

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ЗДОРОВЬЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Лечение инсомнии представляет собой важную медико-социальную проблему в связи с широкой распространенностью и выраженным отрицательным влиянием на здоровье человека. В развитии инсомнии важную роль играет состояние хронической церебральной гиперактивации, имеющее когнитивные, электрофизиологические и метаболические проявления. Доказано, что расстройства сна – фактор риска развития артериальной гипертензии, метаболического синдрома, расстройства иммунитета и когнитивной сферы. В лечении инсомнии используют нелекарственные и лекарственные средства. В качестве психотерапии эффективна когнитивно-поведенческая терапия. Из лекарственных препаратов для лечения хронической инсомнии наиболее часто применяют небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, а при острой инсомнии – блокаторы гистаминовых рецепторов.

Ключевые слова: сон, инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, доксиламин.

S.L. TSENTERADZE, M.G. POLUEKTOV

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

THE EFFECT OF SLEEP DISORDERS ON HEALTH AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF SLEEP DISORDERS

Treatment of insomnia is an important medical and social problem due to its widespread prevalence and significant negative impact on human health. The state of chronic cerebral hyper-activation, which has cognitive, electrophysiological and metabolic manifestations, plays an important role in the development of insomnia. The sleep disorder has been proven to be a risk factor for the development of arterial hypertension, metabolic syndrome, immunodeficiency disorder and cognitive impairment. Non-medicinal and medicinal products are used to treat insomnia. Cognitive-behavioural therapy may be effective as a psychotherapy. Non-benzodiazepine GABA-receptors agonists are most often used to treat chronic insomnia and histamine receptor blockers to treat acute insomnia among the other drugs of this group.

Keywords: sleep, insomnia, cognitive-behavioural therapy, doxylamine.

Несмотря на активное изучение сна, на сегодняшний день функции этого состояния остаются во многом неопределенными. Наиболее доказанной считается гипотеза «синаптического гомеостаза»: нейробиологи предполагают, что постоянно приобретаемый новый опыт во время бодрствования сопровождается увеличением синаптической плотности, в результате всего метаболическая нагрузка на нейрон возрастает. Переход в состояние деафферентации, характерное для сна, необходимо для возвращения нейрона в рабочее состояние путем снижения синаптической проводимости до оптимального уровня с сохранением важных связей и удалением избыточных. Эксперименты на дрозофилах подтвердили эту гипотезу: оказалось, что размер и количество синапсов в мозге действительно уменьшаются во время сна и возрастают в период бодрствования. При этом чем насыщеннее информацией оказывается дневной опыт, тем больше образуется новых синапсов и тем выше оказывается потребность мозга во сне [1].

Исследователи из Висконсинского университета провели эксперимент, направленный на проверку этой гипотезы. Для этого они забирали образцы серого вещества из моторных и сенсорных областей коры мозга мышей в разные периоды сна и бодрствования. Выяснилось, что площади контактов между аксонами и дендритными шипиками во время

сна уменьшаются в среднем на 18%, причем это уменьшение оказывается пропорциональным размеру синапса [2]. К похожим результатам пришли в исследовании G. Diering с соавт. (2017) при наблюдении за нейронами живых трансгенных мышей. Оказалось, что во время сна в постсинаптических уплотнениях достоверно снижается содержание ряда ключевых белков, связанных с передачей нервных импульсов при помощи главного возбуждающего нейромедиатора головного мозга – глутамата. В частности, уменьшается количество белков GRIA1 и GRIA2, которые являются субъединицами ионотропных глутаматных рецепторов. Уменьшение количества этих рецепторов снижает чувствительность постсинаптической мембраны к глутамату, то есть непосредственно ведет к ослаблению синапса [3].

ВЛИЯНИЕ ДЕПРИВАЦИИ СНА НА ОРГАНИЗМ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Депривация, или ограничение времени сна, представляет собой распространенную проблему как у молодых людей, так и у представителей иных возрастных групп. Показано, что кратковременная депривация сна не приводит к катастрофическим последствиям для организма, существенно ограничивает когнитивное и социальное функционирование человека.

