, Шнайдер Н.А.¹, Зобова С.Н.^{1,2}, Демко И.В.¹,
Петрова М.М.¹, Ольшанская А.С., Никонова Е. В.¹, Гончарова Е.
В.¹*

Введение. Сочетание синдрома обструктивного апноэ /гипопноэ сна (СОАГС) и хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является состоянием взаимного отягощения. Синдром перекреста определяется как ассоциация СОАГС с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). За последние годы накапливается всё больше данных, что генетические факторы влияют на развитие СОАГС. В ряде случаев это патологическое состояние явно генетически детерминировано. Взаимодействие генов, которые влияют на ожирение, черепно-лицевую морфологию, возникновение дыхательных расстройств, дневную сонливость, могут влиять на экспрессию предрасположенности к СОАГС при «благоприятных» внешних факторах, в связи с чем СОАГС следует рассматривать как мультифакторное (полигенное) наследственное заболевание. По данным литературы полиморфизм гена рецептора лептина (*LEPR*) rs1137101 (Q223R) является генетическим предиктором развития обструкции верхних дыхательных путей при СОАГС. Показано, что уровень сывороточного лептина коррелирует со снижением функциональных вентиляционных показателей лёгких при ХОБЛ, и не ассоциирован с носительством полиморфизма *LEPR* Q223R.

Цель и задачи – выявить частоту встречаемости полиморфизма rs1137101 (Q223R) гена *LEPR* при синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС), хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), и коморбидности обеих форм патологии (ХОБЛ+СОАГС).

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 77 человек (67.5% (52/77) мужчин и 32.5% (25/77) женщин) в возрасте от 32 до 76 лет, обратившихся в Университетскую клинику Красноярского государственного медицинского университета имени В.Ф. Войно-Ясенецкого. Обследовано с диагнозом СОАГС 45 человек (рассматривается как группа контроля), с диагнозом ХОБЛ – 13 человек, с коморбидностью обеих форм патологии – 19 человек. Средний возраст обследуемых составил 58.4±9.7 года (M±SD). Забор крови в объёме 10 мл из локтевой вены производили в вакуумные пробирки, содержащие 0,5М ЭДТА. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора «ДНК-Сорб-В» на кремниевом сорбенте (103-20, «АмплиПрайм»). Наличие однонуклеотидного полиморфизма rs1137101 определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Corbet Life Science, Австралия) с использованием набора для генотипирования TaqMan Pre-designed SNP Genotyping Assay («Applied Biosystems», USA) и 2.5-кратной реакционной смеси (Кат.№ M-428, «Синтол», Россия). Для маркировки вариантов генотипов были приняты следующие обозначения: гомозиготный (вариант нормы) генотип – AA (аденин/аденин), гетерозиготный генотип по мутантному аллелю – AG (аденин/гуанин), гомозиготный генотип по мутантному аллелю – GG (гуанин/гуанин).

Основные результаты. Результаты генотипирования пациентов с заболеваниями ХОБЛ, СОАГС и коморбидностью обеих форм патологии на носительство полиморфизма гена *LEPR* rs1137101 (Q223R) представлены в таблице 1.

Нами установлено устойчивое равновесие Харди-Вайнберга во всех трёх группах сравнения: для пациентов с диагнозом СОАГС χ^2 составил 0.19 ($p=0.66$), для пациентов с диагнозом ХОБЛ χ^2 был равен 0.07 ($p=0.8$), для лиц с сочетанием обеих форм патологии χ^2 составил 0.12 ($p=0.73$). Таким образом, при соблюдении всех условий генетического равновесия в последующих поколениях можно наблюдать стабильное носительство генотипов полиморфизма гена LEPR Q223R. Устойчивое равновесие Харди-Вайнберга свидетельствует также о том, что данные могут быть проанализированы с помощью мультипликативной модели.

Частота встречаемости полиморфизма rs1137101 (Q223R) гена LEPR при хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ), синдроме обструктивного апноэ/типноэ сна (СОАГС) и коморбидности обеих форм патологии (ХОБЛ+СОАГС).

Таблица 1.

Диагноз	Генотип								
	количество человек, %								
	AA			AG			GG		
	Муж	Жен	Всего	Муж	Жен	Всего	Муж	Жен	Всего
ХОБЛ	3	1	4	5	1	6	3	0	3
	23.1%	7.7%	30.8%	38.4%	7.7%	46.1%	23.1%	0%	23.1%
СОАГС	4	7	11	13	8	21	6	7	13
	8.9%	15.5%	24.4%	28.9%	17.8%	46.7%	13.4%	15.5%	28.9%
ХОБЛ+ СОАГС	3	0	3	10	0	10	5	1	6
	15.8%	0%	15.8%	52.6%	0%	52.6%	26.3%	5.3%	31.6%

