

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ВОСТОЧНО-СИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ»**

На правах рукописи

ПРОТАСОВА

Елена Николаевна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СНА
У ПАЦИЕНТОВ С ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ
ИНТОКСИКАЦИЕЙ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ**

3.2.4. Медицина труда

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Катаманова Елена Владимировна

Ангарск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ СНА И ЕГО НАРУШЕНИЯХ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ СНА	14
1.1. Понимание физиологических механизмов сна и его патологических отклонений у населения	14
1.2. Клиника диссомнических расстройств	21
1.3. Патогенетические механизмы воздействия ртути на организм человека.....	24
1.4. Диссомнические нарушения, обусловленные хронической ртутной интоксикацией	27
1.5. Лечение диссомнии.....	31
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Характеристика обследованных лиц.....	37
2.2. Характеристика методов исследования.....	39
2.2.1. Клинико-неврологическое обследование.....	40
2.2.2. Оценка наличия и степени выраженности диссомнии при помощи сомнологических опросников.....	41
2.2.3. Полисомнографическое исследование	43
2.2.4. Компьютерная электроэнцефалография и исследование когнитивных вызванных потенциалов головного мозга	43
2.2.5. Экспериментально-психологическое обследование	44
2.2.6. Исследование показателей липидного обмена	46
2.2.7. Исследование экстракраниальных сосудов методом ультразвукового дуплексного сканирования.....	47
2.2.8. Оценка клинического эффекта лечения	48
2.2.9. Статистические методы.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51

3.1. Клинические проявления диссомнии у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации	51
3.2. Характеристика структуры и выраженности диссомнии в исследуемых группах на основе стандартизированных сомнологических опросников.....	54
3.3. Результаты полисомнографического исследования в изучаемых группах ..	58
3.4. Данные электроэнцефалографического исследования и анализа когнитивных вызванных потенциалов головного мозга в исследуемых группах	63
3.5. Результаты экспериментально-психологического обследования.....	70
3.6. Состояние липидного обмена и выраженность атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий в изучаемых группах	76
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	82
ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНСОМНИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДИССОМНИИ СВЯЗАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ.....	115
ВЫВОДЫ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ТЕРМИНОВ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ А	154
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ В	156
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Профессиональные нейроинтоксикации продолжают оставаться важной медико-социальной проблемой вследствие их существенного вклада в структуру профессиональной заболеваемости и широкой распространённости [6, 28, 53, 166].

В настоящее время актуальными остаются вопросы изучения поражения центральной нервной системы при воздействии промышленных химических факторов на организм работающих [71]. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные, касающиеся изучения механизмов формирования, закономерностей развития, особенностей клинического течения и прогнозирования развития поражения центральной нервной системы (ЦНС) от воздействия вредных факторов производства [19, 20, 57, 88, 209, 228].

Длительный мониторинг пациентов с профессиональными нейроинтоксикациями выявил хронический прогрессивный характер течения заболевания, быстрое нарастание психопатологической симптоматики, появление разнообразных неврологических нарушений в отдалённом периоде после прекращения контакта с токсикантом, а также недостаточную эффективность реабилитационных мероприятий [41, 90, 93, 187].

В настоящее время известно, что уже на ранних стадиях хронической ртутной интоксикации (ХРИ), характеризующихся функциональными расстройствами нервной системы, возникают нарушения сна, проявляющиеся бессонницей. Дальнейшее развитие органических нарушений в центральной и периферической нервной системе сопровождается увеличением спектра и тяжести инсомнических расстройств [71, 215].

Инсомния широко распространена среди взрослого населения. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность бессонницы в общей популяции колеблется в пределах 9-15% [124]. Наряду с

этим, данное патологическое состояние имеет широкий спектр социальных и медицинских негативных последствий [185].

Степень изученности и разработанности исследования. Согласно данным клинических наблюдений, распространенность диссомнических расстройств среди лиц, страдающих профессиональными нейротоксикозами, составляет более 99% [7, 57, 89]. Известно, что состояние гипоталамо-гипофизарной системы является ключевым фактором в механизме развития нейротоксических поражений. Ретикулярная формация и гипоталамус обладают наибольшей чувствительностью нервных элементов к отдельным группам токсических веществ и принимают непосредственное участие в регуляции деятельности вегетативной нервной системы, обменных процессов, циркадных ритмов, терморегуляции и т.д. [8, 132, 164, 206, 216, 245].

По данным проведенных исследований биоэлектрической активности головного мозга и зрительных вызванных потенциалов у пациентов с ХРИ выявлено нарушение нейрофункциональных взаимодействий между таламусом и корково-подкорковыми структурами мозга в результате активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые структуры и таламус. Формирование дегенеративно-дистрофических нарушений в лимбико-ретикулярном комплексе, стволово-гипоталамической системе и экстрапирамидных структурах служит патогенетической основой прогрессирования хронической нейроинтоксикации [87].

В свою очередь, известно, что данные структуры ЦНС являются ответственными за регуляцию цикла «бодрствование-сон» посредством функционирования четырех основных нейрогуморальных механизмов (поддержания бодрствования, фазы медленного сна (ФМС) и фазы быстрого сна (ФБС), циркадианных и диурнальных ритмов), каждый из которых обладает своими анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями [64, 175, 225].

Клинические расстройства цикла «сон-бодрствование» при ХРИ могут быть отражением характерных изменений архитектоники ночного сна и их полисомнографической картины [57].

При всей очевидности связи между неврологическими нарушениями, психоэмоциональными расстройствами и диссомнией у пациентов с ХРИ, данные патогенетические взаимоотношения остаются недостаточно изученными. Существующие работы преимущественно основаны на клинических случаях, где на фоне характерных неврологических симптомов интоксикации фиксируются различные нарушения циркадных ритмов [55, 58, 132, 156].

В связи со значительным негативным воздействием инсомнии на качество жизни пациентов с ХРИ, в настоящее время существует острая необходимость изучения данных нарушений, с учетом представлений об их патогенезе. С развитием полиграфических методов исследования в неврологии появилась возможность объективной регистрации особенностей ночного сна и у пациентов с профессиональными заболеваниями от воздействия химических факторов.

Объективное изучение ночного сна у данных пациентов имеет серьезное практическое значение для реализации лечебных и реабилитационных мероприятий. Благодаря проведенному исследованию могут быть разработаны эффективные схемы лечения диссомнических расстройств при ХРИ.

Перечисленные факты подтверждают актуальность темы и обосновывают постановку цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования: выявить клинико-диагностические особенности нарушений структуры сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией для научного обоснования основных подходов к их эффективной коррекции.

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи:**

1. Изучить характер инсомнии и особенности нарушений структуры сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

2. Провести анализ комплекса клинических, нейрофизиологических и психологических данных у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, страдающих нарушением сна.
3. Разработать диагностические критерии вторичной инсомнии с учётом основного профессионального заболевания.
4. Обосновать схемы коррекции вторичных инсомнических нарушений при хронической ртутной интоксикации с учетом этиологического фактора и механизма развития, и оценить их эффективность.

Научная новизна работы определяется следующими полученными результатами. Впервые выявлены особенности нарушений цикла «сон-бодрствование» у пациентов с ХРИ, проявляющиеся инсомническими расстройствами и нарушением дневного бодрствования. Полисомнографический анализ обнаружил значительные отклонения качественных и количественных показателей ночного сна от общепринятых нормативных значений: увеличение времени засыпания, количества микропробуждений и бодрствования внутри сна, уменьшение продолжительности дельта-сна (Delta – сна) и индекса эффективности сна. Установлено, что инсомния носила смешанный характер и включала пре-, интра- и постсомнические нарушения.

Доказано, что большая выраженность расстройств инсомнического спектра у пациентов с ХРИ по сравнению с пациентами, предъявляющими жалобы на нарушения сна и не имеющими контакта с токсическими производственными факторами, связаны с вовлеченностью в патологический процесс лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических и экстрапирамидных структур головного мозга. По данным полисомнографии и когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с профессиональной ХРИ выраженная диссомния способствует снижению функциональной активности нейронов головного мозга.

Впервые показано, что эмоционально-волевые расстройства в рамках ХРИ ассоциированы с выраженной дезорганизацией архитектоники ночного сна в виде нарушения инициации и поддержания сна (продолжительная латентность сна,

увеличение бодрствования внутри сна) и снижения его восстановительной функции (дефицит медленноволнового сна). Выявленные корреляции между выраженностью астении, показателями качества жизни и параметрами полисомнографии свидетельствуют о тесной взаимосвязи между тяжестью психопатологической симптоматики и объективными нарушениями сна.

Обоснованы критерии диагностики диссомнии, связанной с ХРИ: увеличение времени засыпания; повышенный уровень реактивной тревожности, депрессии и астенического состояния.

Теоретическая значимость работы. Результаты исследования позволяют обосновать представление диссомнических проявлений как части синдромального диагноза при ХРИ, включающего расстройства инсомнического спектра смешанного характера и нарушение последующего дневного бодрствования. Выявленные клинические особенности развития и характера течения диссомнии при ХРИ дополняют знания в области медицины труда.

Практическая значимость работы и внедрение в практику. Результаты исследования позволили разработать критерии ранней диагностики нарушений сна, ассоциированных с ХРИ. На основании данных материалов зарегистрирован патент на изобретение: «Способ диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией» № 2801609 от 11 августа 2023 г. (Приложение А).

Результаты комплексных клинических, нейрофизиологических, нейропсихологических исследований использованы при подготовке медицинской технологии и методических рекомендаций «Метод диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией» (Иркутск: РИО ИГМАПО, 2023. – 20 с.).

Основные положения работы используются в образовательной деятельности в учебно-образовательного центра ФГБНУ ВСИМЭИ (акт внедрения от 18.03.2024; Приложение Б).

Результаты диссертационного исследования и методические подходы, разработанные на их основе, внедрены в практическую деятельность: отделений клиники ФГБНУ ВСИМЭИ (акт об использовании объекта интеллектуальной собственности от 17.03.2025; Приложение В); МАНО «Лечебно-диагностический центр» г. Ангарска (акт внедрения от 18.04.2025; Приложение Г); центра профпатологии ОГАУЗ «ИГКБ №9» (акт внедрения от 22.05.2025; Приложение Д).

Полученные в результате исследования данные демонстрируют клиническую эффективность комбинированной терапии тразодоном и мелаксеном в коррекции нарушений сна у пациентов с ХРИ, что позволяет оптимизировать схемы лечения данной когорты пациентов. Специфичность действия тразодона обоснована антидепрессивным (ингибирование обратного захвата серотонина) и анксиолитическим (блокирование 5-HT₂ рецепторов) эффектами. Подтверждена целесообразность сочетания тразодона с мелаксеном для нормализации циркадных ритмов. По данным статистического анализа (критерий Мак-Немара) объективными признаками эффективности терапии явились:

- уменьшение частоты жалоб на нарушение засыпания в 33,3% случаев ($p = 0,008$),
- снижение доли пациентов с суммарным баллом анкеты субъективной оценки сна менее 19 у 80,0% пациентов ($p = 0,001$),
- укорочение латентного периода I стадии сна у 36,6% ($p = 0,035$) и снижение времени бодрствования внутри сна у 40,0% пациентов ($p = 0,011$),
- повышение индекса эффективности сна в 36,6% случаев ($p = 0,005$).

Нормализация показателей полисомнографического исследования сопровождалась улучшением концентрации внимания, распознавания стимулов и увеличением темпа психомоторной реакции.

Положения, выносимые на защиту:

1. В отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации изменения структуры ночного сна носят смешанный характер, с преобладанием пре- и интрасомнических нарушений, дневной сонливости, а также характерными

полисомнографическими данными, характеризующимися уменьшением общего времени и индекса эффективности сна, увеличением латентного периода 1-й стадии сна, времени бодрствования внутри сна и количества ночных активаций.

2. Основными критериями диагностики вторичной инсомнии при хронической ртутной интоксикации являются: по данным полисомнографии – увеличение времени засыпания, по результатам психологического тестирования – высокий уровень реактивной тревожности, депрессии, астенического состояния.

3. Лечение инсомнии у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, включающее прием мелаксена и trazодона, приводит к улучшению качественных и количественных показателей структуры ночного сна и эмоционально-личностной сферы, характеризующихся улучшением концентрации внимания, распознавания стимулов и увеличением темпа психомоторной реакции, а также нормализации таких показателей полисомнографии, как, общее время сна и индекс эффективности сна.

Апробация работы. Полученные в ходе исследования материалы были проанализированы, представлены и обсуждены на: семинаре по профпатологии «Актуальные проблемы медицины труда и профпатологии» (Ангарск, май 2018 г.); VI-ой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, ноябрь 2018 г.); «Международной конференции по медицине труда и технике безопасности» (Дубай, ОАЭ, октябрь 2019 г.); Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований «Современные проблемы экологии и здоровья населения» (Ангарск, июль 2021 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации», посвященной 60-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ ФМБА России (Санкт-Петербург, апрель 2022 г.); III международном симпозиуме «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты» (Иркутск, август 2022 г.); Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвященной 300-летию РАН и 80-летию РАМН (Иркутск, май 2024 г.); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», посвященной 65-летию ФГБНУ ВСИМЭИ (о. Ольхон, п. Хужир, сентябрь 2025 г.).

Личный вклад автора. Настоящее исследование выполнено в рамках многолетней научной программы ФГБНУ ВСИМЭИ по изучению отдалённых последствий нейроинтоксикации, в которой автор являлся ответственным исполнителем. Исследователем проведен анализ литературных данных, сформулированы проблематика, цель и задачи исследования. Соискателем создан и интегрирован в работу протокол клинико-нейрофизиологического обследования, обоснованы способы диагностики нарушений сна у обследуемых. Подготовлена база данных, с помощью статистических методов анализа проведена обработка материала и интерпретация результатов, сформулированы выводы, выполнено оформление диссертации. В рамках проведенного исследования при участии автора опубликованы научные работы, зарегистрирован патент на изобретение, внедрена основанная на нем медицинская технология для охраны здоровья лиц с профессиональной ХРИ. Доля личного участия автора в сборе, систематизации, анализе и представлении материалов диссертации превышает 90%. В выполнении отдельных этапов работы участвовал медицинский персонал лаборатории функциональной диагностики, клинико-диагностической лаборатории и неврологического отделения клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, которым автор выражает признательность за сотрудничество и профессиональную поддержку.

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 11 научных работ, из них 7 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России. Зарегистрирован патент на изобретение и разработана медицинская технология.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа объёмом 158 страниц печатного текста содержит: введение, обзор литературы, раздел материалов и методов исследования, главы описания собственных результатов исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Включает перечни сокращений, терминов и условных обозначений, библиографический список и приложения. В работе представлены 21 таблица, 8 иллюстраций и 7 формул. Библиографический список содержит 246 наименований (161 российский и 85 иностранных авторов).

Связь работы с научно-исследовательскими темами и программами. Исследования проведены в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ ВСИМЭИ «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхолегочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов» (номер государственной регистрации №01201355913) и поискового научного исследования «Разработка способов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний, направленных на продление активного долголетия населения Сибири» (номер государственной регистрации № АААА-А20-120100190008-8).

Исследование проведено с условием соблюдения этических норм, регламентированных Хельсинкской декларацией всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2024 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утверждённых Приказом Минздрава РФ № 274Н от 29.05.2024 г. Информированное согласие на участие в исследовании подписано всеми обследованными лицами (протокол Локального этического комитета ФГБНУ ВСИМЭИ №19 от 03.04.2018 г.).

ФГБНУ ВСИМЭИ имеет лицензию на осуществление медицинской деятельности Территориального органа Росздравнадзора по Иркутской области № Л041-00110-38/00355362 от 28.07.2020 г.