Так, в исследовании Y. Patrick с соавт. (2017) изучалось влияние депривации сна в течение одной ночи на когнитивные и физические функции студентов (средний возраст 22 ± 4 лет). Проводилась оценка следующих показателей: кратковременной памяти, способности к целенаправленной деятельности, а также физикальных функций: времени реакции, деятельности легких, частоты сердечных сокращений и уровня артериального давления при выполнении субмаксимального нагрузочного теста. По данным ученых, время реакции и уровень систолического артериального давления после выполнения субмаксимального нагрузочного теста значительно увеличились после депривации сна в течение одной ночи. Однако достоверных изменений других показателей обнаружить не удалось. Эти результаты позволяют говорить о негативном влиянии депривации сна на физическое состояние при слабом влиянии на когнитивные функции (пострадала только скорость реакции, отражающая уровень внимания) здоровых молодых людей [4]. Имеются отдельные наблюдения об отрицательном влиянии кратковременной депривации сна на равновесие здоровых добровольцев. Так, дневная сонливость и усталость в результате лишения сна оказались факторами, ухудшающими постральные функции у молодых волонтеров [].

СОН И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Соблюдение режима сна и бодрствования является важным компонентом профилактики и немедикаментозной терапии артериальной гипертензии, особенно в среднем возрасте. Показано, что хронические нарушения сна сопровождаются повышением уровня катехоламинов и активацией нервов симпатической нервной системы, способствуя повышению артериального давления. Существует взаимосвязь между длительностью сна и риском возникновения артериальной гипертензии. Так, в широкомасштабном исследовании «Sleep Heart Health Study» было показано, что у людей, спящих менее 5 ч/сут, достоверно чаще выявляется артериальная гипертензия [6]. Аналогичные результаты были получены в работе J. Gangwisch с соавт. (2006), показавшей, что длительность сна менее 5 ч повышает риск возникновения артериальной гипертензии на 60% [7]. Следует подчеркнуть, что подобная зависимость не наблюдается в возрастной группе людей старше 60 лет, что, вероятно, связано с различной потребностью во сне лиц среднего и пожилого возраста [8]. Еще одной интересной особенностью, отмеченной исследователями при анализе данных «Sleep Heart Health Study», оказался факт, что избыточный сон также не безвреден для организма и артериальная гипертензия наблюдается чаще у тех людей, чей сон длится более 9 ч, по сравнению со спящими 7–8 ч/сут [6].

СОН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Доказано, что снижение продолжительности сна является фактором риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. Факторами, способствующими развитию нарушений обмена глюкозы при нарушении

ночного сна, являются нарушение пищевого поведения и избыточное выделение контринсулярных гормонов. В исследовании M. Frellick с соавт. (2016) были проанализированы 6 407 случаев сахарного диабета 2-го типа за 10 лет. После учета влияния факторов стиля жизни на момент включения они сравнили результаты женщин с нарушениями сна и без них, установив, что отношение риска развития сахарного диабета у первых составляет 1,45. Несмотря на то что дизайн исследования не позволил определить механизмы влияния нарушения сна на развитие диабета, авторы предполагают, что расстройства сна влияют на метаболизм и способствуют ожирению из-за нарушения циркадианных ритмов и продукции гормонов, влияющих на аппетит [9].

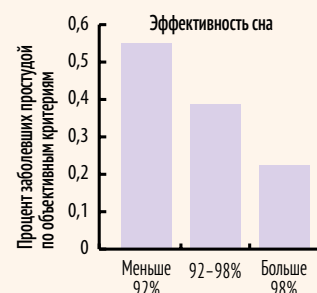
Дневной сон также оказался ассоциирован с риском развития сахарного диабета. Ученые из Токийского университета провели метаанализ работ, в которых изучалась связь между дневным сном и диабетом, в общей сложности охвативших более 300 000 людей азиатского и европейского происхождения, проживающих в разных уголках мира. В результате обнаружилось, что при продолжительности дневного сна более 40 мин значительно увеличивается риск развития сахарного диабета 2-го типа [10].