Частота встречаемости аллеля А (дикий тип) для лиц с заболеванием ХОБЛ составила 53,8%, для лиц с СОАГС – 47,8% (отношение шансов (OR) 1.28; 95% CI 0.53-3.06). Частота носительства мутантного аллеля G для лиц с заболеванием ХОБЛ (случай) и для больных СОАГС (контроль) составила, соответственно, 46,2% и 52,2% (OR 0.78; 95% CI 0.33-1.88). Не было выявлено статистически достоверных различий в частоте носительства как аллелей ($\chi^2=0.3$; $p=0.59$), так и генотипов ($\chi^2=0.28$; $p=0.87$). Для гомозиготного генотипа AA OR составило 1.37 (95% CI 0.35-5.35), для гетерозиготного генотипа AG OR оказалось равным 0.98 (95% CI 0.28-3.38), для патологического гомозиготного генотипа GG OR было определено как 0.74 (95% CI 0.17-3.12). Частота встречаемости аллеля А при коморбидности ХОБЛ и СОАГС составила 42.1%, аллеля G – 57.9% (при сравнении с группой больных СОАГС $\chi^2=0.35$; $p=0.56$). Отношение шансов для аллеля А составило 0.79 (95% CI 0.37-1.71), для аллеля G – 1.26 (95% CI 0.59-2.7). При сравнении частоты носительства генотипов в группе коморбидности с группой контроля (СОАГС) для генотипа AA OR составило 0.58 (95% CI 0.14-2.37), для гетерозиготного генотипа AG OR было определено как 1.27 (95% CI 0.43-3.72), для патологического гомозиготного генотипа GG OR=1.14 (95% CI 0.36-3.63). В частоте встречаемости генотипов достоверных отличий выявлено не было ($\chi^2=0.59$; $p=0.75$). При сравнении частот аллелей у лиц с ХОБЛ и коморбидностью не было выявлено статистически значимых отличий ($\chi^2=0.85$; $p=0.36$): для аллеля А OR 0.62 (95% CI 0.23-1.7), для мутантного аллеля G OR 1.6 (95% CI 0.59-4.38). Не было выявлено достоверных различий и при сравнении частоты носительства генотипов ($\chi^2=1.05$; $p=0.59$): для генотипа AA OR 0.42 (95% CI 0.08-2.32), для генотипа AG OR 1.3 (95% CI 0.32-5.33), для генотипа GG OR 1.54 (95% CI 0.31-7.72).

Заключение. Несмотря на то, что в данном исследовании не было получено достоверных различий в частоте носительстве аллелей и генотипов у лиц с изолированными СОАГС или ХОБЛ по отношению к синдрому перекрёста, что может быть обусловлено недостаточной репрезентативности выборки пилотного исследования, наблюдается отчётливая тенденция к увеличению доли носителей патологического гомозиготного генотипа GG по полиморфизму rs1137101 у лиц коморбидностью обеих форм патологии. Противоположная тенденция отмечается в отношении носительства гомозиготного генотипа AA.

Сердечно сосудистые осложнения у пациентов с СОАС после имплантации ЭКС

Ренко И.Е.

Вопросы связанные с диагностикой и терапией аритмий на фоне СОАС по прежнему остаются весьма актуальными и требуют дальнейшего изучения.

В основе патогенеза аритмий при СОАС лежит дисбаланс активности симпатической и парасимпатической нервной системы, но также нельзя не учитывать роль интермиттирующей гипоксии, ассоциированной с развитием окислительного стресса, который приводит к повреждению самих кардиомиоцитов, в том числе проводящей системы сердца и соответственно изменению их возбудимости, проводимости, автоматизма и сократимости.

Согласно клиническим рекомендациям по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств, при сочетании брадиаритмии с СОАС, показано проведение СИПАП терапии с последующим повторным суточным мониторингом ЭКГ и решением вопроса о необходимости имплантации ЭКС. До настоящего времени не проведены клинические исследования показывающие эффективность СИПАП терапии в зависимости от продолжительности пауз ритма, типа аритмии и продолжительности самой терапии. Поэтому, в данных рекомендациях не указано, как долго возможно проводить СИПАП терапию до принятия решения об имплантации постоянного ЭКС.

Приведены 2 клинических примера пациентов направленных для решения вопроса об имплантации ЭКС. В первом демонстрируется высокая эффективность СИПАП терапии у пациентки с паузами ритма более 5 секунд на фоне СОАС, в связи с чем сняты показания к имплантации ЭКС. Во втором случае, пациентка с паузами ритма более 10 секунд направлена на имплантацию ЭКС в связи с отказом от подбора СИПАП терапии и имеющимся высоким риском внезапной смерти.

Вопрос о клинической значимости брадикардий связанных с СОАС требует дальнейшего изучения. Большая сложность при диагностики и лечении, обнаруживаемых у пациентов с обструктивным апноэ нарушений сердечного ритма обусловлена также тем, что, как правило, такие больные имеют многие другие факторы риска и сочетанную сердечно-сосудистую патологию, так что роль нарушений дыхания во время сна не всегда представляется однозначной. Несмотря на исходно доброкачественный ее характер, и высокую вероятность устранения брадикардии на фоне СИПАП терапии, выраженная брадикардия сопровождается существенным уменьшением перфузии, что, с одной стороны, в сочетании с вызываемой апноэ десатурацией теоретически может вызывать гипоксическое повреждение органов. С другой стороны, если имплантировать ЭКС пациенту с брадиаритмией на фоне выраженной гипоксемии связанной с СОАС, это также может привести к еще большему увеличению риска инфаркта миокарда и внезапной смерти, при отсутствии СИПАП терапии.

Высокая распространенность СОАС среди пациентов с уже имплантированным искусственным водителем ритма послужила основанием проведения исследований с целью оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов.

Представлены данные 2 наблюдений.

Наблюдение N 1.

Методы: В исследование включена группа пациентов из 39 чел. Всем пациентам проведено исследование – кардиореспираторный СМЭКГ на системе «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург)

По степени тяжести СОАС пациенты разделены на 4 группы: 1.СОАС тяжелая форма – 6 чел- 15% , (ИАГ составил 40.1+3.5 в час) . 2.СОАС средней степени тяжести 9 чел – 23% ,(ИАГ составил 20.3+3.4. 3). СОАС легкой степени тяжести 16 чел – 41% (ИАГ составил 8.1+2.2 в час). 4.Группа пациентов с ИАГ менее 5 в час (норма)-8 чел – 20% (ИАГ составил 2.7+1.2 в час). Период наблюдения 3 года. СИПАП терапию не получают.