Научные результаты первой главы разделов 1.1, 1.3-1.4 получены в соавторстве с Катамановой Е.В., Сливницыной Н.В., Лахманом О.Л., Кудасовой И.В., Шевченко О.И. и отражены в работах [55, 56, 71, 72, 74, 127] из списка публикаций автора по теме диссертации. Научные результаты второй главы разделов 2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.9 получены в соавторстве с Катамановой Е.В., Сливницыной Н.В., Кудасовой И.В., Лахманом О.Л., Шевченко О.И. и отражены в работах [55, 56, 71, 74, 127]. Научные результаты третьей главы разделов 3.1, 3.3-3.5 получены в соавторстве с Катамановой Е.В., Сливницыной Н.В., Кудасовой И.В., Казаковой П.В., Шевченко О.И. и отражены в работах [56, 71-74, 127]. Научные результаты пятой главы получены в соавторстве с Катамановой Е.В., Сливницыной Н.В., Казаковой П.В. и отражены в работах [71, 73, 74, 127] из списка публикаций автора по теме диссертации. Общий вклад автора составляет от 70% до 90%.

ГЛАВА 1. ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ СНА И ЕГО НАРУШЕНИЯХ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ СНА

1.1. Понимание физиологических механизмов сна и его патологических отклонений у населения

Сон – это сложный физиологический процесс, характеризующийся выработанным в ходе эволюции функциональным состоянием центральной нервной системы, и проявляющийся определенными поведенческими реакциями. Для сна характерны определенные виды нейронной электрической активности, которые сопровождаются изменениями центральной регуляции жизнедеятельности всех органов и систем организма, что приводит к их функциональным изменениям [64, 171, 225].

В настоящее время считается, что регуляция цикла «сон – бодрствование» реализуется посредством функционирования четырех основных нейрогуморальных механизмов (поддержания бодрствования, ФМС и ФБС, циркадианных и диурнальных ритмов), каждый из которых обладает своими анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями [74, 175, 181, 186].

Одним из наиболее значимых открытий в исследовании организации сна было описание в 1949г. Moruzzi G. и Magoun H.W. восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС), расположенной практически на всех уровнях мозговой оси [43]. Было установлено, что активация всей деятельности мозга зависит от состояния взаимодействия ВРАС и больших полушарий. Впоследствии была открыта синхронизирующая система каудального ствола, являющаяся функциональным антагонистом ВРАС. Позднее, в качестве гипногенных систем были описаны передние отделы гипоталамуса и базальные отделы переднего мозга [43, 164, 170].

В состоянии бодрствования мембрана большинства корковых нейронов деполяризована. Поддержание состояния тонической деполяризации обеспечивается скоординированной работой ряда активирующих систем [208, 245]. К ним относятся: ретикулярная формация и вентральная покрышка среднего мозга (медиаторы – дофамин и глутамат); активирующие центры гипоталамуса (медиаторы - гипокретин, орексин, гистамин и меланин-концентрирующий гормон) и супрахиазмальное ядро межучного мозга (нейропептид-тирозин, глутамат); базальные и корковые отделы переднего мозга (ацетилхолин, глутамат) [159, 177, 194, 211, 243]. Электроэнцефалографически состояние активации коры головного мозга характеризуется усилением мощности ритмов β -диапазона, синхронизацией высокочастотных ритмов γ -диапазона и подавлением всех медленных ритмов [205]. Физиологическими характеристиками бодрствования являются повышение мышечного тонуса и симпатотония, а психологически – состояние alertности [204]. Имеются данные о специфичности действия каждой из перечисленных активирующих систем, согласно которым серотонинэргическая и норадренергическая системы ответственны за процесс перехода от бодрствования ко сну и регуляцию мышечного тонуса, гистаминэргическая система – за управление поведением и памятью, а дофаминэргическая связана с сильными эмоциями и стрессом и т.д. [171, 175].

ФМС является результатом взаимодействия систем ствола (преоптическая область гипоталамуса, ядра шва, ядра солитарного тракта) и перiorбитальной коры на фоне ослабления действия ВРАС среднего мозга [164, 222, 235]. Реализуются данные реакции с помощью механизма обратной связи путем выделения главного тормозного вещества мозга – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кроме ГАМК медиаторами «центров сна» являются тормозные пептиды галанин и эндоморфин. Наиболее поздним открытием исследователей сна является пуриновый нуклеозид аденозин, действие которого модулируется синтезируемым нейронами головного мозга простогландином D2 [218, 226]. Предполагают, что постепенное накопление тормозных метаболитов в области

расположения активирующих систем мозга является причиной развития медленного сна. С точки зрения электрофизиологии медленный сон является состоянием «тонической гиперполяризации» нейрона [218]. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) ФМС характеризуется преобладанием медленноволновой активности и появлением паттерна «вспышка-пауза» (веретена, К-комплексы, медленные волны), что сопровождается постепенным торможением психической активности человека. Физиологическими характеристиками ФМС являются снижение мышечного тонуса, ЧСС и АД, частоты дыхания [171].

Деятельность таламокортикальной системы, в которой таламус является регулятором потока сенсорной информации к высшим отделам головного мозга (коре), обеспечивается периодической сменой электрофизиологических процессов - тонической деполяризации и гиперполяризации [186, 204].

Ростральная и каудальная части покрывки варолиевого моста ответственны за организацию ФБС путем генерации понто-геникуло-окципитальных спайков, регистрируемых в латеральном колленчатом теле и зрительной коре. Медиаторами данных клеток являются ацетилхолин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты [64, 171]. ФБС характеризуется резким снижением мышечного тонуса и выраженными вегетативными изменениями (учащением дыхания и ЧСС, изменением секреторной активности желез). Установлено, что основным нейрофизиологическим фактом отличия парадоксального сна от состояния бодрствования является отсутствие активности моноаминэргических активирующих систем мозга, медиаторами которых являются серотонин, гистамин и норадреналин [200, 210]. Именно данный фактор является дифференцирующим в восприятии головным мозгом событий реального мира и сновидений, возникающих в ФБС [176].

В обобщение выше изложенного, необходимо отметить сложную организацию и взаимодействие гипногенных систем и систем ответственных за

бодрствование, функционирование которых зависит от огромного количества факторов внешней и внутренней среды.

В последние десятилетия изучение сна человека имело особое значение в связи с развитием лабораторных методов исследования и появлением методики объективной регистрации сна. Еще в 1968 г. Rechtschaffen и Kales на основании имевшихся электрополиграфических данных описали сложную циклическую организацию сна в виде чередования фаз медленного и быстрого сна (NREM и REM) [171, 172]. ФМС состоит из четырёх последовательных стадий, традиционно классифицируемых как поверхностные (первая (S1) и вторая (S2)) и глубокие (S3 и S4 – третья и четвертая стадии, Delta (Δ) – сон). Средняя длительность каждого цикла сна составляет 90–120 минут. В норме ночной сон включает 4–6 таких циклов. В настоящее время известно, что фазы и стадии сна обладают установленными электрофизиологическими, поведенческими и вегетативными отличиями.

Классификация сна на отдельные фазы инициировала возникновение ряда теорий, интерпретирующих их функциональное предназначение. Первоначально считалось, что быстрый сон предназначен только для консолидации информации, а медленноволновой сон обеспечивает восстановление энергетических ресурсов после бодрствования. Позднее эти упрощенные представления были существенно дополнены [103, 234]. Исследования И.Н. Пигарева продемонстрировали, что в период медленноволнового сна происходит функциональное переключение церебральных нейронов с переработки внешних импульсов на анализ сигналов внутренней среды организма [219]. Данное открытие позволило считать наиболее состоятельной полифункциональную теорию, объединяющую «энергетическую» и «информационную» гипотезы сна [83, 126, 205].

В течение периода жизни сон как физиологический процесс претерпевает значительные изменения, обусловленные большим количеством факторов, как внешних, так и внутренних. Многочисленные исследования, выполненные и опубликованные в 1970 – 2000 гг. отчетливо продемонстрировали

закономерности изменения структуры сна в зависимости от возраста, в меньшей степени – от пола [97, 100].

Старение сопровождается изменением характера и интенсивности течения всех физиологических процессов в живом организме, в том числе и сна. Известные в настоящее время возрастные нормативы в сомнологии выделяют следующие группы: дети (от 1 года до 14 лет), молодой и средний возраст, пожилые (старше 60 лет). Для возрастной нормы характерны следующие изменения архитектоники ночного сна: увеличение латентности и длительности S1, вариабельность S2, возрастание бодрствования внутри сна (Wake), снижение продолжительности Delta – сна и ФБС, а также уменьшение латентности первого эпизода ФБС [96, 143]. В период бодрствования у пожилых людей увеличивается время дневной дремоты и микрозасыпаний, а на ЭЭГ замедляется частота основного ритма и увеличивается представленность медленных ритмов [91].

Касаемо половых различий в структуре сна, установлено, что в среднем женщины спят дольше мужчин. В суточном цикле у взрослых мужчин среднего возраста доля сна равна $0,33 \pm 0,04$, а у женщин $-0,39 \pm 0,04$. В целом, мужчины более активны вечером, а женщины утром [97, 100].

Все более актуальными в настоящее время являются исследования сна в контексте проблемы адаптации человека. Выяснение адаптивной функции сна и изучение закономерностей изменения его структуры под влиянием внешних факторов составляет основное содержание современной науки сна.

Абсолютно очевидно, что в повседневной жизни современный человек подвергается влиянию различных бытовых и производственных факторов, таких как: интенсивная физическая и умственная нагрузка, эмоциональный стресс, шум (особенно в урбанизированных регионах), различных поллютантов и производственных химических веществ, и т.д.

Многочисленные исследования показали, что измененная физиология сна может способствовать возникновению различных патологических состояний, которые проявляются не только во время сна, но и в период бодрствования [16,

122, 185]. В МКБ – 10 под нарушениями сна (инсомнии и гиперсомнии) подразумеваются «первично психогенные состояния с эмоционально обусловленным нарушением качества, длительности или ритма сна» [55]. По данным Международной классификации расстройств сна, инсомния представляет собой расстройство, связанное с трудностями инициации и поддержания сна (1996 г.).

Инсомния является широко распространенным в общей популяции патологическим состоянием, имеющим многочисленные социальные и медицинские последствия. По данным различных социальных опросов распространенность данного состояния среди взрослого населения достигает 9-15% [124, 185].

На основании проведенных ранее исследований установлена зависимость между тяжестью нарушений сна и снижением показателей физической работоспособности, когнитивной функции, а также сокращением продолжительности жизни индивида [75, 122, 126].

В результате проведенных ранее исследований установлено, что дефицит сна провоцирует развитие ряда психоэмоциональных изменений и неврологических расстройств в виде снижения мотивации, увеличения уровня тревожности и эмоциональной неустойчивости, нарушения ассоциативной памяти, вегетативных нарушений, тремора конечностей, нистагмоида и др. Данные явления возникают на фоне повышения уровня серотонина и катехоламинов в плазме крови, а также снижения концентрации адренокортикотропного гормона [116, 127, 135]. В восстановительную ночь после депривации сна наблюдается сокращение латентного периода сна, увеличение представленности ФМС (в основном, за счет Δ -сна), уменьшение бодрствования в течение ночи и возрастание общей продолжительности сна. [46, 135, 232, 244]. Проведенные ранее работы по депривации сна, а также факт наличия сновидений при пробуждении из ФМС, свидетельствуют о том, что ФМС (особенно Δ -сон) необходима для обеспечения определенного уровня когнитивной деятельности

индивида [92, 146, 150]. Согласно гипотезе Дж. Хобсона, в ФБС активность информационных процессов гиппокампа обеспечивается взаимодействием нейронов гигантоклеточного поля покрышки и голубого пятна [127]. Согласно литературным данным, когнитивная обработка информации и ассоциативная память реализуются посредством реакций, протекающих в гиппокампе и лимбико – ретикулярном комплексе [162, 196].

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о противоречивости и неоднозначности результатов проведенных исследований. Однако клиническая значимость нарушений сна для формирования мнестических и когнитивных расстройств как при физиологическом старении [127], так и в контексте нейродегенеративных заболеваний остается крайне высокой [125, 149, 158, 160, 189, 198, 242].

Современные научные данные свидетельствуют о высокой коморбидности инсомнии с широким спектром соматических и неврологических патологий [117, 121, 220]. Хроническая инсомния является фактором риска развития ряда серьезных заболеваний. С другой стороны, соматическая патология может служить источником проблем со сном. На основании данных фактов в МКРС-2 выделяли инсомнию первичную и вторичную, связанную с основным психическим или соматическим заболеванием, а также злоупотреблением психоактивными веществами [94, 124]. В настоящее время инсомническое расстройство предлагается рассматривать как самостоятельное заболевание, коморбидное другим.

Современные исследования демонстрируют распространённость нарушений сна среди представителей различных профессиональных групп: работников виброопасных производств (частота инсомнии 42-58%), железнодорожного транспорта (циркадные расстройства у 37% сменных работников, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) у 68% железнодорожников, обеспечивающих безопасность движения поездов), водителей коммерческого транспорта (преждевременные пробуждения в 63% случаев) и медицинских работников

экстренных служб (фрагментация сна у 68% сотрудников скорой помощи) [12, 98, 161]. Описаны взаимосвязи между экспозицией профессиональных вредностей (вибрация, шум, ненормированный график и др.) и изменениями архитектуры сна. Особую медико-социальную значимость проблема приобретает в связи с доказанным повышением риска производственных ошибок при нарушениях сна. Отмечается, что своевременное выявление факторов риска, реализация скрининговых программ с использованием валидизированных опросников и последующая персонализированная коррекция (например, мелатонин при десинхронозе, СИПАП-терапия при выявленном апноэ) в ряде случаев позволяют сохранить профессиональную трудоспособность.

Исходя из современных представлений о природе и последствиях нарушений сна, актуальность сохраняют исследования нарушений сна у пациентов, подвергавшихся воздействию вредных производственных факторов. Требуют дальнейшего изучения особенности архитектоники сна и методы их коррекции при профессиональной патологии. Указанные направления непосредственно связаны с целью настоящей работы и будут подробно рассмотрены в соответствующих главах.

1.2. Клиника диссомнических расстройств

Используемая в современной сомнологии и основанная на патофизиологическом подходе Международная классификация расстройств сна (принятая еще в 1990 г.) среди первичных нарушений сна выделяла: диссомнии (расстройства, протекающие как с жалобами на инсомнию, так и на дневную сонливость) и парасомнии (расстройства, внедряющиеся в процесс сна, но не являющиеся причиной жалоб на инсомнию и дневную сонливость). Также, по патофизиологическому принципу среди диссомний выделялись нарушения сна внутренние, внешние и связанные с расстройствами биологических ритмов [91]. С течением времени данная классификация уточнялась и пересматривалась, но основные ее принципы остались неизменными. Таким образом, современная

классификация расстройств цикла «сон-бодрствование» включает три ключевых компонента: инсомнию, гиперсомнию и парасомнию.

В Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС-3) инсомния рассматривается как клинический синдром, включающий следующие диагностические критерии: стойкие нарушения засыпания, снижение длительности, а также ухудшение консолидации или качества сна. Перечисленные нарушения приводят к значимому ухудшению дневного функционирования и наблюдаются при наличии благоприятных условий и временных возможностей для сна [195].

По характеру течения инсомнические расстройства делятся на эпизодические или неуточненные (до 1 недели), острые или кратковременные (длящиеся менее 3 недель) и хронические (длящиеся более 3 недель) [236].

Феноменологически среди инсомнических расстройств выделяют три группы: пресомнические, интрасомнические и постсомнические.