СОН И ИММУНИТЕТ

Исследователи из США попытались раскрыть некоторые особенности функционирования иммунной системы в зависимости от продолжительности и качества сна. В исследовании приняли участие 153 добровольца (здоровые мужчины и женщины в возрасте от 21 до 55 лет). В течение 14 последовательных дней участники исследования фиксировали продолжительность сна и его эффективность, а также записывали, чувствовали ли они себя отдохнувшими после сна. Впоследствии участники были изолированы, и им вводились назальные капли, содержащие риновирус. Исследователи мониторировали развитие клинических проявлений насморка за

один день до и в течение пяти дней после манипуляции. В результате оказалось, что у участников, спавших менее 7 ч, риск развития простуды был в 2,9 раза выше, чем у спавших 8 ч и более. Ученые также оценили связь между эффективностью сна и заболеваемостью риновирусной инфекцией: участники с эффективностью сна менее 92% в 5,5 раза были более подвержены заболеванию по сравнению с лицами, эффективность сна которых составила 98% и более. В то же вре-

Рисунок. Снижение эффективности сна увеличивает риск развития риновирусной инфекции [11]. Представлена доля заболевших добровольцев в группах с различной эффективностью сна



мя доля дней, когда участники исследования чувствовали себя отдохнувшими, не оказывала влияние на подверженность простуде (рис.) [11].

СОН И МАССА ТЕЛА

Сложности с засыпанием и поддержанием сна, возникающие при некоторых расстройствах сна, сокращают продолжительность его глубоких стадий и приводят к гормональному дисбалансу, например, в случае синдрома обструктивного апноэ сна. В 2005 г. в США было проведено исследование, результаты которого показали, что недостаток сна провоцирует нарушение синтеза глутатина и лептина, выделяемых гипоталамусом. Из-за этого человек начинает испытывать повышенный голод, и у него снижается скорость метаболических процессов – в результате развивается склонность к полноте [12]. В исследовании G. Cai с соавт. (2018) было выявлено, что на динамику массы тела оказывает влияние не только снижение продолжительности сна, но и его увеличение. Авторы не выявили связи между симптомами инсомнии и ожирения при нормальной продолжительности сна [13].

СОН И ПАМЯТЬ

Когнитивные расстройства являются значимой проблемой людей пожилого возраста. По данным эпидемиологических исследований, не менее 5% лиц старше 65 лет страдают деменцией. Еще у 12–17% выявляются когнитивные нарушения, выходящие за пределы возрастной нормы, но не достигающие выраженности деменции [14]. Показано, что инсомния (бессонница) у взрослых может привести к ухудшению когнитивных функций: снижается способность удерживать внимание, скорость реакций, процессы запоминания [15]. Особенно это важно для лиц пожилого возраста, поскольку снижение когнитивных функций может быть не только проявлением инсомнии, но и ранним симптомом органических заболеваний головного мозга на фоне расстройства сна. Так, инсомния может быть независимым фактором развития когнитивной дисфункции, преимущественно у мужчин [16]. Есть данные о том, что нарушение когнитивных функций может быть проявлением сонливости в дневное время, а не непосредственно следствием самой инсомнии [17].

ИНСОМНИЯ И ЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Острой (или адаптационной) инсомнией называют нарушение сна, которое продолжается менее 3 месяцев и возникает в результате воздействия идентифицируемого фактора – межличностного конфликта, производственного стресса, неблагоприятных жизненных событий, изменения внешнего окружения (переезд на новое место, госпитализация) [18]. События с положительным эмоциональным знаком также могут стать причиной адаптационной инсомнии. При прекращении стрессового воздействия или по мере адаптации к нему наблюдается уменьшение выраженности расстройства сна. Патофизиологической основой адаптационной инсомнии

является гиперактивация нервной системы вследствие воздействия стрессового фактора.