Результаты: за 3 года наблюдения с 2013г по 2016г , в группе пациентов с СОАС средней степени тяжести выявлен высокий риск ОИМ (1 пациент – 11%), внезапной смерти (2 пациента – 22%)

По результатам данного наблюдения в группе пациентов после имплантации ЭКС с СОАС средней степени тяжести выявлен повышенный риск ОИМ и ВСС .

Методы: В исследование включена группа пациентов из 35 чел. Всем пациентам проведено исследование – кардиореспираторный СМЭКГ на системе «Кардиотехника» (Инкарт, Санкт-Петербург)

По степени тяжести СОАС пациенты разделены на 4 группы: 1.СОАС тяжелая форма – 6 чел- 17% , (ИАГ составил 39+7.6 в час) . 2.СОАС средней степени тяжести 14 чел – 40% ,(ИАГ составил 21.35+4.7). СОАС легкой степени тяжести 12 чел – 34% (ИАГ составил 8.1+2.3 в час). 4.Группа пациентов с ИАГ менее 5 в час (норма)-3 чел – 9% (ИАГ составил 3+ 1 в час). Период наблюдения 3 года. СИПАП терапию не получают.

Получив высокую распространенность СОАС у пациентов с ЭКС, отсутствием достоверной группы контроля- пациентов без СОАС (ИАГ менее 5 в час), при оценке результатов данного наблюдения группа разделена на пациентов с СОАС с ИАГ более 15 в час (20 пациентов) и группа пациентов с ИАГ менее 15 в час (15 пациентов).

Результаты: за 3 года наблюдения с 2016г по 2019г , в группе пациентов с СОАС с ИАГ более 15 в час выявлен высокий риск ОИМ (3 пациента – 15%), по сравнению с группой пациентов с СОАС при ИАГ менее 15 в час, (1 пациент 6.5%).

По результатам данного наблюдения в группе пациентов имеющих СОАС с ИАГ более 15 в час выявлен повышенный риск ОИМ.

Выводы: Поскольку СОАС часто сопровождается различными нарушениями сердечного ритма и является их самостоятельной причиной, обструктивное апноэ следует исключать у любого пациента с сердечными аритмиями, если те регистрируются преимущественно во время сна и рефрактерны к традиционной терапии. Так как у пациентов с искусственным водителем ритма имеется крайне высокая распространенность СОАС, повышенные риски ОИМ и внезапной смерти после имплантации ЭКС при отсутствии СИПАП терапии, согласно вышепредставленным наблюдениям, то у потенциальных кандидатов на имплантацию электрокардиостимулятора следует по умолчанию исключать СОАС и при его выявлении начинать СИПАП терапию , поскольку своевременная диагностика и лечение СОАС позволит предотвратить развитие серьезных осложнений, улучшить качество и увеличить продолжительность жизни таких пациентов.

«Сон в различные периоды жизни женщины: от менархе до климактерия»

Мадаева И.М.

Женщин отличает множество возрастных периодизаций жизненного цикла, каждый из которого характеризуется своими физиологическими особенностями (менструальный цикл, беременность, лактация, климактерический период) и различными гормональными сдвигами, что не может не отражаться на такой важной составляющей качества жизни как сон. Результаты ряда исследований последнего десятилетия подтверждают тот факт, что женщины, в отличие от мужчин, имеют более высокий риск нарушений сна (12, 4% против 9,9%). По данным ряда авторов, женщины чаще, чем мужчины предъявляют жалобы на неудовлетворительное качество сна. Характерная кривая гормонального профиля, связанная с фолликулярной и лютеиновой фазой, балансом эстрогенов, прогестерона и фолликулостимулирующего гормона определяет качественные и количественные характеристики сна. Характерные дисфорические нарушения, связанные с понижением общего тонуса, ухудшением настроения, преходящими нарушениями сна входят в общую картину, т.н., предменструального синдрома. Чаще все нарушения сна связаны с трудностями засыпания, частыми ночными и затрудненными утренними пробуждениями, что свидетельствует о нарушении регуляции цикла «сон- бодрствование», значимо снижая качество жизни.

Будут представлены результаты собственных исследований, посвященные сну беременных. Было установлено, что у беременных с obstructивными нарушениями дыхания во время сна отмечается дестабилизация и дезинтеграция системы гомеостаза сна, проявляющаяся грубой фрагментацией в виде укорочения длительности глубоких и преобладания поверхностных стадий. Выявлена высокая частота нарушений дыхания во время сна во время беременности, приводящие к гипоксии матери и плода. Доказано неблагоприятное влияние на течение беременности и исходы родов.

Будут представлены собственные данные о частоте и характере нарушений сна в климактерическом периоде у женщин русского и бурятского этноса. Продемонстрированы результаты исследований циркадной ритмики секреции мелатонина в различные фазы климактерического периода женщин различных этнических групп, данные о частоте генотипов и аллелей полиморфного маркера 3111T/C гена Clock в межэтническом аспекте и в зависимости от наличия сомнологической патологии, а также особенности течения метаболических процессов в периоде возрастного эстрогендефицита.

Полисомнография с синхронизированным видеомониторингом для оценки нарушений сна и их влияние на течение эпилепсии.

Николаенко М. В.