Ведущей жалобой при пресомнических расстройствах является нарушение засыпания, которое в норме не должно превышать 30 минут. В данном аспекте уместным будет упомянуть особую связь инсомнии с состоянием психической сферы. Трудности инициации сна чаще являются следствием наличия тревожных расстройств и повышенной психомоторной возбудимости [17, 63, 91, 199]. Помимо указанных причин наступление сна могут затруднять физиологические миоклонии, дремотные гиперестезии, выраженные вегетативные симптомы и болевые синдромы при различной соматической и неврологической патологии [22, 76]. При полисомнографии (ПСГ) у данных пациентов выявляется увеличение латентного периода 1-й стадии сна, а также частые переходы в состояние бодрствования из 1 и 2 стадии первого цикла сна [122].

Жалобы на интрасомнические расстройства включают ощущение «поверхностного» сна и частые ночные пробуждения с последующими трудностями засыпания. Последние могут быть связаны как с нормальными физиологическими потребностями организма, так и с воздействием

патологических внутренних (болевого синдром, проявления соматоформной вегетативной дисфункции, устрашающие сновидения и др.) или внешних факторов (шум, свет и т.д.). У данной категории пациентов при полисомнографической регистрации фиксируется увеличенная представленность поверхностных стадий ФМС, снижение продолжительности Delta-сна, увеличение времени движения внутри сна (MT) и частые пробуждения с длительными периодами Wake [91, 124, 199].

В качестве интрасомнических проявлений одно из ведущих мест в настоящее время занимает СОАС, зачастую сочетающийся с ожирением и преимущественно утренней диастолической артериальной гипертензией [77, 145, 224]. Основными клиническими проявлениями СОАС являются: храп с эпизодами остановок дыхания во сне, частые ночные пробуждения (направленные на «включение» произвольного механизма регуляции дыхания) и императивная дневная сонливость [78].

Постсомнические расстройства сопровождаются жалобами на раннее утреннее пробуждение и короткий сон (чаще менее 5 часов), ощущение «разбитости» в ближайший период после пробуждения и сниженную работоспособность, неимперативную дневную сонливость [91, 122].

В международной классификации расстройств сна выделяют инсомнии, связанные с нарушением околосуточных ритмов (синдром смены часового пояса, расстройство сна, связанное со сменной работой, синдром задержки или преждевременной фазы сна и др.) [27, 35, 163, 202, 204].

В заключение необходимо отметить, что наличие диссомнических расстройств, в первую очередь, приводит к ухудшению дневного психофизиологического функционирования в виде сонливости в дневное время, трудностях концентрации внимания, нарушений памяти и состояния тревожности. Данное состояние влечет возникновение многочисленных социальных и физиологических нежелательных последствий в виде снижения профессиональной активности, развития и прогрессирования психосоматических

заболеваний, алкоголизации, бесконтрольному приему гипнотиков и, в конечном итоге, возможному развитию абुзузной инсомнии [3, 9, 139].

1.3. Патогенетические механизмы воздействия ртути на организм человека

Ртуть является жидким металлом, обладающим способностью к испарению при температурах выше 0°C. Несмотря на высокую токсичность её паров для человека, ртуть продолжает использоваться в ряде промышленных производств, а также содержится в окружающей среде.

Ртутьсодержащие соединения остаются компонентами технологических процессов в сельскохозяйственной практике и медицинской сфере, несмотря на признанные риски для здоровья [29, 223]. Неорганические соединения ртути как приоритетные химические контаминанты воздуха рабочей зоны относятся к чрезвычайно опасным веществам (1 класс опасности) [23, 58].

В Иркутской области металлическая ртуть использовалась при производстве каустической соды на предприятиях химической отрасли в г. Усолье-Сибирское (ООО «Усольехимпром») и г. Саянск (ОАО «Саянскхимпласт») [71]. Согласно актуальным санитарным нормативам Минздрава России (2021 г.), в воздухе рабочей зоны допустимые уровни содержания (ПДУ) ртути ограничены: максимальный разовый ПДУ составляет 0,01 мг/м³, среднесменный ПДУ – 0,005 мг/м³ [137]. Данные за 1990-2003 гг., представленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» и ведомственными лабораториями, обнаружили значимые колебания ПДУ ртути (0,002–0,77 мг/м³) в воздухе цехов «Усольехимпрома» со средним значением 0,22 мг/м³ [58]. Важным индикатором неблагополучия является тот факт, что каждая вторая проба не соответствовала гигиеническим нормативам. Анализ состояния воздушной среды в цехах производства хлора и каустика на «Саянскхимпласте» за 1990-2006 гг. выявил стабильное присутствие паров ртути. Ее среднегодовая концентрация находилась на уровне 0,025 мг/м³ ($\sigma = \pm 0,0005$), при этом в 47,6 % случаев фиксировалось превышение санитарной нормы [87, 111]. Таким образом,

согласно Руководства Р.2.2.2006-05 труд рабочих ОАО «Саянскхимпласт» и ООО «Усольехимпром», по содержанию в воздухе рабочей зоны цехов химического производства вредных химических веществ, по степени вредности и опасности классифицировался как вредный второй степени [111, 131].

Поступление ртути в организм человека происходит преимущественно алиментарным и ингаляционным способом (потребление пищевых продуктов, загрязненных метилртутью и вдыхание паров металлической ртути). Даже в минимальных концентрациях ртуть оказывает мутагенное, гонадотоксическое [7] и эмбриотоксическое действие [214]. Благодаря высокой липофильности и мембранной проницаемости ртуть обладает высокой тропностью к нервной ткани [173]. Кроме того, кумулятивные свойства ртути проявляются в её способности аккумулироваться в паренхиматозных органах (головной мозг, печень, почки, селезёнка), что определяет её пролонгированное токсическое влияние [58, 88, 174].

Как уже было отмечено, ртуть является одним из экополлютантов, вызывающих нарушения в ЦНС, вплоть до развития токсической энцефалопатии. Её воздействие из производственных, экологических и пищевых источников представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения [106, 192, 229].

Основные морфофункциональные характеристики воздействия ртути на организм складываются из нескольких механизмов.

Блокирование сульфгидрильных групп (SH-групп) при ртутной интоксикации приводит к инаktivации тиол-зависимых ферментов и повреждению их активных центров, что вызывает тяжелые нарушения функций центральной нервной системы [80,112]. Последствиями исключения тиолсодержащих энзимов из биохимических процессов являются нарушения метаболизма (белкового, нуклеинового, энергетического), дестабилизация липопротеидных комплексов и изменение мембранной проницаемости [7, 79].

Образование вторичных радикалов инициирует развитие дегенеративных процессов, в основе которых лежат изменения структурно-функциональных

белков, а также нарушение синтеза биологически активных соединений, включая гормоны (адреналин, норадреналин, дофамин) [60, 81, 82]. Возникающая дезадаптация эндокринной системы приводит к дисфункции гипоталамо-гипофизарной оси, в результате которой снижается активность коры надпочечников и возникает недостаточность симпатoadреналовой системы (САС) [7]. Формирующаяся при воздействии ртути активация нейронов голубого ядра и дисфункция катехоламинов влияют на нейроны различных отделов ЦНС и могут способствовать развитию ряда нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и двигательных нейронов), демиелинизирующих (рассеянный склероз) и психических (тяжелая депрессия и биполярное расстройство) заболеваний [36, 79].

Результаты исследований демонстрируют выраженное сродство ртути к нуклеиновым кислотам, причем наибольшую уязвимость к её токсическому действию проявляет рибонуклеиновая кислота (РНК). Способность ионов ртути внедряться в молекулу транспортной РНК, играющей ключевую роль в процессе биосинтеза белка, обуславливает деструктивное влияние токсиканта на фундаментальные уровни клеточной организации [7, 151, 173].

В результате экспериментальных исследований, проведенных на животных определена роль нейропептидов и нейротрофических факторов в активации нейроапоптоза и развитии неврологических нарушений [179, 228]. В результате воздействия ртутьсодержащих веществ выявлено: нарушение гематоэнцефалического барьера, инициация ряда аутоиммунных реакций к нейроспецифическим белкам, развитие морфологических изменений по типу апоптоза в нейронах коры головного мозга, гиппокампа и мозжечка. Данные патологические процессы могут играть ключевую роль в формировании ХРИ [80, 246].

В исследованиях установлена взаимосвязь выраженности нейротоксического воздействия ртутьсодержащих соединений от полиморфных вариантов генов в профессиональных когортах, когда промышленные риски

суммируются с экологическими [151, 180]. Необходимо отметить, что профиль аккумуляции неорганической ртути в мозге лиц с острой или подострой профессиональной интоксикацией кардинально отличается от профиля индивидов, подвергавшихся лишь фоновому экологическому загрязнению [36, 151, 215].

Ранние исследования на животных проведенные Newland и Rasmussen (2000 г.) установили наличие органического поражения высших отделов центральной нервной системы при хроническом воздействии высоких концентраций паров металлической ртути. Гистологическое исследование выявило структурные повреждения клеток коры полушарий большого мозга, подкорковых узлов, таламо-гипоталамической области и стволовых структур. В качестве ведущих патоморфологических признаков регистрировались периваскулярный и перицеллюлярный отек наряду с очаговой вакуолизацией клеточных элементов коры [7, 109, 110].

Установлено, что на начальных этапах воздействия токсиканта изменения нейронов носят обратимый реактивный характер, особенно при низких концентрациях, однако в последующем приобретают необратимый дегенеративный характер [7, 79, 87, 133]. Поэтому уже на начальных стадиях ртутной интоксикации развиваются функциональные нарушения нервной системы, включая расстройства сна [56]. Динамическое наблюдение за пациентами с профессиональной хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) выявляет прогрессирование неврологических и психопатологических симптомов, а также недостаточную эффективность реабилитационных мероприятий [58, 80].

1.4. Диссомнические нарушения, обусловленные хронической ртутной интоксикацией

Согласно статистике Госслужбы медико-социальной экспертизы, в Иркутской области за последние 5-7 лет профессиональные нейроинтоксикации стабильно занимают 3-4 место в рейтинге причин инвалидности, обусловленной

профессиональной патологией. Более высокие ранговые места занимают вибрационная болезнь, нейросенсорная тугоухость и патология органов дыхания [71, 104].

В настоящее время проводятся работы по изучению механизмов формирования, закономерностей развития, особенностей клинического течения и прогнозирования развития нейротоксикозов от воздействия химических факторов производства. В ходе динамического наблюдения за пациентами с профессиональными нейроинтоксикациями установлено хронически прогрессирующее течение заболевания, быстрое прогрессирование психопатологических расстройств и присоединение различной неврологической симптоматики в отдалённом периоде [87]. Согласно данным клинических наблюдений, частота встречаемости нарушений сна у пациентов с профессиональными нейротоксикозами превышает 99% [7, 57]. Поэтому исследование механизмов формирования и прогрессирования нарушений сна, а также разработка методов их объективной диагностики у пациентов с профессиональными нейротоксикозами представляют высокую клиническую и социальную значимость.

Наиболее распространенным в Иркутской области нейротоксикозом является ХРИ.

Воздействие ртути на нервную систему характеризуется стадийностью развития: доклиническая стадия, функционально-органические изменения и церебрально-органическое поражение ЦНС. Доклиническая фаза обычно проявляется бессимптомным носительством ртути. Для функционально-органической стадии характерен астенический синдром, сопровождающийся неврастеническими и вегетативными нарушениями. Ведущую роль в развитии астении и невротоподобных расстройств играют нарушения в мотивационной сфере [7]. На церебральном уровне механизмы мотивации обусловлены деятельностью лимбико-ретикулярного комплекса, обеспечивающего адаптационные реакции на стрессовые воздействия. При хроническом

астеническом расстройстве, включая нейроинтоксикацию, возникают функциональные нарушения со стороны ретикулярной формации ствола мозга, ответственной за регуляцию мышечного тонуса, витальные функции, базальные эмоции и уровень бодрствования. Наряду с этим нарушается функция гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, играющей центральную роль в нейрогормональной регуляции стресс-реализующих механизмов [19].

Церебрально-органическая стадия интоксикации характеризуется дегенеративным поражением головного мозга и определяется как токсическая энцефалопатия. При продолжении контакта с токсическим агентом явления интоксикации прогрессируют, что приводит к нарастанию органической неврологической симптоматики [58]. Умеренно выраженная токсическая энцефалопатия характеризуется развитием тяжёлого психовегетативного синдрома. При выраженной стадии хронической интоксикации парами металлической ртути формируется стойкая патология с доминированием неврологических или психических расстройств и неблагоприятным прогнозом. Для данной формы хронической интоксикации характерно прогрессирование даже после отстранения больного от контакта со ртутью [19].

На основании выше изложенного, при профессиональной ХРИ в патологический процесс поэтапно вовлекаются следующие структуры центральной нервной системы: неспецифические структуры среднего мозга, лимбическая система и ретикулярная формация ствола мозга, ответственные за поддержание определенной степени внимания и восприятия, уровня общей и мышечной активности, вегетативной регуляции, бодрствования и сна [7, 55, 87, 132]. Таким образом, уже на ранних стадиях профессиональной ХРИ, характеризующихся наличием функциональных расстройств нервной системы в виде астенических и вегетативных нарушений, возникают нарушения сна. Дальнейшее развитие органических нарушений в центральной нервной системе сопровождается увеличением выраженности психических и инсомнических расстройств [56, 65, 71].

У пациентов с ХРИ нарушения сна имеют значительно большее распространение, чем в общей популяции. На основании проведенных нами опросов установлено, что данные пациенты жалуются: в 91,7% случаев на долгое засыпание, в 91,7% на трудности поддержания сна и раннее окончательное пробуждение в 58,3% случаев, а, согласно анкете субъективной оценки характеристик сна, снижение суммарного балла наблюдается у 100% опрошенных [55, 56, 71]. Таким образом, выявленные на основании жалоб изменения структуры ночного сна, свидетельствуют о преждевременном старении нейрофизиологических механизмов, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование, и подтверждают тяжесть течения нейродегенеративных процессов при профессиональной ХРИ.

В развитии ХРИ ключевое значение имеют нейромедиаторные системы, включая серотонин, ацетилхолин, катехоламины, гистамин и дофамин, участвующие в модуляции витальных функций организма [134]. Согласно актуальным исследованиям, дофаминергическая система играет ключевую роль в модуляции выраженных эмоциональных состояний и реакции на стресс [168]. Согласно более ранним работам, у пациентов с ХРИ, при доминировании в клинической картине органического расстройства личности с тревожно-депрессивной симптоматикой, психологическое тестирование выявляет значительный рост уровня реактивной тревожности [157, 230].

Дофамин традиционно ассоциируется с активностью, стимулирующей бодрствование [168, 213], однако, точные структуры и механизмы, задействованные в данном процессе, остаются до конца не изученными [72, 212]. Одним из механизмов, вызывающих увеличение уровня дофамина у данных лиц, может быть эпигенетическое влияние ртути на экспрессию гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT), который является одним из основных ферментов, участвующих в катаболизме катехоламинов. Поскольку COMT играет решающую роль в метаболизме дофамина, высказано предположение, что общий функциональный полиморфизм в гене COMT влияет на когнитивную функцию,

связанную с префронтальной корой, регуляцией сна и бодрствования, и потенциально на патологию сна [72, 80, 151, 203]. В то же время существуют данные, свидетельствующие о снижении эффективности сна у пациентов с амнестически когнитивными нарушениями [125, 231].

Выявленное в ранее проведенных исследованиях повышение уровня дофамина в крови у пациентов в отдаленном периоде ХРИ [15, 72, 79], а также, повышение уровня тревожности и инсомнические нарушения, способны взаимно усиливать прогрессирование когнитивных и психоэмоциональных расстройств при ХРИ [157], что подтверждает прогрессивный характер течения заболевания [72]. У пациентов с ХРИ сопутствующие психоаффективные и диссомнические нарушения способствуют развитию психоэмоциональной дезадаптации и личностной дезинтеграции, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему ухудшению архитектуры ночного сна [156].

Согласно данным литературы, особенности развития и клинического течения диссомнического синдрома, индуцированного длительным производственным воздействием паров металлической ртути, в постконтактном периоде у пациентов с ХРИ остаются недостаточно изученными [7].