Хроническая инсомния характеризуется наличием повторяющихся эпизодов нарушений сна не менее трех раз в неделю продолжительностью не менее трех месяцев. Выделяемые ранее отдельные виды хронической инсомнии (психофизиологическая, идиопатическая и др.) раньше рассматривались как отдельные клинические формы инсомнии, однако в связи с общностью патогенетических механизмов (мозговая гиперактивация) и частым сочетанием признаков разных форм у одного больного в последней клинической классификации расстройств сна [18] они были объединены в одну категорию. Диагностика синдрома инсомнии основывается на клиническом суждении врача, учитывающем упомянутые выше проявления нарушения сна и бодрствования. Принципиально важным для назначения лечения является определение инсомнии как острой или хронической, а также как первичной или вторичной, в зависимости от наличия причинного расстройства.

Методом выбора в лечении хронической инсомнии является когнитивно-поведенческая терапия. Многочисленные исследования доказали, что психологические и поведенческие факторы играют важную роль в развитии инсомнии, поэтому элементы когнитивно-поведенческой терапии используются при лечении любой формы инсомнии, острой или хронической.

Поведенческие техники включают в себя как нормализацию гигиены сна, так и активное изменение условий сна и представлений о собственном сне. Гигиена сна представляет собой достаточно широкое понятие, регламентирующее организацию среды обитания и поведения человека с целью достижения максимального качества сна. Основными рекомендациями в рамках поддержания правильной гигиены сна являются: обеспечение комфортного окружения сна, понижение уровня физической и умственной активности в период, предшествующий сну, исключение приема стимулирующих и мешающих засыпанию веществ и пищевых продуктов, установление и соблюдение регулярного распорядка подъема и отхода ко сну, использование постели только для сна.

Преимуществом поведенческой терапии инсомнии является отсутствие каких-либо негативных побочных эффектов, большая длительность положительного эффекта по окончании лечения по сравнению с другими методами лечения.

Лекарственные методы лечения инсомнии подразумевают использование медикаментозных средств, обладающих гипнотическим (снотворным) эффектом.

На сегодняшний день наиболее часто выписываемыми в России снотворными препаратами остаются бензодиазепины, имеющие широкий спектр клинических эффектов. Они обладают седативным, анксиолитическим, снотворным, центральным миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. Механизм действия бензодиазепиновых снотворных препаратов объясняется тем, что, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, входящими в структуру ГАМК_A-рецепторного комплекса, они увеличивают сродство ГАМК к своему рецептору, способствуя тем самым большому поступлению ионов хлора внутрь нейронов, что со-

проводяется повышением тормозного постсинаптического потенциала и снижением нейронной возбудимости. Снотворное действие бензодиазепиновых препаратов обеспечивается за счет связывания с α_1 -субъединицей, составляющей ГАМК_A-рецепторный комплекс [19]. Другие эффекты обеспечиваются за счет связывания с его $\alpha_{2,3,5}$ -субъединицами. Такая широта действия может приводить к нежелательным эффектам когнитивной и поведенческой токсичности.

Более избирательным действием обладают небензодиазепиновые агонисты ГАМК-рецепторов, так называемые Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон), которые представляют собой производное циклопирролона, связывающееся преимущественно с α_1 -субъединицей ГАМК_A-рецепторного комплекса, что и определяет их преимущественно снотворный эффект. В четырех рандомизированных исследованиях был продемонстрирован положительный клинический эффект Z-препаратов в отношении субъективных и объективно оценивавшихся показателей сна.

Для лечения хронической инсомнии также применяют синтетические аналоги гормона шишковидной железы мелатонина. Мелатонин обладает легким снотворным и значительно более выраженным хронобиотическим (регулирующим циркадные ритмы) действием. Показано, что гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней продукции [20]. Исследования эффективности препаратов мелатонина при острой инсомнии не проводились.

Другим подходом к лекарственному лечению инсомнии является использование лекарственных средств, не влияющих непосредственно на ГАМК-ергическую трансмиссию. Речь, прежде всего, идет о блокаторе H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов доксиламин, который действует одновременно на М-холинергические и H_1 -гистаминовые рецепторы в центральной нервной системе. Такое комбинированное воздействие усиливает

снотворный эффект и оказывает успокаивающее действие [21]. Прием доксиламина не сопровождается изменением структуры сна (как в случае приема ГАМК-ергических препаратов). В ряде исследований было показано, что доксиламин хорошо переносится, возможно его применение во время беременности, отсутствие привыкания и синдрома отмены.