Актуальность темы обусловлена тем, что расстройства сна представляют на сегодняшний день глобальную проблему современного индустриального общества. Возникающие значимые нарушения качества сна и бодрствования, приводят к хронической депривации сна, вызывая учащение эпилептических приступов у больных эпилепсией. Сочетание расстройств сна и эпилепсии, частота этих расстройств, разнообразные клинические «маски» нарушений сна и эпилептических приступов требуют применения высокотехнологических методов диагностики. Более широкая в клиническом применении видео–ЭЭГ полисомнография (видео–ЭЭГ ПСГ) позволяет комплексно оценивать различные двигательные расстройства во сне, вокализации, расстройства дыхания, нарушения поведения, возникающие во сне, особенно подозрительных в отношении эпилептических приступов во сне или парасомний. Целью видео–ЭЭГ ПСГ является определение сопутствующих нарушений сна (особенно расстройств дыхания во сне) у пациентов с эпилепсией, дифференциальная диагностика различных расстройств сна и эпилептических приступов. На практике, не всем пациентам с эпилепсией или с нарушениями сна требуется проведение видео–ЭЭГ ПСГ. В каждом конкретном случае врач должен использовать персонализированный подход. Если имеются жалобы,стораживающие врача в отношении сопутствующих расстройств сна у больных эпилепсией, или имеются подозрения, что нарушения сна носят эпилептический характер, врач назначает комплексное обследование сна с меньшими временными и материальными затратами. Для проведения видео–ЭЭГ ПСГ используются 19 ЭЭГ – каналов, а также полиграфические каналы: ЭЖГ, 2 канала ЭОГ, ЭМГ, датчики рекурсии дыхания, датчики определения потока воздуха, датчик храпа, датчик насыщения крови кислородом (пульсоксиметрия), а также синхронизированную цифровую аудио- и видеозапись. Важным моментом в записи является постоянный контроль персонала за проведением исследования. Самым изученным и распространенным нарушением сна при эпилепсии является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Не всегда при эпилепсии причиной сонливости могут быть частые ночные эпилептические приступы, прерывающие сон, а также принимаемые антиконвульсанты и можно пропустить такой важный фактор, как СОАС. ОАС может ухудшать течение эпилепсии – усугубить тяжесть и увеличить частоту эпилептических приступов, нарушать настроение, ухудшать когнитивную функцию и качество жизни. Предрасполагающим фактором развития СОАС у больных эпилепсией может являться приемом АЭП. Основной механизм провокации приступов при СОАС это частые микропробуждения во время NREM-сна, вызывающие выраженную фрагментацию сна, которая приводит к депривации сна. Основным методом лечения СОАС при эпилепсии является применение CPAP терапии, которая эффективно уменьшает интериктальную эпилептиформную активность на ЭЭГ и частоту приступов.

Выводы: Видео–ЭЭГ полисомнография – это широкое в клиническом применении обследование, которое стоит на стыке эпилептологии и сомнологии и имеет неоспоримые преимущества. Терапия сопутствующих эпилепсии нарушений сна достаточно часто способствует улучшению контроля над эпилептическими приступами без усиления антиэпилептической терапии.

Инсулярное представительство висцеральных систем

В.Г. Александров

К настоящему времени в коре больших полушарий идентифицированы несколько областей, которые принимают непосредственное участие в контроле функций висцеральных систем. Это области межзачаточной коры, которые обладают характерными чертами клеточного строения и образуют обширные, как правило, реципрокные, связи между собой и с нижележащими автономными центрами. В частности, сенсорное и моторное представительство трех висцеральных систем: дыхания, кровообращения и желудочно-кишечного тракта обнаружено в инсулярной коре. Оба представительства проявляют признаки висцеротопической организации. В инсулярную кору поступает висцеросенсорная информация различных модальностей и отсюда же исходят эфферентные импульсы, модулирующие активность нижележащих автономных центров, в том числе на бульбарном уровне. Повреждения островковой коры приводят к опасным для жизни аритмиям, скачкам артериального давления, повреждениям миокарда и нарушениям ритма дыхания, которые обычно наблюдаются во сне. С другой стороны, установлено, что развитие обструктивного сонного апноэ сопровождается изменениями функциональных связей инсулярной коры со структурами головного мозга, которые образуют нервные сети, осуществляющие контроль автономных, сенсорных и когнитивных функций, а также аффективного поведения. Очевидно, что функции коры инсулярной области не ограничиваются автономным контролем, и их понимание возможно только в более широком контексте межцентрального, в частности межкортикального, взаимодействия.

Нарушения сна у пациентов с головными болями

И.В. Фокин

Основные характеристики

Головные боли, связанные со сном, – это группа односторонних или двусторонних цефалгий различной степени тяжести и продолжительности, возникающих во время сна или в момент пробуждения. Это гетерогенная группа различных нозологических форм головной боли, имеющих общую черту, – развитие во время сна или в момент пробуждения. Характеристики специфических подтипов головной боли, связанной со сном, обсуждаются ниже в разделе «Клинические и патологические подтипы».

Клинические и патофизиологические подтипы

В большинстве случаев головные боли, связанные со сном, – это дневные головные боли, которые также могут развиваться во время сна. Сюда относятся первичные головные боли, такие как мигрень, кластерная головная.

боль и хроническая пароксизмальная гемикрания. Существуют и другие виды первичной головной боли, возникающие только во время сна, например, гипнагогические головные боли. Кроме того, вторичные головные боли, связанные с медицинскими, неврологическими, психиатрическими состояниями и нарушениями сна, могут привести к развитию головных болей, связанных со сном.