1.5. Лечение диссомнии

Считается, что наступление ночного сна обусловлено действием следующих факторов: внешних безусловных факторов (покой, темнота, температура окружающей среды и т.д.), условно-рефлекторных (привыкание к определенному времени сна, создание ритуалов отхода ко сну и т.д.), эндогенных, связанных с утомлением и реализацией нейрогуморальных механизмов – выработкой гипногенных веществ (мелатонина, серотонина, дельта-пептида и др.) и наличием внутренних пейсмейкеров («внутренних часов»), осуществляющих регуляцию циркадианных и диурнальных ритмов [182, 201].

Исходя из данного положения, при нарушениях сна основные лечебные воздействия должны быть направлены на коррекцию вышеперечисленных

факторов, а также, при наличии, включать лечение основного заболевания, поскольку инсомнические расстройства часто являются синдромом соматической или неврологической патологии, и их лечение должно быть этиологическим [86]. В целом, данный принцип терапии включает два известных подхода: устранение факторов, вызывающих инсомнический синдром и реализацию мероприятий по нормализации собственного сна [91, 115, 124].

Таким образом, при диссомнических расстройствах все терапевтические воздействия подразделяются на две большие группы: нефармакологические и фармакологические.

Нелекарственные методы включают: соблюдение гигиены сна, различные психотерапевтические подходы и БОС, иглорефлексотерапию, физиотерапевтические методики и фототерапию, энцефалофонию, тепловое воздействие на область носа и гомеопатию [18, 108].

Независимо от этиологии инсомнии, факторы, провоцирующие нарушения сна, подлежат коррекции через соблюдение правил гигиены сна. Этот обязательный элемент терапии включает следующие меры: поддержание комфортного микроклимата (температура и влажность) в спальне, регулярный прием теплого или контрастного душа перед сном, строгое соблюдение режима сна (фиксированное время засыпания и пробуждения), отказ от дневного сна и употребления кофеинсодержащих продуктов в вечернее время, рационализацию режима труда и отдыха, снижение интенсивной умственной активности в поздние часы, дозированную физическую нагрузку вечером (не позднее чем за 3 часа до сна), а также формирование индивидуальных ритуалов подготовки ко сну (чтение, аудиотерапия и др.) [24, 62, 124, 152].

В настоящее время известно, что во сне происходит процесс активной обработки информации, полученной за день. Результаты проведенных ранее исследований подтверждают, что интенсивная когнитивная нагрузка, связанная с активацией внимания и памяти, вызывает увеличение продолжительности медленного сна и сокращение времени наступления ФБС [46, 141].

Следовательно, практика чтения перед засыпанием интерпретируется не просто как поведенческий ритуал, а как маркер нейрофизиологической потребности в стимуляции процессов начала синтеза информации [141] в фазе медленного сна. Следовательно, практику чтения перед засыпанием можно интерпретировать не только в качестве поведенческого ритуала, но и как индикатор бессознательной потребности мозга в активации информационной обработки, характерной для медленноволновой стадии сна [148]. Таким образом, соблюдение гигиены сна при инсомнических расстройствах является необходимым условием для эффективной реализации любого терапевтического воздействия, а также элементом вторичной профилактики их возникновения.

Лечение эндогенных психических, соматических и органических неврологических заболеваний, в зависимости от их курабельности, является неотъемлемым компонентом успешной терапии инсомнического синдрома, путем реализации одного из основных подходов – устранения факторов его возникновения [63, 148].

Несмотря на тесную связь инсомнических расстройств с половозрастными характеристиками, различными факторами внешней среды, а также наличием соматических и неврологических заболеваний, как уже упоминалось, в большинстве случаев первичной причиной инсомнии является изменение состояния психической сферы [63, 68, 69, 70]. Поэтому психотерапевтические методы и психотропные лекарственные средства являются основными компонентами комплексного лечения инсомнии.

Эффективные психотерапевтические стратегии включают: рациональную, когнитивную и поведенческую психотерапию, методы БОС и саморегуляции, метод стимулирования контроля, методики стресс-менеджмента [108, 124]. В современной психотерапии в структуре психоанализа, гипноза и групповой психотерапии в качестве компонента психотерапевтического воздействия также применяется работа со сновидениями [1, 13, 14, 165]. Психотерапевтическое воздействие акцентирует внимание на уменьшении уровня тревожности,

являющегося важным патогенетическим фактором повышения уровня церебральной активации [2, 197].

На сегодняшний день доказано, что психотерапевтические методы не менее эффективно улучшают сон, чем лекарственные препараты [85]. Основными преимуществами методов психотерапии и поведенческой психокоррекции по сравнению с лекарственной терапией являются: отсутствие привыкания и побочных эффектов, более продолжительное сохранение результатов нормализации режима сна [49, 101].

Имеются данные о положительных эффектах воздействия индивидуально подобранной лечебной музыки и яркого света в дневные часы (фототерапия) на нормализацию процесса сна [18, 84].

По фармакодинамическим особенностям, переносимости, механизму, а также по количественным и качественным параметрам оценки действия, в настоящее время выделяют 3 поколения гипнотиков. К препаратам 1 поколения относятся: барбитураты, антигистаминные средства, хлоралгидрат и пропандиол. Гипнотики 2 поколения включают широкий спектр производных бензодиазепина. 3 поколение снотворных представлено производными имидазопиридина и циклопирролона. Кроме перечисленных средств в качестве снотворных применяются антидепрессанты и нейролептики с седативным эффектом, препараты растительного происхождения и мелатонин [4, 115, 119, 227].

Не останавливаясь на рассмотрении фармакокинетических характеристик и механизмов действия каждой группы снотворных средств, необходимо отметить неспецифичность их эффекта, реализующегося через постсинаптический ГАМК-ергический комплекс, и заключающегося в снижении длительности засыпания, двигательной активности и времени бодрствования во сне, увеличении продолжительности сна [5, 3, 86]. Но, следует выделить наиболее важные критерии выбора снотворного препарата, определенные еще в 1993 г. N. Prinquey:

- быстрое засыпание при наименьшей дозе препарата и отсутствие более выраженного действия при ее увеличении;

- снижение количества ночных пробуждений;
- повышение эффективности и удовлетворенности сном при минимальном воздействии на его структуру;
- отсутствие влияния на уровень бодрствования и когнитивные функции при пробуждении;
- отсутствие привыкания и возможность эпизодического приема [5].

Поскольку инсомнические расстройства чаще являются синдромом основного заболевания, их лечение прежде всего должно быть этиологическим, т.е. направленным на первичную причину или заболевание. Кроме того, при выборе снотворного препарата необходимо учитывать механизм и феноменологию нарушения сна [86, 119].

В обобщение вышесказанного, по данным многочисленных исследований можно сделать вывод о том, что в лечении нарушений сна, независимо от этиологического фактора, наиболее эффективным является комплексный подход, сочетающий различные комбинации перечисленных выше методов, в зависимости от условий реализации данных схем терапии (амбулаторные, стационарные или санаторно-курортные условия).

РЕЗЮМЕ

Прогрессирование психоэмоциональных, когнитивных и диссомнических расстройств в отдалённом периоде ХРИ коррелирует с развитием органического поражения головного мозга, характерного для токсической энцефалопатии. Клинические, нейропсихологические и нейрофизиологические аспекты нарушений сна в отдалённом периоде воздействия нейротоксиканта на центральную нервную систему ранее не изучались, что определило актуальность и необходимость настоящего исследования. Выделение наиболее информативных показателей при диссомнии, связанной с ХРИ, позволит разработать эффективный скрининговый метод диагностики нарушений сна ртутной этиологии. А реализация комбинированных схем лечения нарушений сна при

ХРИ позволит обосновать эффективность предложенной терапии вторичных инсомнических нарушений с учетом этиопатогенетического фактора.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных лиц

Исследование проведено в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ, на базе неврологического отделения. Для реализации цели и решения поставленных задач проведено обследование 96 пациентов (I - III группы). Первая группа включала 36 пациентов с профессиональной ХРИ в отдалённом периоде заболевания. Все пациенты ранее работали на предприятиях химической промышленности: 20 человек (56%) – в ООО «Усольехимпром», 16 человек (44%) – в ОАО «Саянскхимпласт» в цехах по производству каустической соды и хлора методом ртутного электролиза и предъявляли жалобы на нарушения сна. У всех пациентов I группы был подтверждён диагноз профессиональной ХРИ II или II–III стадии, сопровождающийся характерными клиническими синдромами органического поражения головного мозга.

В данной группе II стадия ХРИ выявлялась у 97,2%, II–III стадия – у 2,8% пациентов. Частота встречаемости токсической энцефалопатии в этих группах составила 90% [95% ДИ 78-95] и органического расстройства личности – 80% [95% ДИ 69-90]. Астеническое расстройство было выявлено в 30% [95% ДИ 19-45] случаев, вегетативная дисфункция – в 55,6% [95% ДИ 35-70] случаев [56, 71]. Основу клинической картины составлял психоорганический синдром, верифицированный в ходе медико-психологического обследования. Неврологический статус характеризовался преимущественно рассеянной мелкоочаговой церебральной симптоматикой.

Инвалидность II и III групп была установлена у 47,2% и 52,8% пациентов соответственно. Сопутствующая патология включала поражения ЖКТ (холецистит – 8,3%, гастрит/гастродуоденит – 16,6%, язвенная болезнь – 10,5%), сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия – 58,3%, ИБС с аритмией – 19,4%), вертеброгенную патологию (30,5%), полиостеоартроз (13,8%)

и хронический пиелонефрит (5,5%). В момент обследования имелась клиническая ремиссия выше перечисленных сопутствующих болезней.

Во вторую группу вошли 30 лиц с жалобами на расстройства сна, не подвергавшихся воздействию производственных токсикантов. По результатам анкетирования основными причинами нарушений сна у данной группы обследуемых были: проблемы социального и бытового характера, не соблюдение правил гигиены сна, факторы окружающей среды (высокая степень освещенности спальни комнаты, шумовой фактор, гаджеты и др.), нарушения состояния здоровья. Данные клинического обследования пациентов II группы выявляли патологию ЖКТ в виде хронического гастрита (в 36,7%), артериальную гипертензию I и II степени (в 36,7%), нарушения рефракции (миопия, гиперметропия — в 40,0%) и вертеброгенные заболевания (в 33,3%)[71].

Контрольную группу (III группа) сформировали 30 условно здоровых лиц репрезентативного возраста, не имевших жалоб на расстройства сна и исключавших контакт с вредными производственными факторами.

Возрастной диапазон участников исследования составил от 45 до 60 лет. Средние возрастные показатели с стандартным отклонением по группам были следующими: $56,5 \pm 3,7$ лет (группа I), $54,9 \pm 3,6$ лет (группа II) и $54,7 \pm 4,2$ лет (группа III) [55]. Средняя продолжительность профессионального контакта с парами металлической ртути в рабочей зоне у пациентов с ХРИ составила $16,3 \pm 8,1$ года. Средняя продолжительность профессиональной деятельности у пациентов II и III групп, не контактировавших с вредными веществами в процессе работы, составила $27,7 \pm 7,1$ и $28,2 \pm 5,9$ лет соответственно.

Все участники исследования были мужского пола и не имели статистически значимых различий по возрасту ($p > 0,05$).

Основным критерием для включения в первые две группы являлись жалобы инсомнического спектра (любые нарушения процесса сна – его инициации, поддержания или завершения) с нарушением последующего дневного бодрствования в различной форме, которые беспокоили обследуемых не менее 3

дней в неделю 3 и более месяцев подряд.

Для сравнения способов лечения нарушений сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ с 2018 г. по 2020 г. обследовали: 1-ю группу пациентов с профессиональной ХРИ (30 человек), средний возраст – $56,2 \pm 3,9$ лет, получавших первую схему терапии, и 2-ю группу пациентов с профессиональной ХРИ (30 человек), средний возраст – $57,1 \pm 3,8$ лет, получавших второй вариант лечения. Длительность обеих лечебных схем составляла 2 недели и комбинировала фармакотерапию с выполнением рекомендаций по гигиене сна.

2.2. Характеристика методов исследования

Диагностика инсомнии и её клинических вариантов осуществлялась путём сбора субъективных жалоб, анализа анамнеза и проведения валидизированных тестов, направленных на выявление нарушений сна, СОАС и оценки выраженности дневной сонливости. Кроме того, общеклиническое обследование включало физикальный осмотр (измерение массы тела, роста) и клиничко-неврологический осмотр с целью оценки неврологического статуса, а также исключения выраженной сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца по типу стенокардии, дисциркуляторная энцефалопатия 2-3ст., сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани и др.), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и тяжелых нарушений функции печени. Таким образом, клинически риски нарушений сна оценивались по жалобам, результатам физикального (ИМТ – индекс массы тела) и неврологического осмотра, результатам тестирования.

Для анализа клинических проявлений и формирования диагностических критериев нарушений сна применялся комплекс современных клиничко-инструментальных методов, включая:

– Нейрофизиологическую диагностику (компьютерную ЭЭГ с оценкой когнитивных вызванных потенциалов (КВП), ПСГ с синхронным видеомониторингом, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС)

экстракраниальных сосудов);

- Психологическое тестирование с использованием стандартизированных методик;

- Лабораторные исследования (липидный профиль, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)).

Описанное выше клиническое обследование проводилось всем пациентам трех групп.

Для определения эффективности терапии нарушений сна проводилось комплексное клиничко-диагностическое обследование пациентов до и после лечения, которое включало: клинический осмотр с анализом жалоб, оценку наличия инсомнических расстройств с использованием стандартизированных тестов, ПСГ с последующей интерпретацией данных, ЭЭГ с регистрацией КВП Р300 и психологическое тестирование.

2.2.1. Клиничко-неврологическое обследование

Верификация диагноза ХРИ II стадии основывалась на характерных клинических синдромах органического поражения головного мозга. Неврологическое обследование проводилось по стандартному протоколу с оценкой функций черепно-мозговых нервов, двигательной и чувствительной сфер, рефлекторной активности, координации движений, мозжечковых функций, а также исключением менингеальных симптомов и исследованием высших корковых функций.

В неврологическом статусе со стороны черепно-мозговых нервов выявлялась микроочаговая симптоматика на фоне преобладания мозжечковой атаксии и дрожательного гиперкинеза. Для больных с ХРИ II стадии были характерны: тремор разной степени выраженности, усиливающийся при эмоциональном стрессе, мозжечковая атаксия с нарушением равновесия и положительная проба Ромберга.

В настоящее время известно о наличии положительных корреляций между ИМТ и нарушениях дыхания во сне. Ожирение и нарушения углеводного обмена

являются факторами, увеличивающими риск возникновения СОАС [94, 224]. Поэтому, для исключения вероятности наличия нарушений сна инсомнического характера сопровождающих СОАС, физикальное обследование с определением ИМТ проводилось пациентам всех обследуемых групп.

Формула расчета ИМТ:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса (кг)} / \text{Рост (м)}^2 \quad (1)$$

Наличие и выраженность ожирения по ИМТ проводилась согласно классификации ВОЗ:

- нормальный вес, ИМТ 18,5 – 24,9
- избыточный вес, ИМТ 25,0 – 29,9
- ожирение I степени устанавливалось при ИМТ 30,0 – 34,9
- ожирение II степени – при ИМТ 35,0 – 39,9
- ожирение III степени (или морбидное) – при ИМТ более 40,0.

2.2.2. Оценка наличия и степени выраженности диссомнии при помощи сомнологических опросников

При диссомнии применяют специфические опросники для выявления характерных изменений сна или дисфункциональных представлений о нем [21, 171].