При определении у пациента с инсомнией проявлений депрессии, а также при инсомнии, вызванной депрессией, в качестве препаратов, улучшающих сон, используют антидепрессанты. Снотворный эффект антидепрессантов (амитриптилин, миансерин, тразодон) достигается за счет антигистаминного и селективного адреноблолирующего действия. Дозировки, необходимые для достижения снотворного эффекта, оказываются в несколько раз меньше применяемых при депрессии, что позволяет избежать развития побочных эффектов и привыкания. Клинические исследования этих препаратов при инсомнии проводились только в отношении тразодона.

В заключение следует отметить, что в настоящее время доказано негативное влияние нарушений сна на различные показатели здоровья человека, прежде всего на когнитивные функции, артериальное давление, обмен веществ и иммунитет. Наиболее часто встречающимся в популяции расстройством сна, приводящим к таким последствиям, является инсомния. В лечении обеих форм инсомнии используют техники когнитивно-поведенческой терапии. При хронической инсомнии преимущество отдается антидепрессантам и препаратам мелатонина, дополняющим эффекты когнитивно-поведенческой терапии. При острой инсомнии используют ГАМК-ергические и антигистаминные препараты с отчетливым снотворным действием, в том числе доксиламин (Донормил®).

Конфликт интересов: публикуется при поддержке компании IQVIA.

ЛИТЕРАТУРА

- Fitzgerald I, Donlea J, Shaw P. Waking Experience Affects Sleep Need in *Drosophila*. *Science*, 2006, 313: 1775–1781.
- Vivo L, Bellesi M, Marshall W, Bushong EA, Ellisman MH, Tononi G, Cirelli C. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science*, 2017, 355: 507–510.
- Diering G, Nirujogi R, Roth R, Worley P, Pandey A, Huganir R. Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science*, 2017, 355: 511–515.
- Patrick Y, Lee A, Raha O et al. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms*, 2017, 15(3): 217–225.
- Центерадзе С.Л., Полуэтов М.Г. Влияние нарушений сна на равновесие в пожилом и старческом возрасте. *Эффективная фармакологическая. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-3»*, 2015, 53: 50–54.
- Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*, 2006, 29: 1009–1014.
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, 2006, 47: 833–839.
- Phillips B, Mannion DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J. Clin. Sleep Med*, 2007, 3: 489–494.
- Yanping L et al. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia*, 2016, 59(4): 719–727.
- Yamada T, Shojima N, Yamauchi T, Kadowaki T. J-curve relation between daytime nap duration and type 2 diabetes or metabolic syndrome: A dose-response meta-analysis. Published online 2016. doi: 10.1038/srep38075.
- Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*, 2009, 169(1): 62–7.
- Horvath TL, Gao XB. Input organization and plasticity of hypocretin neurons: possible clues to obesity's association with insomnia. *Cell Metab*, 2005, 1(4): 279–86.
- Cai GH, Theorell-Haglöw J, Janson C, Svartengren M, Elmstahl S, Lind L, Lindberg E. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*, 2018, 46: 81–87.
- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, et al. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*, 2004, 56(5): 497–502.
- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, et al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 1995, 18(6): 425–432.
- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 2004, 27(7): 1255–1273.
- Gehrman PR, Martin JL, Shochat T, et al. Sleep-disordered breathing and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(4): 426–433.
- The International classification of sleep disorders [Diagnostic and coding manual]. American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien. 2014.
- Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University. 2008.
- Wyatt JK, Dijk DJ, De Cecco AR, et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadian-phase dependent. *Sleep*, 2006, 29: 609–18.
- Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev*, 2008, 88: 1183–1241.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Центерадзе Серго Леванович – врач отделения медицины сна УКБ №3 Сеченовского университета, Москва

Полуэтов Михаил Гурьевич – доцент, к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделением медицины сна университетской клинической больницы №3