Мигрени – часто встречающиеся рецидивирующие головные боли умеренной или значительной интенсивности продолжительностью от 4 до 72 часов. Боль обычно носит односторонний пульсирующий характер, усиливается при рутинной физической нагрузке и ассоциируется с тошнотой и/или фотофобией или фонофобией. Она возникает в течение дня или во время сна. Приблизительно в 50% случаев приступы мигрени развиваются между 4 и 9 часами утра. Мигренозные головные боли не имеют чёткой взаимосвязи с конкретными фазами сна. Пациент может проснуться с мигренью вне фазы быстрого сна, в других случаях головные боли могут возникать во взаимосвязи с фазой сна D3. Приступ «классической мигрени» предвращается развитием ауры (если пациент находится в состоянии бодрствования), которая обычно продолжается от 4 до 60 минут и в типичных случаях заключается в появлении гомонимных дефектов полей зрения и мерцательной скотомы. У некоторых пациентов аура может сохраняться или даже начинаться во время фазы головной боли. Напротив, «простая мигрень» не начинается с ауры. Другие признаки неврологической дисфункции могут включать односторонние парестезии, слабость и афазию. При вовлечении ствола головного мозга возможно возникновение вертиго, звона в ушах, дизартрии, снижения слуха, диплопии, атаксии, двусторонних парестезий и изменение уровня сознания. Хорошо описан наследственный синдром с развитием гемиплегии. Гемиплегия носит ипсилатеральный или контралатеральный характер по отношению к локализации головной боли.

Кластерные головные боли – это выраженные односторонние периорбитальные или височные головные боли, которые внезапно начинаются и достигают пика в течение 10 – 15 минут. Они имеют относительно короткую продолжительность и обычно длятся от 15 минут до трёх часов (в среднем, 60 минут). Головные боли развиваются в течение дня во время кластерных периодов – обычно от одного до трёх приступов в день на протяжении одного-двух месяцев. У большинства пациентов в течение года отмечается один кластерный период, однако в ряде случаев этот показатель может варьировать. Головные боли имеют тенденцию к развитию в одно и то же время в течение каждого дня, при том, что, по сообщениям, 75% эпизодов кластерных головных болей возникают в промежутке между 9 вечера и 10 утра. Приступы кластерных головных болей неизменно

сопровождаются одним или несколькими краниальными вегетативными симптомами (например, ипсилатеральной конъюнктивальной инъекцией, слезотечением, заложенностью носа, ринореей, потливостью лба и лица, миозом, птозом или отёком века). Точно установлено, что приступы имеют выраженную тенденцию к развитию во время сна и в значительной степени связаны с фазой быстрого сна.

Хроническая пароксизмальная гемикрания очень схожа с кластерными головными болями и заключается в развитии выраженной односторонней периорбитальной, супраорбитальной или височной боли, сопряжённой с одним или несколькими вегетативными симптомами. Однако приступы обычно имеют более короткую продолжительность (длятся от 2 до 30 минут) и развиваются с большей частотой. Зачастую в течение дня возникает более пяти приступов. В отличие от кластерных головных болей, хроническая пароксизмальная гемикрания исключительно чувствительна к воздействию индометацина. Приступы также имеют чёткую взаимосвязь с быстрой фазой сна.

Гипнические головные боли – нераспространённый тип головной боли, который характеризуется пробуждением пациента в связи с развитием генерализованной или латерализованной головной боли, длящейся не менее 15 минут (диапазон – от одной до 180 минут), с частотой не менее 15 раз в месяц. Дебют заболевания в типичных случаях наступает после 50 лет, несмотря на то, что схожие типы головных болей в редких случаях описываются у более молодых индивидуумов, включая детей. По сравнению с кластерными головными болями, гипнические головные боли являются менее выраженными, чаще – двусторонними, и не сопровождаются присоединением краниальных вегетативных симптомов. Могут наблюдаться изолированные тошнота, фотофобия или фонофобия. Приступы могут возникать 1–3 раза в течение ночи, при этом многие пациенты сообщают о том, что головные боли развиваются в одно и то же время ночи. Эти головные боли имеют тенденцию к развитию во время фазы быстрого сна. Однако, также сообщалось, что они развиваются и во время фазы сна D3. У многих пациентов наблюдался положительный терапевтический ответ на препараты лития, индометацин и кофеин.

Храп и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) также могут привести к развитию головных болей, возникающих во время сна или при пробуждении.

Демографические данные

Точные показатели распространённости головных болей, связанных со сном, неизвестны. Согласно одному исследованию, проведённому в клинике головной боли, 17% всех пациентов с головной болью предъявляют жалобы на ночные и возникающие рано утром головные боли, приблизительно половина из этих эпизодов имела взаимосвязь с идентифицируемыми нарушениями сна. Однако многие типы первичной головной боли также могут возникать во время сна.

Предрасполагающие и провоцирующие факторы

Мигренозные головные боли имеют несколько predisposing факторов, отличающихся у разных пациентов. Однако известно, что стресс, релаксация, изменения погоды и атмосферного давления, изменения паттерна сна, гипогликемия и употребление специфических пищевых продуктов (например, шоколада, китайской еды, алкоголя) являются триггерами мигренозных головных болей. Алкоголь также является predisposing фактором кластерных головных болей и хронической пароксизмальной гемикрании. Сообщалось, что СОАС и сопутствующая ему гипоксия являются триггерами кластерной головной боли. Однако синдром апноэ во сне может также являться predisposing фактором других типов головной боли и сам по себе может приводить к развитию утренних головных болей. Изменения паттерна сна и бессонница являются predisposing факторами для развития головных болей.

Наследственные типы

До 80% пациентов с мигренью имеют семейный анамнез этого заболевания. Семейная гемиплегическая мигрень наследуется по аутосомно-доминантному типу и при этом характеризуется рядом генетических мутаций, идентифицируемых в хромосомах 1 и 19. Кластерные головные боли не характеризуются столь сильной семейной предрасположенностью, как мигренозная головная боль, однако у родственников первой степени родства исследуемых пробандов с кластерными головными болями в семь раз увеличивается вероятность развития кластерных головных болей, а уровень конкордантности у монозиготных близнецов достигает 100%. Паттерны наследования гипнагогической головной боли неизвестны.