Для характеристики своего сна пациенты заполняли анкету балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенную Я.И. Левиным в 1995г. и наиболее часто используемую в отечественной клинической практике [91]. Она включала 6 вопросов и оценивала: длительность засыпания и частоту ночных пробуждений, общую продолжительность сна, количество сновидений, качество сна и утреннего пробуждения [55, 56, 74]. Анкета заполнялась пациентом с целью оценки сна и выраженности инсомнии. Использовалась порядковая шкала оценки с обратным кодированием: чем тяжелее симптом, тем ниже балл. Диапазон оценок варьировал от 1 (наиболее тяжелое проявление) до 5 баллов (минимальная выраженность). Максимальная суммарная оценка составляла 30 баллов. Об отсутствии инсомнии свидетельствовал результат в 22 и более баллов, условной

границей нормы считался уровень в 19-21 балл, а признаком наличия инсомнии – результат менее 19 баллов. Данная анкета также использовалась нами для оценки эффективности примененных схем лечения нарушений сна у пациентов с ХРИ.

Для оценки степени выраженности нарушений дневного бодрствования применялась русскоязычная версия Эпвортской шкалы сонливости (Epworth sleepiness scale). Данный опросник использовался для уточнения особенностей дневной сонливости в разных жизненных ситуациях: при просмотре телевизионных программ, при езде в транспорте менее 1 часа в качестве пассажира, после приема пищи (без алкоголя), в условиях, не требующих активности, при чтении, в условиях автомобильной пробки и т.д. Каждый вопрос анкеты предусматривал выбор из нескольких вариантов ответа с градацией от отрицательного (0 баллов) до крайне выраженного положительного (3 балла). Интерпретация суммарного балла проводилась по следующим критериям: от 0 до 8 баллов – норма, от 9 до 12 баллов – лёгкая степень сонливости, от 13 до 16 баллов – сонливость умеренной степени, > 16 баллов – сонливость выраженной степени. Эпвортская шкала сонливости определяла ретроспективную потребность во сне в дневное время и позволила сравнивать уровень сонливости у разных групп пациентов [21, 122].

По данным исследований для скрининговой оценки СОАС наибольшей чувствительностью обладают Берлинский опросник и анкета для скрининга синдрома «апноэ во сне». Берлинский опросник обладает наиболее высокой специфичностью для выявления пациентов с тяжелым СОАС [95, 145]. Поэтому с целью дифференциальной диагностики синдрома инсомнии и нарушений сна инсомнического характера при СОАС, у пациентов I-III групп применялась анкета для скрининга синдрома «апноэ во сне» [21]. Данный опросник использовался для выявления типичных клинических симптомов нарушения дыхания во сне и включал следующие вопросы о наличии: храпа и остановок дыхания во сне, дневной сонливости и утренних головных болей, а также характере повышения артериального давления (систолического или диастолического, утреннего или

вечернего). Ответ на каждый вопрос оценивался от 0 до 3 баллов. Суммарная оценка в 4 и более балла могла свидетельствовать в пользу наличия нарушений дыхания во сне. Апробирование и валидизацию анкеты осуществляли на пациентах с неврологической патологией [124].

2.2.3. Полисомнографическое исследование

Полисомнографическое исследование проводилось для объективного анализа характеристик ночного сна с использованием 6-канальной ЭЭГ (монополярные отведения: F1A2, F2A1, C3A2, C4A1, O1A2, O2A1), 2-канальной ЭОГ, 1-канальной ЭМГ подбородочной области, 1-канальной ЭКГ и одновременного видеомониторинга [172]. Анализ специфики нарушений ночного сна выполнялся с использованием электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-4» (производитель: «Нейрософт», г. Иваново) с последующей интерпретацией данных гипнограммы [91], а также анализом основных качественных и количественных показателей структуры ночного сна. ПСГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской Академии Медицины сна [172, 236]. При интерпретации результатов ПСГ базовыми диагностическими параметрами являлись следующие показатели: OBC – общее время сна, Wake – бодрствование внутри сна [55], MT – время движения, S1, S2, S3 и S4 – первая, вторая, третья и четвертая стадии сна, S3 + S4 – дельта-сон, REM – ФБС, количество циклов сна, индекс эффективности сна и интегративный индекс качества сна – ИКС [71]. Отклонение полученных показателей оценивалось с использованием общепринятых границ нормативных значений при проведении ПСГ – исследования и количественных критериев инсомнии [172, 204].

2.2.4. Компьютерная электроэнцефалография и исследование когнитивных вызванных потенциалов головного мозга

Электроэнцефалографическое обследование проводилось в строгом соответствии со стандартизированным протоколом, для чего был применен аппаратно-программный комплекс «Нейрон-Спектр-4» [25, 50]. В рамках исследования регистрировали когнитивные вызванные потенциалы P300 с

последующим анализом их компонентов. Обработка электроэнцефалограмм состояла из: оценки основных ритмических компонентов (нормальных и патологических) с анализом частоты, амплитуды и пространственно-временной организации, характеризующих функциональную активность церебральных структур; когерентного анализа для обнаружения значимых паттернов функциональной активности мозга; скрининга эпилептиформной активности.

Регистрация КВП Р300 выполнялась для анализа биоэлектрической активности головного мозга, отражающей механизмы восприятия и обработки информации. Процедура регистрации КВП включала предъявление двух типов стимулов в случайной последовательности: значимых (требующих реакции обследуемого) и незначимых. Задача пациента заключалась в идентификации значимых стимулов и подсчёте их количества. Стимуляция проводилась в условиях случайного предъявления слуховых стимулов со следующими параметрами: одновременная двусторонняя подача стимула, интенсивность 80 дБ, длительность стимула 50 мс, интервал между стимулами 1 с, частота значимого тона 2000 Гц, незначимого – 1000 Гц, вероятность предъявления значимых и незначимых стимулов 30% и 70% соответственно [45]. Регистрация КВП осуществлялась с использованием электродов С3 и С4 с референтным отведением к мастоидальным электродам (А1 или А2) и заземляющим электродом Fpz. Нормативные показатели компонента Р300 у здоровых лиц составляли: латентность 312 ± 25 мс, амплитуда $11,7 \pm 3,2$ мкВ [26, 37, 38, 52, 142, 190].

2.2.5. Экспериментально-психологическое обследование

Психологическое состояние пациентов оценивалось с помощью комплекса валидизированных методик, направленных на анализ эмоционально-волевой сферы: теста Спилбергера-Ханина для оценки уровня тревожности, шкалы депрессии В. Зунга, шкалы астенического состояния. Подробное описание указанных методик и принципов интерпретации результатов представлено в соответствующих методических руководствах и специализированной литературе [51, 107].

Для оценки выраженности реактивной и личностной тревожности применялся тест Спилбергера – Ханина. Интерпретация данных базировалась на общепринятой градации уровней тревожности: низкий (20-30 баллов), умеренный (31-45 баллов), высокий (46-80 баллов) [113, 128].

С помощью опросника В. Зунга в адаптации Т.И. Балашовой, включающего 20 утверждений, оценивалась выраженность депрессии. Для оценки выраженности депрессивных расстройств использовалась четырехуровневая шкала: отсутствие депрессивной симптоматики (20-49 баллов), легкая степень (50-59 баллов), субдепрессивное состояние, соответствующее маскированной депрессии (60-69 баллов), и выраженная, или истинная, депрессия (70-80 баллов) [102].

Шкала астенического состояния, разработанная Л.Д. Малковой и модифицированная Т.Г. Чертовой на базе методики ММРІ [153], позволяет количественно оценить степень астенических проявлений. Интерпретация результатов проводится в соответствии со следующими критериями: 30-50 баллов – норма, 51-75 – лёгкая степень, 76-100 – умеренная степень, 101-120 – выраженная степень астенического синдрома.

Оценку связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) с определением физического суммарного компонента, включающего физическое и ролевое функционирование, общее здоровье и физическую боль, а также психического суммарного компонента, включающего социальное и ролевое функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье, проводили по русифицированной модификации методики SF-36 [239]. Максимальная оценка по каждой шкале составляла 100 баллов.

В опубликованных научных источниках детально изложены методология проведения и принципы интерпретации результатов применённых экспериментально-психологических методик, что исключает необходимость их детального описания в настоящем исследовании.

2.2.6. Исследование показателей липидного обмена

Определение концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), уровней АЛТ и АСТ производилось в свежих образцах сыворотки крови. Анализ показателей липидного спектра осуществлялся с использованием ферментативного колориметрического метода на биохимическом анализаторе «Labio 2000» (Mindray, Китай). Обеспечение контроля качества исследований производилось путем применения аттестованных контрольных материалов. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывалась по формуле Фридвальда [111, 136]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - (\text{Триглицерид} / 2,2) - \text{ХС ЛПВП} \quad (2)$$

Принятые границы референсных интервалов: общий ХС – до 5,2 ммоль/л, ТГ – 0,34-1,82 ммоль/л, ХС ЛПНП – 0,3-3,80 ммоль/л. Нижним пределом нормы для ХС ЛПВП являлось значение 0,9 ммоль/л.

Расчетным методом находили индекс атерогенности (ИА), отражающий отношение суммы ХС атерогенных фракций к неатерогенным [39]:

$$\text{ИА} = (\text{Общий ХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП} \quad (3)$$

За референсный интервал было принято значение от 2 до 4.

Для определения типа гиперлипидемии использовали классификацию предложенную экспертными группами Европейского общества по изучению атеросклероза и Национальной образовательной программы по холестерину в США (National Cholesterol Education Program, NCEP), учитывающую связь повышенного содержания ХС и риска развития ИБС [183]. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ИБС от 2020 г., среди всех современных методов исследования самостоятельной прогностической ценностью при ИБС обладает только липидный спектр крови [11]. И, так, в настоящее время выделяют следующие уровни липидов и липопротеинов:

- Желаемый (ХС ЛПНП <3,36 ммоль/л, общий ХС < 5,2 ммоль/л и ТГ < 1,70 ммоль/л);
- Оптимальный (ХС ЛПНП <2,58 ммоль/л и общий ХС < 5,2 ммоль/л и ТГ <1,70 ммоль/л);
- Близкий к оптимальному (ХС ЛПНП 2,59–3,33 ммоль/л, общий ХС <5,2 ммоль/л и ТГ <1,70 ммоль/л);
- Погранично высокий (ХС ЛПНП 3,36–4,11 ммоль/л, общий ХС 5,2–6,18 ммоль/л и ТГ 1,70–2,25 ммоль/л);
- Высокий (ХС ЛПНП 4,13–4,88 ммоль/л, общий ХС > 6,20 ммоль/л и ТГ 2,26–5,64 ммоль/л);
- Очень высокий (ХС ЛПНП > 4,91 ммоль/л, общий ХС > 6,20 ммоль/л и ТГ >5,65 ммоль/л).

Согласно данной классификации главным фактором риска ИБС признан уровень ХС ЛПНП, а независимым фактором – триглицеридемия. Кроме того, о повышенном риске развития ИБС может свидетельствовать уровень ХС ЛПНП менее 1,03 ммоль/л, даже если общий ХС при этом не повышен [42, 66, 67, 138].

Исследование уровней АСТ и АЛТ осуществлялось фотометрическим методом на анализаторе «Mindray BS 200» (Китай).

2.2.7. Исследование экстракраниальных сосудов методом ультразвукового дуплексного сканирования

УЗДС экстракраниальных сосудов осуществляли на аппарате GE Healthcare VIVID S6. Применяли конвексный датчик (4 МГц) и линейный датчик (8-12 МГц) для оценки кровотока в общей, наружной и внутренней сонных артериях (ОСА, НСА, ВСА), а также в позвоночных артериях (ПА). Исследование выполняли в соответствии со стандартизированным протоколом. Анализировали толщину комплекса интима-медиа (КИМ, мм) и среднюю линейную скорость кровотока (ЛСК, см/с), а также оценивали степень стеноза магистральных артерий (%).

Известно, что увеличение толщины КИМ в ОСА является одним из наиболее ранних маркеров атеросклероза [238]. Увеличение толщины КИМ

соответствует второй стадии развития атеросклероза и является суррогатным маркером коронарного атеросклероза [183]. При атеросклеротическом поражении толщина КИМ увеличивается более 1мм [238].

Оценка выраженности стеноза брахиоцефальных артерий чрезвычайно важна для прогноза заболевания. Измерение степени стеноза осуществлялось в В - режиме по методике ECST (European Carotid Surgery Trial) [191]. Процент стеноза определяли на основании измерения диаметра сосуда [40]. Кроме того, степень стеноза оценивалась с помощью доплерографии (по выраженности нарушений локальной гемодинамики в зоне стеноза) и цветового доплеровского картирования [144].

Степень выраженности стеноза экстракраниальных артерий оценивали по общепринятой классификации [184]:

- норма – 0%;
- средний – 1-39% стеноза по диаметру;
- выраженный – 40-59% стеноза по диаметру;
- тяжелый – 60-79% стеноза по диаметру;
- критический – 80-99% стеноза по диаметру.

2.2.8. Оценка клинического эффекта лечения

Терапевтический эффект использованных лечебных комплексов у двух групп пациентов в отдалённом периоде ХРИ, получавших первую и вторую схемы терапии, оценивался путём анализа динамики как субъективных, так и объективно регистрируемых показателей сна. Проводился анализ динамики клинических проявлений (на основе жалоб пациентов), анкетных данных субъективной оценки нарушений сна, параметров нейрофизиологических исследований (ЭЭГ, КВП и ПСГ) и данных психологического обследования.

2.2.9. Статистические методы

Статистические методы анализа были использованы для:

- выявления особенностей нарушений сна на основании анализа количественных показателей фаз и стадий сна, а также связанных с ними

изменений нейрофизиологических, психологических и лабораторных показателей;

– для оценки эффективности применяемых схем лечения нарушений сна.

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6 Ru. (лицензия № AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ).

Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описательный анализ данных при непараметрическом распределении представлен медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1-Q3), при параметрическом – средней арифметической величиной и ошибкой средней ($M \pm m$). Для характеристики частоты явления рассчитывали интенсивные показатели с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) [31].

Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости различий принят $p < 0,017$ (с поправкой Бонферрони). Для оценки статистической значимости различий [127] между частотами категориальных признаков использовался критерий χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемых частот менее 5 применялся точный критерий Фишера). Для статистического сравнения парных количественных данных использовался критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости различий устанавливался при $p < 0,05$ [32, 33].

Корреляционный анализ выполнялся с использованием непараметрического метода. Производился расчет коэффициента корреляции Спирмена. Корреляции считались значимыми при уровне $p < 0,05$ [34].

По формуле Вайнберга оценивали риск раннего развития заболевания [140]:

$$P = \frac{a}{B - (B_0 + 1/2B_M)} \quad (4)$$

P – риск раннего развития заболевания;

a – число обследованных с патологией;

V – общее число обследованных;

V_0 – число обследованных с нарушениями, до 49 лет включительно;

V_m – число обследованных с нарушениями после 50 лет.

При разработке способа диагностики диссомнии связанной с хронической ртутной интоксикацией использовался дискриминантный анализ. Информативность анализируемых показателей определялась стандартными процедурами [130].

Эффективность проведенного лечения оценивалась с помощью критерия χ^2 Мак-Немара при сравнении частот встречаемости качественных переменных. За достаточный уровень достоверности различий принималось значение $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинические проявления диссомнии у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации

У пациентов в отдаленном периоде ХРИ клиника неврологических расстройств складывалась из картины формирования церебро-астенического и психоорганического синдромов. У обследуемых преобладали жалобы на выраженную общую слабость со снижением трудоспособности, повышенную потливость, интенсивную практически постоянную цефалгию, прогрессирующие мнемические нарушения (частые эпизоды забывчивости), пароксизмальное головокружение, атаксию при ходьбе, а у части больных – на кратковременные синкопальные состояния и пространственную дезориентацию.