Дебют, течение и осложнения

Мигренозная головная боль обычно дебютирует на втором или третьем десятилетии жизни, при этом у мужчин дебют наступает чуть ранее, чем у женщин. Средний возраст дебюта кластерной головной боли составляет 28 лет. Хроническая пароксизмальная гемикрания характеризуется широким диапазоном дебюта, с периода детства до преклонного возраста. Большинство пациентов с гипнической головной болью являются лицами старшего возраста, поскольку дебют заболевания возникает в возрасте 40 – 82 лет. Опухоли головного мозга больше распространены среди лиц пожилого возраста и чаще возникают, начиная с пятого десятилетия жизни и до преклонного возраста.

В большинстве случаев головные боли, связанные со сном, носят доброкачественный характер и имеют тенденцию к снижению частоты возникновения с увеличением возраста пациентов. Могут наблюдаться спонтанные ремиссии, длящиеся от нескольких месяцев до нескольких лет. Беременность может оказывать различное влияние на эти головные боли. Мигрени имеют тенденцию к уменьшению с увеличением возраста пациентов, а у женщин могут прекратиться после наступления менопаузы. Кластерные головные боли, как следует из их названия, возникают в виде серии приступов (кластеров) и характеризуются интервалами ремиссии, длящимися на протяжении от нескольких месяцев до двух лет. Они также имеют тенденцию к уменьшению с увеличением возраста. Гипническая головная боль наблюдается нечасто. Головные боли у пациентов с опухолями связаны с повышением внутричерепного давления и имеют тенденцию к уменьшению на фоне лечения первичного очага и снижения внутричерепного давления. Некоторые пациенты с СОАС сообщают об уменьшении головной боли после лечения апноэ. Головные боли, связанные со сном, могут приводить к нарушению сна и бессоннице со снижением эффективности сна. Кластерные головные боли, регулярно развивающиеся во время сна, также могут приводить к преходящей ситуационной бессоннице, которая может разрешиться после наступления ремиссии или лечения кластерной головной боли. В зависимости от этиологии головной боли, связанной со сном (например, опухоль мозга), могут возникнуть другие осложнения.

Патология и патофизиология

Некоторые анатомические области часто вовлекаются как в физиологию сна, так и в процесс развития головных болей. К ним относятся ствол головного мозга и диэнцефалон, в особенности, вентролатеральное периакведуктальное серое вещество и задний отдел гипоталамуса. С нейрхимической точки зрения, аденозин, мелатонин и орексин также вовлекаются как в функцию регуляции сна, так и в процесс развития головных болей. Дисфункция быстрой фазы сна и механизмов пробуждения часто возникает при различных типах головной боли. Данные трансгенных моделей показывают, что нарушение сна наблюдается при двух формах семейной мигрени. Однако современные механистические объяснения взаимосвязи между функцией сна и головной болью носят гипотетический характер.

Объективные данные

Необходимо более полное определение полисомнографических аспектов головных болей, связанных со сном. Сообщается, что мигренозная головная боль возникает во взаимосвязи с быстрой фазой сна или фазой сна N3. Также у пациентов с мигренью наблюдалось чрезмерное преобладание фазы сна N3. Однако крупные контролируемые исследования не проводились. В 50% случаев кластерные головные боли и большая часть эпизодов хронической пароксизмальной гемикрании связаны с быстрой фазой сна. СОАС и гипоксия во время сна могут утяжелять течение других головных болей, связанных со сном, либо могут являться независимой причиной головной боли. Гипническая головная боль возникает во время сна, согласно последним сообщениям, – во время быстрой фазы сна, и редко – во время фазы сна D3. Таким образом, в большинстве случаев головные боли, связанные со сном, могут иметь некоторую взаимосвязь с быстрой фазой сна, однако характерные или патогномонические полисомнографические аспекты отдельных синдромов головной боли неизвестны.

Исследования с нейровизуализацией (компьютерная томография, магнитно-резонансное сканирование головы или ангиография) могут проводиться для исключения структурных, сосудистых или инфекционных процессов, способных привести к развитию головных болей.

Использование нелинейной регрессионной модели для выявления эффективности воздействия музыки с бинауральными биениями на характеристики дневного сна

Д.Е. Шумов, И.А. Яковенко, В.Б. Дорохов

Биения – это объективное физическое явление, возникающее при наложении двух колебательных процессов близкой частоты. В психоакустике различают «бинауральные» и «монауральные», или акустические, биения. Акустические низкочастотные биения проще всего услышать, если 2 электрических сигнала с постоянной, но немного отличающейся частотой (например, 200 и 204 Гц), смешать и подать в звуковой преобразователь (динамик), – в результате мы услышим периодическое нарастание и спад громкости звука на разностной частоте, в данном случае, 4 Гц. Но можно подать те же сигналы раздельно в каждое ухо (с использованием стереонаушников) – тогда одно ухо будет слышать тон с частотой 200 Гц, а другое – 204 Гц. В этом случае мы тоже ощутим биения, и с той же частотой 4 Гц, но иметь они будут уже иную природу. Такие биения называются бинауральными.

Основываясь на результатах предварительных исследований [1] о положительном влиянии прослушивания бинауральных биений на процесс засыпания, было предложено использовать технологию наложения бинауральных биений для создания «сомногенной» музыки.

Для проверки гипотезы о положительном влиянии такой музыки на процесс развития дневного сна была проведена серия парных 20-минутных экспериментов (один опыт с музыкой и один без неё) по контрбалансированной схеме с 21 испытуемым. В качестве параметра для сравнения экспериментальной и контрольной серий была выбрана латентность наступления 2-й стадии сна. Проводилась регистрация 16 каналов ЭЭГ по монополярной схеме 10-20, а также ЭКГ и ЭОГ, при помощи беспроводного устройства «Нейрополиграф 24» производства «Нейротех», Таганрог.

Во время дневного сна 2-я стадия сна не наблюдалась в контрольных опытах у 6-ти испытуемых из 21, а в опытах с музыкой – только у 3-х из 21. У оставшихся испытуемых, среднее значение латентности 2-й стадии, и стандартное отклонение составили $8,9 \pm 5,8$ мин в контроле и $7,9 \pm 2,8$ мин с музыкой. Сравнении данных этих двух серий по парному критерию Уилкоксона не выявило достоверных различий в латентности 2 –ой стадии сна. Однако визуальное сравнение гипнограмм сна этих двух серий, показал значительное большую суммарную длительность 2 и 3 стадий сна в экспериментах с предъявлением музыки.

Поэтому дополнительно для статистического анализа данных была исследована такая характеристика, как непрерывность сна. Для оценки непрерывности сна под воздействием звука, по аналогии с работой [2], была выбрана нелинейная логистическая модель, определяемая уравнением Ферхюльста:

$$P(t) = A / (1 + \exp(B - C * t)) \quad (*)$$

Изначально это уравнение описывает один из вариантов роста численности популяции живых существ в зависимости от времени, но в нашем случае можно соотнести «Р» – с количеством заснувших испытуемых (т.е. испытуемых, находящихся на 2-й и 3-й стадиях сна), "А"– с максимально возможным количеством заснувших испытуемых в данных условиях опыта; "С" – со скоростью засыпания. В соответствии с этой моделью, для экспериментальной и контрольной серий, на каждой 30-секундной эпохе записи ЭЭГ подсчитывали суммарное число испытуемых Р, находившихся на 2-й или 3-й стадии сна.

Далее, коэффициенты нелинейной регрессии А, В и С уравнения (*) для каждой из серий оценивали по методу наименьших квадратов Левенберга-Марквардта, а затем сравнивали между собой. Оценка параметра А (максимально возможного количества испытуемых, находящихся на 2-й и 3-й стадиях сна) дала А1=15,1 в серии с музыкой против А2=8,8 в контрольной серии, что является высоко значимым различием ($p < 10^{-25}$). Различия в скорости засыпания (параметр "С") не были значимыми ($p = 0,24$), что коррелирует с вышеупомянутым отсутствием значимых отличий латентности 2 –ой стадии сна.

Таким образом, в проведенном исследовании методом нелинейного регрессионного анализа показано, что музыка, содержащая бинауральные биения, оказывает положительное влияние на устойчивость дневного сна, что выразилось в большем количестве испытуемых, находившихся на 2-й и 3-й стадиях сна, за время опытов с музыкой, чем в контроле. Используемый нами метод анализа, может быть использован для выявления отличий в динамике наступления сна, в случаях, когда более простые оценки (например, латентность сна) не позволяют сделать однозначных выводов.

Литература

1. Шумов Д.Е., Арсеньев Г.Н. Свешников Д.С. Дорохов В.Б. 2017. Сравнительный анализ влияния бинауральных биений и сходных видов звуковой стимуляции на процесс засыпания: короткое сообщение. Вестн. Моск. Ун-та, сер. 16, Биология, 72, №1, 39–43.

2. Anderson G. S., Miller N. P. Alternative analysis of sleep-awakening data. Noise control engineering journal. 2007. V.55. №2, 224-245.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант №19-013-00747а) и ООО "Майнд технолоджи" Москва.

Содержание

Предисловие

Калинкин А.Л.

Проявление связи между сердечной деятельностью и активностью в лобно-теменной коре мозга в цикле сон-бодрствование

Лаврова В.Д.

Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа

И.П. Дорошкевич, И.Б. Анисимова, Е.В. Луцик

Факторы, влияющие на качественные клинические особенности дневной сонливости при болезни Паркинсона

Нодель М.Р., Шевцова К.В., Ковров Г.В.

Зависимость степени тяжести обструктивных нарушений дыхания во сне от возраста и антропометрических показателей

А.И. Мирошниченко, К.М. Иванов

Влияние обструктивного апноэ сна показатели липидограммы у пациентов с СД 1 типа

И.П. Дорошкевич, Т.В. Мохорт, Е.В. Луцик, И.Б. Анисимова

Применение метода ритмической транскраниальной магнитной стимуляции для нормализации качества сна у пациентов с тревожным расстройством

Найдич А.М., Лопаткина Т.И.

Эндоскопические причины низкой комплаентности к CPAP-терапии с синдромом обструктивного апноэ во сне тяжелой степени

Зайкина Н.Л., Илюкевич Г.В., Гудный Г.В., Тишкевич Е.С.

Фенотипические проявления у мышей, нокаутных по гену паннексина-1

Ковальзон В.М., Панчин Ю.В.

К вопросу прогнозирования вероятности рецидива фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и /или артериальной гипертензией, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна

Балабанович Т.И., Шишко В.И.

Является ли центральное апноэ во сне патологией у взрослых кошек?

Лиманская А. В.

Сдвиги глюкозотолерантности после подавления третьей стадии ночного сна зависят от индивидуального профиля секреции мелатонина

Украинцева Ю.В., Левкович К.М., Салтыков К.А., Белов Д.А., Meira e Cruz M., Нижник А.Н.