Формирование выраженных когнитивных, эмоционально-волевых и эмоционально-личностных расстройств с аффектами тревожно-депрессивного характера являлось ведущим проявлением психоорганического синдрома. Аффективные нарушения сочетались с пароксизмами вегетативных расстройств надсегментарного уровня преимущественно симпатической направленности.

Согласно опроса всех больных беспокоили нарушения сна. По данным проведенного нами исследования клиническими проявлениями синдрома диссомнии у пациентов I и II групп были нарушения инициации (пресомнические), поддержания (интрасомнические) и завершения (постсомнические) сна (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические проявления диссомнии у пациентов I (n=36) и II групп (n= 30)

Клинические проявления	I группа		II группа	
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]
Нарушения засыпания	33	91,7 [76,4-97,8]*	9	30,0 [15,4-49,6]

Продолжение таблицы 1

Трудности поддержания сна	33	91,7 [76,4-97,8]*	21	70,0 [50,4-84,5]
Раннее окончательное пробуждение	21	58,3 [40,9-74,0]	21	70,0 [50,4-84,5]
Общая слабость, плохое самочувствие после пробуждения	15	41,7 [25,9-59,1]**	0	0 [0-14,1]
Головные боли	23	63,9 [46,2-78,7]**	1	3,3 [0,17-19,1]
Снижение трудоспособности	14	38,9 [23,6-56,5]**	1	3,3 [0,17-19,1]
Нарушение памяти и внимания	36	100 [87,9-100]*	8	26,7 [12,9-46,2]

Примечание: критерий χ^2 Пирсона, статистически значимы * – различия со II группой, $p < 0,05$; критерий Фишера, статистически значимы ** – различия со II группой, $p < 0,05$

Пресомническое расстройство проявлялось трудностями засыпания в течение длительного времени, причинами которого были чувство «внутреннего беспокойства», навязчивые мысли, неприятные ощущения в конечностях. По результатам проведенного анкетирования, распространенность нарушений засыпания в I группе пациентов составила 91,7 [95% ДИ 76,4-97,8] %, у пациентов II группы – 30,0 [95% ДИ 15,4-49,6] наблюдений % (таблица 1). Различия между группами были статистически значимы ($\chi^2 = 24,30$, $df = 1$, $p < 0,0001$) [56]

Интрасомнические нарушения характеризовались субъективным ощущением поверхностного сна, частыми ночными пробуждениями и затрудненным засыпанием после эпизодов бодрствования. Трудности поддержания сна выявлялись у 91,7% [95% ДИ 76,4-97,8] пациентов I группы и у 70% [95% ДИ 50,4-84,5] пациентов II группы [56] (таблица 1). Различия между группами находились на границе статистической значимости ($\chi^2 = 3,83$, $df = 1$, $p = 0,050$) и позволяли предположить тенденцию к более частым трудностям поддержания сна у пациентов I группы

Постсомнические нарушения были представлены ранним пробуждением с невозможностью последующего засыпания. Раннее окончательное пробуждение отмечалось в I группе у 58,3 [95% ДИ 40,9-74,0]%, во II группе – у 70,0 [95% ДИ

50,4-84,5] % обследуемых (таблица 1). Различия в частоте постсомнических нарушений между I и II группами статистической значимости не достигли ($\chi^2 = 0.525$, $df = 1$, $p = 0.47$).

Данные расстройства сна сопровождались: низким качеством общего самочувствия после утреннего пробуждения и общей слабостью у 41,7 [95% ДИ 25,9-59,1] % обследуемых I группы; головной болью и тяжестью в голове у 63,9 [95% ДИ 46,2-78,7] % больных I группы и 3,3 [95% ДИ 0,17-19,1] % больных II группы; нарушением внимания и трудностью запоминания информации у 100 [95% ДИ 87,9-100] % пациентов I группы и 26,7 [95% ДИ 12,9-46,2] % пациентов II группы; снижением трудоспособности в 38,9 [95% ДИ 23,6-56,5] % случаев в I группе и в 3,3 [95% ДИ 0,17-19,1] % во II группе (таблица 1). По всем сравниваемым показателям выявлялись статистически значимые различия между I и II группами пациентов.

Перечисленные расстройства ночного сна и дневного бодрствования возникали чаще 3 дней в неделю и беспокоили пациентов в отдаленном периоде ХРИ в течение 5 и более лет, а обследуемых II группы – на протяжении более 1 года.

Таким образом, жалобы обследуемых в отдаленном периоде ХРИ, согласно международной классификации расстройств сна (МКРС) основанной на патофизиологическом принципе, соответствовали синдрому диссомнии, включающему расстройства инсомнического спектра (смешанного характера) и нарушения последующего бодрствования (включая, дневную сонливость и когнитивную дисфункцию в виде снижения внимания и памяти на текущие события). Тогда как жалобы пациентов II группы в большей степени соответствовали синдрому инсомнии смешанного характера.

Таким образом, анализ данных таблицы 1 свидетельствует о преобладании пре- и интрасомнических расстройств, а также нарушений дневного бодрствования у пациентов в отдаленном периоде ХРИ по сравнению с

пациентами II группы, а, следовательно, более тяжелом клиническом течении нарушений сна у пациентов I группы.

При анализе анкетных данных в контрольной группе патологических изменений обнаружено не было.

3.2. Характеристика структуры и выраженности диссомнии в исследуемых группах на основе стандартизированных сомнологических опросников

Обследование пациентов с нарушениями сна проводилось по стандартизированному протоколу, включавшему: анкету балльной оценки субъективных параметров сна, опросник для скрининга синдрома апноэ во сне и шкалу сонливости Эпворта.

Согласно результатам анкетирования, в I группе снижение интегрального показателя качества сна отмечалось у 94,4% [95% ДИ 79,9-99,0] пациентов, тогда как у оставшихся 5,6% [95% ДИ 0,97–20,0] значения соответствовали условной границе нормы.

Клиническая оценка выраженности инсомнии у пациентов с ХРИ выявила снижение количества баллов по следующим показателям: время засыпания (среднее значение – 2,0 балла), продолжительность сна (Me – 3,0 балла), количество ночных пробуждений (Me – 2,0 балла), качество сна (Me – 2,0 балла), количество сновидений (Me – 3,5 балла) и качество утреннего пробуждения (Me – 3,0 балла). Суммарная оценка колебалась в пределах от 8 до 20 баллов, среднее значение суммарной оценки соответствовало 16,0 (13,0-17,0) баллам и являлось признаком наличия нарушений в цикле «сон-бодрствование».

Анализ анкетных данных во II группе показал, что негативные изменения в субъективной оценке сна констатировали 33,3% респондентов [95% ДИ: 17,9-52,9]. При этом у 60,0% пациентов [95% ДИ: 40,7-76,8] самооценка параметров сна оставалась в границах условно-нормативных значений. С помощью данной анкеты были оценены следующие показатели: время засыпания (Me – 3,0 балла), продолжительность сна (Me – 3,0 балла), частота ночных пробуждений (Me – 3,0

балла), количество сновидений (Me – 4,0 балла), качество сна (Me – 3,0 балла) и утреннего пробуждения (Me – 4,0 балла). Суммарная оценка имела значения 14 – 22 балла, среднее значение суммарной оценки соответствовало 19,0 (18,0-21,0) баллам, что соответствовало нижней границе принятой условной нормы.

У пациентов группы контроля (III) шкала оценки субъективных характеристик сна отклонений от нормы не выявила. Среднее количество баллов по каждому критерию соответствовало 4,0, а суммарная оценка имела значения от 21 до 28 баллов (среднее - 24,0 (23,0-24,0) балла).

Согласно полученных данных субъективных характеристик сна (таблица 2), у пациентов I и II групп отмечалось: увеличение времени засыпания, уменьшение продолжительности сна, увеличение частоты ночных пробуждений и снижение качества сна.

Таблица 2 – Данные анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, Me (Q1–Q3), балл

Показатель	I группа (n = 36)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)
Время засыпания	2,0 (1,0-2,0) *#	3,0 (2,0-3,0) *	4,0 (4,0-4,0)
Продолжительность сна	3,0 (2,0-3,0) *	3,0 (3,0-3,0) *	4,0 (3,0-4,0)
Количество ночных пробуждений	2,0 (2,0-3,0) *	3,0 (2,0-4,0) *	4,0 (4,0-4,0)
Качество сна	2,0 (2,0-3,0) *#	3,0 (3,0-4,0) *	4,0 (4,0-4,0)
Количество сновидений	3,5 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)
Качество утреннего пробуждения	3,0 (2,0-3,0) *#	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (4,0-5,0)
Суммарная оценка	16,0 (13,0-17,0) *#	19,0 (18,0-21,0) *	24,0 (23,0-24,0)

Примечание: статистически значимы * – различия с III группой; # – различия со II группой, $p < 0,017$

Сравнение результатов тестирования I и II групп пациентов выявило статистически значимые отличия следующих показателей: времени засыпания ($U = 228,00$, $Z = -4,01$, $p = 0,000$), качества сна ($U = 182,00$, $Z = -4,60$, $p = 0,000$) и утреннего пробуждения ($U = 82,00$, $Z = -5,89$, $p = 0,000$), а также суммарной оценки анкеты субъективных характеристик сна ($U = 122,50$, $Z = -5,37$, $p = 0,000$).

Результаты анкетирования свидетельствуют о более значительной выраженности диссомнических расстройств у пациентов с отдаленными последствиями профессиональной ХРИ по сравнению с группой II. Нарушения включали пре- и постсомнические расстройства, а также ухудшение общего восприятия качества сна.

На основании данных опросника Эпворта, дневная сонливость не являлась основной жалобой для больных с ХРИ, возможно из-за присутствия у них состояния постоянного «внутреннего возбуждения», беспокойства и тревожности. Данный симптом проявлялся у 55,6% [95% ДИ 38,3-71,7] пациентов, был непостоянным и имел чаще ситуативный характер (в расслабленном состоянии после приема пищи и длительного просмотра телепередач, при длительной езде в транспорте в качестве пассажира). Сонливость не была приступообразной и пациенты могли ей противостоять. Среднее значение по шкале сонливости в I группе пациентов – 10,0 (8,0-12,0) баллов, соответствовало мягкой сонливости в дневное время, что, в свою очередь, косвенным образом, исключало наличие у пациентов в отдаленном периоде ХРИ наличие СОАС, характеризующегося значительной степенью дневной сонливости.

По данным Эпвортского опросника пациенты II группы дневной сонливости не отмечали, среднее значение по шкале составило 3,0 (2,0-4,0) балла, что соответствовало нормативным значениям.

Пациенты III группы жалоб на дневную сонливость не предъявляли. По результатам Эпвортского опросника среднее количество баллов соответствовало 3,0 (2,0-4,0), что также свидетельствовало в пользу ее отсутствия.

По данным опросника для скрининга синдрома «апноэ во сне» суммарная оценка в исследуемых группах составила: в I группе – 3,0 (2,0-3,0) баллов, во II группе – 2,0 (1,0-3,0) баллов и в III группе – 2,0 (1,0-2,0) баллов. Полученные результаты во всех группах соответствовали нормативным значениям, что свидетельствовало в пользу отсутствия типичных клинических симптомов нарушения дыхания во сне и СОАС.

Таким образом, при сравнении средних показателей анкетных данных пациентов обследуемых групп были выявлены следующие отличия (таблица 3).

Таблица 3 – Данные шкал субъективных характеристик сна, сонливости и скрининга синдрома «апноэ во сне», Me (Q1–Q3) балл

Показатель	I группа (n = 36)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)
Субъективная оценка	16,0 (13,0-17,0) *#	19,0 (18,0-21,0) *	24,0 (23,0-24,0)
Шкала сонливости	10,0 (8,0-12,0) *#	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)
Скрининговая оценка СОАС	3,0 (2,0-3,0) *	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-2,0)

Примечание: статистически значимы * – различия с III группой; # – различия со II группой, $p < 0,017$

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна позволила выявить статистически значимые различия между пациентами всех обследуемых групп. Средние суммарные оценки пациентов I и II группы были статистически значимо снижены в сравнении аналогичным показателем пациентов III группы ($U = 0,00$, $Z = -6,95$, $p = 0,000$ и $U = 10,50$, $Z = -6,49$, $p = 0,000$). В группе пациентов с ХРИ среднее значение оценки было ниже по сравнению со средним баллом анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна у обследуемых II группы, что указывает на более низкое качество сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

Уровень сонливости по результатам Эпвортской шкалы имел обратную зависимость от степени выраженности нарушений сна (по данным анкеты субъективной оценки сна). Показатели имели отрицательную корреляционную связь средней силы ($r_s = -0,65$, $p = 0,000$). Общий балл уровня сонливости был достоверно выше в группе пациентов с ХРИ, по сравнению с пациентами II и III группы ($U = 44,00$, $Z = 6,38$, $p = 0,000$ и $U = 48,50$, $Z = 6,32$, $p = 0,000$).

Средний суммарный балл скрининговой шкалы СОАС у пациентов с ХРИ был статистически значимо повышен по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы ($U = 277,50$, $Z = 3,37$, $p = 0,000$) (таблица 3),

вероятно, в результате наличия у I группы пациентов неспецифических признаков СОАС, таких как головная боль в утренние часы и повышение артериального давления, которые являлись симптомами основного заболевания и артериальной гипертензии.

3.3. Результаты полисомнографического исследования в изучаемых группах

Для объективной диагностики нарушений ночного сна пациентам всех групп проводилась полная лабораторная ПСГ («золотой стандарт» изучения сна – исследование 1 уровня) [72]. Анализ полученных гипнограмм производился вручную, в соответствии с рекомендациями Американской Академии Медицины сна [172, 236].

Данные ПСГ у пациентов I группы продемонстрировали следующие нарушения архитектоники ночного сна (таблица 4): снижение продолжительности сна, увеличение времени наступления сна, рост числа активаций (микропробуждений) и общего времени бодрствования в течение сна, снижение индекса эффективности сна, повышение ИКС и уменьшение количества циклов сна [72].

С помощью ПСГ у обследуемых II-й группы также были обнаружены изменения показателей структуры ночного сна: увеличение общего времени бодрствования внутри сна (таблица 4); увеличение латентного периода REM-сна; снижение количества циклов сна и индекса эффективности сна; повышение ИКС [71, 73].

Таблица 4 – Средние показатели ПСГ-исследования, Ме (Q1–Q3)

Показатели	Референсные значения	I группа (n = 36)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)
ОВС, мин.	360-540	339,5 (305-372,5) *#	396,5 (363,0-417,0) *	442,0 (427,0-454,0)
Время засыпания, мин	< 30	36,5 (31,0-47,2) *#	28,8 (18,0-36,5)	23,3 (19,0-28,0)
Латентный период REM, мин.	60-120	91,5 (64,5-124,5)	93,0 (72,0-117,0)	89,0 (64,0-146,0)

Продолжение таблицы 4

Wake, %	5-10	19,4 (11,5-23,5) *#	12,2 (8,4-18,6) *	3,7 (1,4-6,0)
S1, %	2-5	2,6 (1,6-3,4)	1,8 (1,1-3,1)	1,8 (1,2-3,2)
S2, %	45-55	56,8 (52,9-61,4) *	61,1 (53,5-63,7) *	50,6 (41,9-54,2)
Delta (S3+S4), %	15-25	18,8 (12,8-23,8) *	18,2 (15,2-21,3) *	21,6 (19,0-25,4)
REM, %	20-25	18,7 (15,3-22,2) *	17,6 (12,8-21,5) *	23,4 (19,5-28,8)
MT, %	<2	3,0 (1,9-3,6) *#	2,1 (1,4-2,8)	2,0 (1,5-2,3)
Индекс эффективности сна, % (OBS/BK)	85-100	70,9 (63,4-77,2) *#	78,4 (73,9-81,5) *	87,95 (84,7-90,9)
Количество циклов сна	4-6	3,0 (2,0-4,0) *	3,0 (3,0-4,0) *	4,0 (3,0-5,0)
ИКС	1-9	18,4 (13,5-25,1) *	14,1 (10,9-20,6) *	6,4 (4,9-9,5)

Примечание: статистически значимы * – различия с III группой; # – различия со II группой, $p < 0,017$

Результаты ПСГ-исследования пациентов контрольной группы изменения качественных и количественных показателей структуры ночного сна не выявили, полученные показатели соответствовали возрастным нормативным значениям (таблица 4).

Необходимо отметить, что при сравнении данных ПСГ-исследования в I и III группах статистически значимыми были различия следующих показателей: общей продолжительности сна (таблица 4), латентности S1, количества микропробуждений и времени бодрствования внутри сна, длительности 2-й стадии сна, дельта-сна и ФБС, количества циклов сна, индексов качества и эффективности сна. Таким образом, данные ПСГ-исследования подтверждали наличие качественных и количественных изменений структуры ночного сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ [74].

Согласно полученных результатов ПСГ-исследования, во II группе часть показателей структуры ночного сна соответствовали нормативным значениям, но

статистически значимо отличались от соответствующих показателей группы контроля: общее время сна, время бодрствования внутри сна, продолжительность 2-й стадии сна, дельта-сна и ФБС. Вероятно, определенные изменения в соотношении фаз и стадий сна, а также увеличение продолжительности бодрствования во сне и сокращение количества циклов сна оказывали влияние на показатели качества и эффективности сна у пациентов II группы, что, в данном случае, могло иметь клиническое значение, что подтверждалось жалобами пациентов и данными анкеты субъективных характеристик сна.

При сопоставлении средних значений показателей ПСГ групп I и II установлены характерные для отдаленного периода ХРИ нарушения, включающие: более продолжительное засыпание, увеличение MT и Wake, и, следовательно, большее снижение общей продолжительности сна и индекса эффективности сна [74]. Таким образом, полученные данные объективного исследования, также подтверждали более выраженные качественные и количественные изменения структуры ночного сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

В целом, анализируя полученные результаты обследования пациентов I, II и III групп, включающего оценку клинических проявлений диссомнии, тестовую оценку качества сна и дневного бодрствования, а также результаты ПСГ-исследования, следует отметить высокую степень соответствия между субъективными и объективными данными оценки сна у исследуемых пациентов.

С целью определения статистически значимых связей между возрастом, параметрами субъективной оценки качества сна и результатами ПСГ был выполнен корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена (таблица 5).

В группе пациентов в отдаленном периоде ХРИ прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена между субъективным восприятием времени засыпания и количеством активаций во время сна по данным ПСГ, а обратная

корреляционная связь умеренной силы – между той же субъективной характеристикой и представленностью стадий глубокого сна (Delta).

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа показателей анкеты субъективных характеристик сна и ПСГ, I – III группы

Группа	Показатели	r_s	p
I группа (n = 36)	Время засыпания*& Delta**	-0,37	0,025
	Время засыпания*& MT**	0,47	0,003
II группа (n = 30)	Продолжительность сна*& S2**	0,48	0,006
	Продолжительность сна*& Delta**	-0,41	0,022
	Качество сна*& ОВС**	0,39	0,032
	Количество сновидений*& Wake**	-0,36	0,047
III группа (n = 30)	Время засыпания*& Wake**	0,38	0,035
	Количество ночных пробуждений*& Время засыпания**	-0,39	0,029
	Количество сновидений*& Возраст**	0,54	0,002

Примечание: * – анкетные данные, ** – данные ПСГ – исследования; корреляции значимы на уровне $p < 0,05$

Установленные корреляционные связи согласовывались с выявленными при помощи ПСГ нарушениями сна и указывали на большую выраженность расстройств инсомнического спектра в группе пациентов с ХРИ. Принимая во внимание консенсус о ведущей роли тревожных расстройств в генезе пресомнических нарушений, обнаруженные у пациентов I группы корреляции позволяют предположить наличие патогенетической связи между выраженностью инсомнии и тревожно-депрессивным синдромом как одним из основных проявлений ХРИ. Данные предположения будут рассмотрены в главе 3.5 при описании результатов экспериментально-психологического исследования.

У пациентов II группы положительная корреляционная связь средней силы выявлена между субъективной характеристикой продолжительности сна и представленностью S2медленного сна по данным ПСГ, а также между общим временем сна по данным ПСГ и субъективной оценкой качества сна (таблица 5). Отрицательная корреляционная связь средней силы выявлялась между анкетной оценкой продолжительности сна и представленностью Delta– сна по данным

инструментального исследования, а также между оценкой количества сновидений и Wake по данным ПСГ.

Таким образом, качественная субъективная оценка собственного сна у пациентов II группы имела статистически достоверную связь с изменениями количественных параметров ПСГ-исследования, а именно: уменьшение количества сновидений и улучшение характеристик продолжительности и качества сна по данным анкеты было связано с увеличением общего времени сна, представленности компонентов медленной фазы сна –NREM (S2 и Delta) и уменьшением общего времени бодрствования внутри сна [74].

Корреляции, выявленные в контрольной группе, могут характеризовать общие закономерности изменений со стороны процесса сна у людей средней возрастной группы, описанные в главе 1. А именно: прямую связь между возрастом и количеством сновидений по анкетным данным (таблица 5), а также субъективным восприятием времени засыпания и бодрствованием внутри сна по данным ПСГ, и, обратную связь между объективным временем засыпания и количеством ночных пробуждений по данным анкеты.

На основании вышеизложенного возможно предположить, что данные анкеты субъективных характеристик сна, ПСГ-исследования и выявленные ранговые корреляции Спирмена могут свидетельствовать о неискаженном восприятии сна и нормальном функционировании механизмов регуляции сна у пациентов II и III групп.

В целом, представленные в главах 3.1-3.3 данные свидетельствуют о преобладании пре- и интрасомнических расстройств, а также нарушений дневного бодрствования у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы, а, следовательно, более тяжелом течении диссомнии у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, подтвержденном расширенным клиническим обследованием.

3.4. Данные электроэнцефалографического исследования и анализа когнитивных вызванных потенциалов головного мозга в исследуемых группах

С целью углубленного анализа функциональных изменений церебральных структур у пациентов с расстройствами сна нами был выполнен анализ патологических компонентов биоэлектрической активности головного мозга и данных КВП.

Качественная оценка электроэнцефалографических данных показала, что среди пациентов с отдаленными последствиями ХРИ у 15 обследуемых регистрировались умеренные, а у 21 – выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности, которые характеризовались амплитудной и пространственной дезорганизацией альфа-ритма, а также наличием асинхронных медленных волн (рисунок 1) [56].

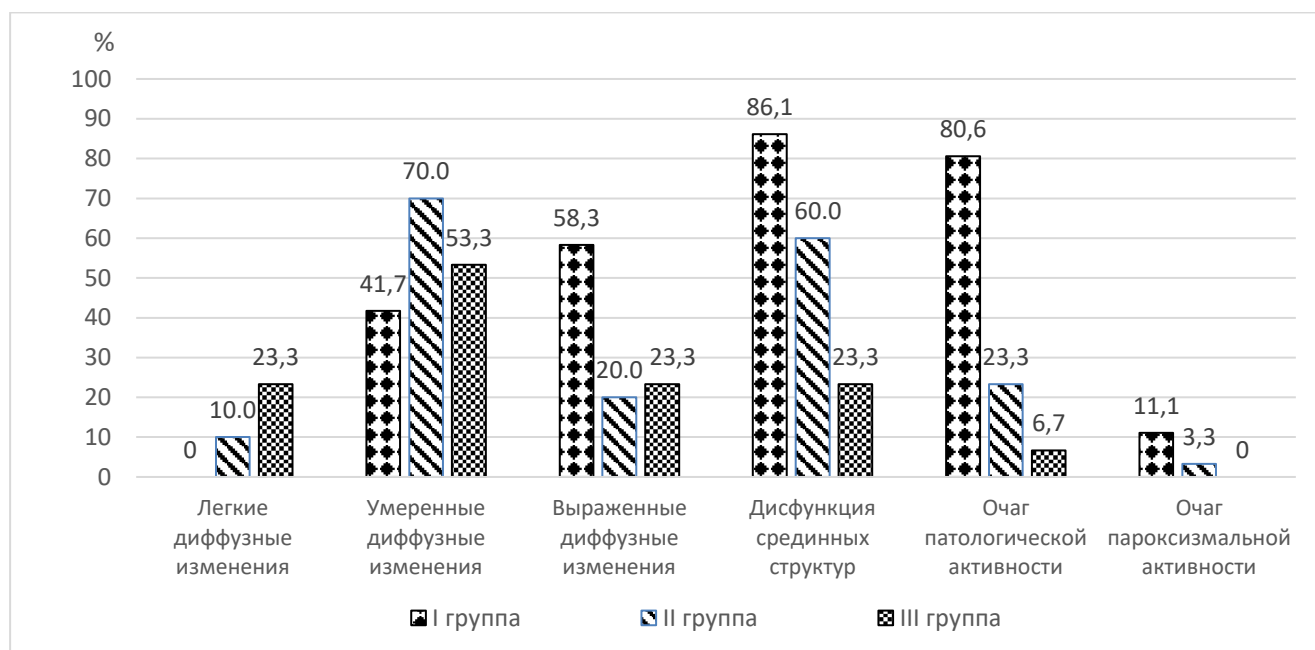


Рисунок 1 – Распространенность патологических изменений на ЭЭГ в обследованных группах

Наличие диффузной медленноволновой активности также отражало факт поражения подкорковых структур головного мозга. Наряду с общемозговыми изменениями у 31 обследуемого наблюдалось превалирование дисфункции срединных структур верхнестебельного уровня мозга, в некоторых случаях с

восходящей активацией диэнцефальной области. Присутствие медленноволновой активности Θ - и Δ -диапазона с преобладанием в лобных и лобно-теменных отведениях было характерно для 29 обследуемых I группы. Пароксизмальная активность в форме редких вспышек высокоамплитудных островолновых комплексов с преимущественной локализацией в лобно-височных отведениях обнаруживалась у 4 пациентов [56].

У 3 обследуемых II группы выявлялись легкие, у 21 – умеренные и у 6 – выраженные общемозговые изменения биоэлектрической активности (рисунок 1). У 8 обследуемых преобладал фон ирритативной активности, иногда с очагом высокочастотного бета-ритма лобной, лобно-височной или теменно-центральной локализации. Медленная очаговая патологическая активность в лобных, лобно-центральных и височных отведениях имела место у 7 пациентов. Признаки дисфункции срединных структур регистрировались у 18 обследуемых. У одного пациента выявился очаг пароксизмальной активности в виде высокоамплитудного заостренного альфа-ритма в правых теменно-затылочных отделах.

У 7 пациентов контрольной группы общемозговые изменения электрической активности были легко выраженными, у 16 – умеренно выраженными и у 7 – выраженными (рисунок 1). В данной группе для 10 обследуемых была характерна низкоамплитудная ЭЭГ, регистрируемая преимущественно на фоне усиления тормозных влияний ретикулярной формации ствола головного мозга на корковые структуры. У 6 пациентов регистрировался акцент ирритативной активности на лобно-височные отведения и у 2 –очаг медленноволновой активности тета-диапазона лобно-височной или лобно-теменной локализации. Дисфункция срединных структур выявлялась у 7 обследуемых. Пароксизмальная активность среди пациентов III группы не обнаруживалась.

Таким образом, для пациентов с нарушениями сна (I и II группы) были характерны более распространенные и выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга по сравнению с контрольной

группой. Вовлеченность срединных структур, ответственных за регуляцию цикла «сон-бодрствование», выявлялась чаще, чем у пациентов III группы. Кроме того, у большинства пациентов в отдаленном периоде ХРИ были зарегистрированы очаги патологической активности, которые имели более постоянную локализацию среди пациентов этой группы, что свидетельствовало в пользу поражения определенных мозговых структур, характерного для данной нозологии [58]. Тогда как очаговые изменения биоэлектрической активности головного мозга среди пациентов II и III групп не имели общей четкой локализации. Кроме того, для пациентов в отдаленном периоде ХРИ была характерна повышенная готовность мозга к включению в ауторитмическую активность.

При анализе суммарной мощности частотных диапазонов delta, theta, alpha и beta активности в центральных отведениях справа и слева в I группе обследуемых доминирующим был дельта-ритм частотой 1-4 Гц (таблица 6). Патологический ритм тета-диапазона частотой 4-8 Гц регистрировался реже. Максимальная мощность альфа-волн частотой 8-14 Гц составила была в два раза меньше аналогичного показателя дельта-ритма. Суммарная мощность бета-волн частотой 13-25 Гц (β_1 – ритм) и 25-35 Гц (β_2 – ритм) была представлена индексами схожего значения. Таким образом, доминирующая частота ритмов ЭЭГ у пациентов с ХРИ соответствовала низкочастотному спектру патологических ритмов Δ - и θ -диапазона, и отражала степень выраженности морфофункциональных изменений со стороны головного мозга [127].

Таблица 6 – Индексы ритмов ЭЭГ у пациентов I, II и III групп (%), Ме (Q1 – Q3)

Группа	Сторона	α – ритм	β_1 – ритм	Δ – ритм	Θ – ритм	β_2 – ритм
I группа (n = 36)	Слева	18,9 (11,7-32,9)*#	8,0 (4,7-10,3)	51,0 (32,9-61,2)*#	10,1 (7,7-11,9)	6,6 (3,6-10,8)
	Справа	28,6 (15,6-38,5)*	7,0 (5,5-9,4)	44,7 (33,4-58,5)	9,3(6,9-13,5)	5,7 (3,9-7,7)
II группа (n=30)	Слева	32,7 (17,8-47,4)	8,5 (6,1-11,0)	38,6 (23,6-50,4)	11,3 (7,5-14,1)	6,9 (5,6-9,2)

Продолжение таблицы 6

	Справа	35,7 (19,9-44,0)	8,6 (5,6-11,8)	35,3 (25,5-47,7)	11,2 (8,5-12,6)	5,8 (4,4-8,4)
III группа (n=30)	Слева	36,9 (28,0-53,9)	6,7 (5,2-8,8)	35,8 (25,5-47,9)	9,6 (7,0-13,1)	5,3 (4,0-7,4)
	Справа	44,2 (22,3-49,9)	6,8 (4,7-9,2)	33,9 (25,1-55,9)	9,6 (7,3-11,6)	5,0 (3,6-7,1)

Примечание: * – статистически значимые различия с группой III; # – статистически значимые различия с группой II, $p < 0,017$

Во II группе обследуемых доминирующая выраженность общемозговых изменений подтверждалась снижением суммарной мощности альфа-волн и увеличением индекса патологического дельта-ритма (таблица 6). Средние показатели суммарной мощности волн тета- и бета-диапазона были сопоставимы с аналогичными показателями пациентов I группы.

В III группе обследуемых доминирующим был альфа-ритм (таблица 6). Патологический ритм дельта-диапазона имел индекс на 3-8,4% ниже, чем альфа-ритм. Индекс патологического ритма частотой 4-8 Гц не превышал нормативных значений. Средние показатели суммарной мощности β_1 и β_2 – ритмов были несколько ниже соответствующих значений у пациентов I и II групп.

При межгрупповом сравнении показателей ЭЭГ были выявлены статистически значимые различия между индексами альфа- и дельта- ритма во всех группах, преимущественно в левых отведениях (таблица 6). Так, индекс альфа- ритма у пациентов I группы был статистически значимо снижен с обеих сторон по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы, а индекс дельта-ритма статистически значимо повышен слева. Также статистически значимы были снижение индекса альфа-ритма и повышение индекса дельта-ритма в левых отведениях [127] у пациентов I группы по сравнению с пациентами II группы. Аналогичные сравнения показателей I и II групп в правых отведениях имели статистически незначимые отличия.