Исследование электрофизиологических и поведенческих показателей при пробуждении, с помощью непрерывно-дискретного психомоторного теста

Черемушкин Е.А., Петренко Н.Е., Яковенко И.А., Дорохов В.Б.

Влияние продолжительности ночного сна на уровень дневной сонливости у студентов медиков с высокой тревожностью

Н.Е. Петренко, Е.А. Черемушкин, Н.Н. Алипов, Г.В. Ковров, А. В. Яковлева, М.С. Генджалиева С.А.Гордеев

Динамика индекса апноэ в отдаленном периоде увулопалатопластики при тяжелой форме СОАС

Крюков А.И., Тардов М.В., Артемьев М.Е., Бурчаков Д.И., Филин А.А.

Расстройства сна у больных юношеской миоклонической эпилепсией: влияние на качество жизни
Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.

Хронофизиологические аспекты пищевого поведения при ночных перекусах у студентов
Будкевич Р.О., Будкевич Е.В., Баницикова Т.Н.

Инновационный метод лечения палатопареза как причины синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых
Шнайдер Н.А., Второв А.В., Поляков А.Ю., Кривопапов А.А., Дюжаков С.К.

Роль полиморфизмов генов, кодирующих 1 этап синтеза мелатонина, в развитии психоневрологических расстройств
Шнайдер Н.А., Москалева П.В., Дмитренко Д.В., Шилкина О.С., Незнанов Н.Г., Насырова Р.Ф.

Исследования сна дают ответ на вековую загадку конвергенции соматических и висцеральных афферентов в спинном мозге
И. Н. Пигарев, М. Л. Пигарева, В. Д. Лаврова, Е. Алмиралл

Клиническая характеристика нарушений сна у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна и хронической обструктивной болезнью лёгких: оригинальное исследование
Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Демко И.В., Лихачёва Л.В., Сей - Тун И. В., Хлуд Т.Е., Усольцева А. А., Алексеева А.Н.

Влияние синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна на плазменный уровень коллагена IV типа и E-кадгерина у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью
Шелкович Ю. Я., Шишко В. И.

Особенности суточной продукции мелатонина у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна
Картович О.А., Шишко В.И.

Многoletние тренды взаимосвязей нарушений сна с отношением к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно - сосудистых заболеваний среди женщин 25-44 лет в России/Сибири
Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.

Сон в период основной неврологической трансформации
А.Б.Пальчик

Двигательная активность ребенка во сне
А.Б.Пальчик

Привязанность и сон: связи и противоречия. Ребенок, которого легко растить
Максудова Е.А.

Внезапное ожирение с гипоталамической дисфункцией и гиповентиляцией: загадочный RONNAD-синдром.
Петрова Н.А., Никитина И.Л., Масель А.С., Новосельцев Д.В., Горшков Д.В., Рупасова К.И.

Поведенческие нарушения сна как причина необоснованного вмешательства в режим кормления ребенка грудного возраста
Зерина Н.А.

Модель формирования инсомнии у детей на основе четырёхфакторной модели Шпильмана
Островецкова А.М.

Эффективность применения поведенческой терапии инсомнии у пациентов с неврологическими нарушениями на примере пациентов с синдромом Ангельмана.
Снеговская О.С., Островецкова А.М.

Эпилепсия и сон. Трудности в дифференциальной диагностике и терапии
А. Б. Кожокару

Метод воздействия на качество ночного сна с помощью слабых электромагнитных полей сверхнизкой частоты

Блохин И.С., Арсеньев Г.Н. Дорохов В.Б.

Гиперсомния как ранний симптом в модели болезни Паркинсона у крыс в среднем и пожилом возрасте

Екимова И.В., Симонова В.В., Гузев М.А., Шемякова Т.С., Белан Д.В., Лапшина К.В., Пази М.Б, Пастухов Ю.Ф.

Уровень бодрствования по данным ЭЭГ, как ведущий компонент трактовки функционального состояния головного мозга человека в норме и при расстройствах психики...

Иванов Л.Б.

Молекулярные механизмы изменений сна с суточном цикле

Пастухов Ю.Ф., Симонова В.В., Гузев М.А., Екимова И.В.

Восстановление сна после тотальной депривации в условиях длительного недостатка эндогенного шаперона HSP70 в «Центре» сна

Симонова В.В., Гузев М.А., Пастухов Ю.Ф.

Пилотное исследование ассоциации носительства однонуклеотидного полиморфизма Q223R гена *LEPR* у больных с синдромом перекрёста (синдром обструктивного апноэ/зипноэ сна и хронической обструктивной болезни лёгких)

Алексеева О.В., Шнайдер Н.А., Зобова С.Н., Демко И.В., Петрова М.М., Ольшанская А.С., Никонова Е. В., Гончарова Е. В.

Сердечно сосудистые осложнения у пациентов с СОАС после имплантации ЭКС

Ренко И.Е.

«Сон в различные периоды жизни женщины: от менархе до климактерия»

Мадаева И.М.

Полисомнография с синхронизированным видеомониторированием для оценки нарушений сна и их влияние на течение эпилепсии.

Николаенко М. В.

Инсулярное представительство висцеральных систем

В.Г. Александров

Нарушения сна у пациентов с головными болями

И.В. Фокин

Использование нелинейной регрессионной модели для выявления эффективности воздействия музыки с бинауральными биениями на характеристики дневного сна

Д.Е. Шумов, И.А. Яковенко, В.Б. Дорохов

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ «СОН - 2019» 14-16 МАРТА 2019
Г., МОСКВА, РОССИЯ

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ.

Научное издание

Подписано в печать 01.08.2019. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. 4,875 л. Тираж 100 экз. Заказ 554.

ISBN 978-5-00150-385-9