На основании качественного и количественного анализа электроэнцефалографических данных установлено, что у пациентов I и II групп с нарушениями сна тяжесть диффузных изменений и степень вовлечения срединных церебральных структур определялись совокупной мощностью альфа- и дельта-ритмов, отражающей выраженность функциональных и морфологических нарушений центральной нервной системы. Изменения биоэлектрической активности мозга у пациентов II группы с инсомнией, вероятно, связаны с функциональными и обратимыми нарушениями ЦНС, что объясняет отсутствие статистически значимых различий в индексах α - и Δ - ритмов в сравнении с обследуемыми группы III. Выраженность электроэнцефалографических отклонений коррелировала с параметрами инсомнии, оцененными с использованием комплекса диагностических методов (опросники и ПСГ).

Анализ данных КВП в I группе обследуемых выявил увеличение латентности P300 по сравнению с нормой (таблица 7). Амплитудные характеристики КВП P300 во всех исследуемых группах не достигали возрастной нормы, что может свидетельствовать о нейрофизиологическом дефиците ресурсов оперативной памяти [37].

Таблица 7 – Данные латентности (мс) и амплитуды (мкВ) когнитивных вызванных потенциалов P300, Me (Q1–Q3)

Группы	Латентность (мс)		Амплитуда (мкВ)	
	Слева	Справа	Слева	Справа
I группа(n=36)	303 (291-322)*	313 (296-326)*	1,49 (0,93-4,39)	2,22 (1,03-4,71)
II группа (n=30)	308 (290-328)*	310 (292-330)*	1,76 (0,96-3,37)	1,46 (0,86-3,13)
III группа (n=30)	280 (268-300)	281 (264-298)	1,50 (0,87-2,81)	2,03 (0,87-4,81)

Примечание: статистически значимы * – различия с III группой, $p < 0,017$

Сравнение средних значений (Me) латентного периода КВП Р300 в левых и правых отведениях выявило достоверные различия между группами I и III, а также между группами II и III, что свидетельствовало в пользу снижения скорости обработки когнитивной информации у пациентов с нарушениями сна (рисунок 2).

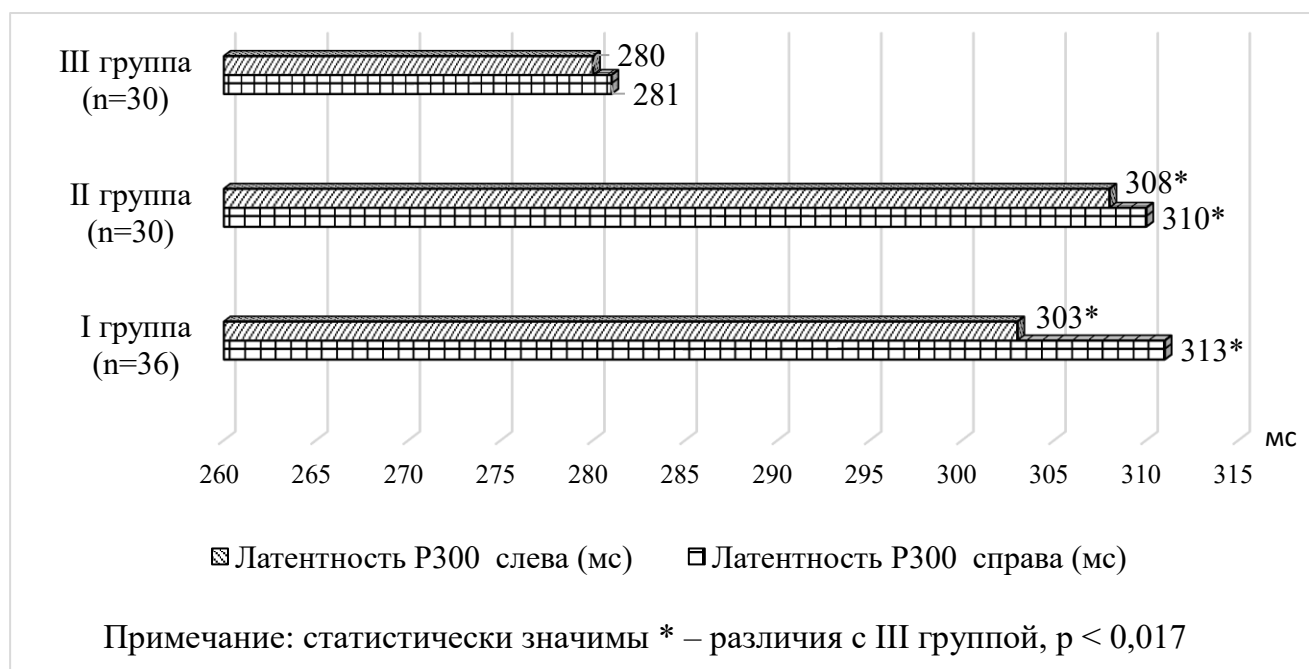


Рисунок 2 – Данные КВП Р300 в обследованных группах, Me (Q1 – Q3)

Для выявления наличия взаимосвязей между основными ритмами ЭЭГ, показателями КВП и данными ПСГ-исследования проведен корреляционный анализ Спирмена. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции показателей ЭЭГ, КВП Р300 и ПСГ

Группа	Показатели	r_s	p
I группа (n = 36)	Delta (S3+S4)* & $\beta 1$ – ритм**	0,34	0,042
	MT * & $\beta 1$ – ритм **	- 0,37	0,024
II группа (n = 30)	MT* & $\beta 2$ – ритм **	0,54	0,002
	Delta (S3+S4)* & Латентность P300**	- 0,55	0,002

Примечание: * – данные ПСГ-исследования, ** – показатели ЭЭГ и КВП Р300

В I группе обследуемых выявлены связи разной направленности между $\beta 1$ -ритмом на ЭЭГ и показателями ПСГ-исследования: положительная – с представленностью Delta-сна и отрицательная – с частотой микропробуждений (таблица 8). Таким образом, выявлен синергизм нарушений: комбинация уменьшения продолжительности глубоких стадий сна и снижения активности

головного мозга, связанной с концентрацией внимания и познавательными процессами, а также увеличение частоты микропробуждений и снижение активной мыслительной деятельности.

В II группе обследуемых выявлена прямая корреляция между частотой микропробуждений и представленностью $\beta 2$ – ритма в центральных отведениях на ЭЭГ бодрствования (таблица 8). Обратная корреляция обнаруживалась между представленностью Delta-сна и латентностью P300. Следовательно, повышенная концентрация и эмоциональная возбудимость по данным ЭЭГ могли сопровождаться увеличением времени движения во время ночного сна, а продолжительность глубокой стадии медленного сна была связана с изменением скорости обработки когнитивной информации.

В III группе обследуемых статистически значимых корреляций между основными ритмами ЭЭГ, данными КВП и ПСГ выявлено не было.

Таким образом, в обследуемых группах изменения количественных параметров ПСГ-исследования имели статистически значимую связь с представленностью ритмов на ЭЭГ и показателями КВП, соответствующую умеренной и заметной силе согласно шкале Чеддока.

В заключение выше изложенного, наличие статистически значимых различий показателей ЭЭГ и латентности P300 у пациентов II и III групп дает основание предположить, что нарушения сна у пациентов с отсутствием органической патологии головного мозга сочетаются с функциональными изменениями активности коры и, также, могут способствовать раннему развитию когнитивных нарушений, связанных с механизмами восприятия и обработки информации.

Риск раннего развития когнитивных нарушений оценивали по показателю латентности КВП P300 с использованием формулы Вайнберга. Рассчитанные значения составили: в группе I – 1,04, в группе II – 0,95, в группе III – 0,22. Полученные данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между инсомническими расстройствами и риском раннего формирования когнитивной

дисфункции, причем степень риска коррелирует с выраженностью изменений количественных и качественных характеристик архитектоники ночного сна.

В целом, все описанные нарушения при проведении ЭЭГ и исследовании КВП имеют большую выраженность и распространенность у пациентов с отдаленными последствиями ХРИ. Обнаруженные корреляционные зависимости свидетельствуют о том, что дефицит медленноволнового сна и повышение спонтанной двигательной активности в период сна способны вызывать замедление синаптической пластичности в префронтальной коре и усугублять нарушения мнестических функций и внимания. Интенсификация данных механизмов у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, вероятно, объясняется органическим повреждением центральных церебральных образований и расстройством таламокортикальной интеграции.

3.5. Результаты экспериментально-психологического обследования

С целью оценки психологических параметров, обследуемых во всех группах, применялся набор стандартизированных психодиагностических методик, направленных на установление уровней реактивной и личностной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина, выраженности уровней депрессии с помощью шкалы Зунга, адаптированной Т.Н. Балашовой, шкалы астенического состояния.

Оценку связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) с определением физического и психического суммарных компонентов проводили по русифицированной модификации методики SF-36 [73].

При анализе данных таблицы 9 выявлена отличительная особенность I группы: все показатели шкалы СЗКЖ у обследуемых с отдалёнными последствиями ХРИ соответствуют низкому уровню, в отличие от диапазона средних и высоких оценок шкалы у пациентов II и III групп. Результаты II группы на 60% относятся к высокой оценке качества жизни и, соответственно, на 40% к средней оценке. Результаты группы пациентов не имеющих нарушений сна показывают, что 100% относятся к высокой оценке качества жизни [73].

Таблица 9 – Средние показатели шкал связанного со здоровьем качества жизни в обследованных группах (балл), Me (Q1–Q3)

Шкалы качества жизни	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=30)
Физическое функционирование	42,5 (30,0-50,0)	90,0 (85,0-100,0)*	90,0 (85,0-100,0)*
Ролевое физическое функционирование	0,0 (0,0-25,0)	100,0 (75,0-100,0)*	100,0 (75,0-100,0)*
Интенсивность боли	32,0 (22,0-41,0)	92,0 (74,0-100,0)*	84,0 (74,0-100,0)*
Общее состояние здоровья	25,0 (20,0-35,0)	67,0 (55,0-77,0)*	92,0 (82,0-100,0)*#
Жизненная активность	35,0 (25,0-35,0)	72,5 (70,0-80,0)*	80,0 (75,0-85,0)*#
Социальное функционирование	43,8 (25,0-56,3)	87,5 (75,0-100,0)*	87,5 (87,5-100,0)*
Ролевое эмоциональное функционирование	0,0 (0,0-33,3)	100,0 (66,7-100,0)*	100,0 (100,0-100,0)*
Психическое здоровье	40,0 (32,0-44,0)	72,0 (64,0-80,0)*	80,0 (76,0-84,0)*#
Интегральный физический компонент здоровья	28,9 (22,3-38,4)	80,6 (66,0-88,0)*	87,3 (69,3-90,5)*
Интегральный психический компонент здоровья	31,8 (23,5-38,4)	81,5 (63,7-87,5)*	79,5 (65,3-84,6)*

Примечание: статистически значимы * – различия с I группой; # – различия со II группой, $p < 0,017$

В ходе анализа можно увидеть, что наиболее показательные различия между группами обследуемых представлены в шкалах «ролевое физическое функционирование» и «ролевое эмоциональное функционирование». Данное наблюдение говорит о том, что физическое недомогание вследствие болезни достаточно сильно сказывается на социальной успешности и результативности. Возможно, испытуемые I группы сильнее всего ощущали свою ограниченность во

время выполнения повседневных и рабочих дел, обусловленную физическим и эмоциональным состоянием.

Важный момент заключается в том, что по интегральным характеристикам физического компонента здоровья, пациенты в отдаленном периоде ХРИ показывали статистически значимо ($p < 0,017$) сниженные результаты по сравнению с группой, предъявляющей жалобы на нарушение сна, и группой условно здоровых людей (средний балл – 28,9). Физическое недомогание, ограниченность, необходимость проходить обследование и медицинские процедуры сказывались на общем ощущении физического здоровья.

При этом оценка интегральной характеристики психического компонента здоровья оценивалась чуть лучше физического (средний балл – 31,8), хотя также находилась в зоне низких показателей. Использование непараметрического критерия в результате статистического анализа выявляло значимые различия между исследуемыми группами ($p < 0,017$).

Интерес представляли шкалы «психическое здоровье», «общее состояние здоровья» и «жизненная активность», поскольку по их данным обнаруживались статистически значимые различия между группами I и II, II и III. Именно по этим шкалам группа условно здоровых людей в среднем оценивает свое состояние выше, даже по отношению к группе людей с нарушением сна.

Можно сделать вывод, что важный этап восстановления во сне сказывается в первую очередь на общем психическом состоянии, чем снижает социальную активность и вовлеченность человека в события жизни. У обследуемых с инсомнией, не имевших контакта с производственными токсическими факторами, были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,017$) по всем показателям шкалы СЗКЖ, по сравнению с группой лиц с отдалёнными последствиями ХРИ, что подтверждает существенное влияние основной профессиональной патологии на общее состояние здоровья и субъективное восприятие заболевания.

Более высокие показатели по шкале «Астеническое состояние» у группы пациентов в отдаленном периоде ХРИ могли указывать на то, что они сильнее

ощущают усталость, недомогание, сложности с концентрацией внимания и характеризуются повышенной чувствительностью к событиям жизни. Это подтверждалось статистически значимым различием с группами II и III. При этом необходимо отметить что, статистически значимых отличий между показателями шкалы групп II и III выявлено не было. Такая особенность могла свидетельствовать в пользу того, что сочетание диссомнии и последствий хронической ртутной интоксикации сильнее сказывается на общем ощущении усталости, нежели изолированное системное нарушение сна (таблица 10).

Таблица 10 – Средние показатели эмоциональной сферы в группах обследованных пациентов (балл), Me (Q1–Q3)

Особенности психо-эмоциональной сферы	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=30)
Реактивная тревожность	58,5 (51,5-63,5)	32,0 (27,0-36,0)*	31,0 (28,0-35,0)*
Личностная тревожность	58,0 (53,0-62,0)	40,5 (38,0-45,0)*	39,0 (34,0-43,0)*
Состояние депрессии	68,5 (60,0-77,0)	31,5 (28,0- 35,0)*	34,5 (30,0-40,0)*
Астеническое состояние	89,5 (73,5-98,5)	36,5 (34,0-43,0)*	37,5 (35,0-42,0)*

Примечание: статистически значимы * – различия с I группой, $p < 0,017$

Кроме того, необходимо учесть, что в среднем уровни тревожности у пациентов с ХРИ значительно превышали аналогичные показатели пациентов других групп ($p < 0,017$) [73]. Считается, что ощущение тревоги мобилизует внутренний ресурс человека, вынуждая быть в состоянии «боевой готовности». Постоянное нахождение в тревожном, мобилизованном состоянии расходует больше ресурса, и соответственно, быстрее приводит к состоянию утомления, что, с течением времени, может развиваться в общий астенический синдром.

Необходимо отметить, что, в целом, по результатам анализа сводных данных эмоциональной сферы статистически значимых различий между группами II и III не наблюдалось, что могло указывать на то, что группа условно

здоровых пациентов могла испытывать схожий уровень тревоги в различных ситуациях, как и пациенты с нарушением сна. Таким образом, можно предположить, что систематическое воздействие токсических производственных факторов сильно сказывается на физическом состоянии, что постепенно перетекает в личностное беспокойство и напряжение, которое, в свою очередь, приводит к большей утомляемости и апатии. Ощущение систематической тревоги способствует прогрессированию инсомнии и мобилизационный ресурс организма расходуется быстро, что сказывается на физическом состоянии. Следовательно, тревога препятствует организму пациента бороться с болезнью.

С целью выявления показателей психологического тестирования, имеющих наиболее сильную взаимосвязь с показателями ПСГ-обследования пациентов I, II и III групп, был проведен корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 11.

При оценке корреляционных связей данных полисомнографического исследования с показателями шкалы СЗКЖ обнаружено, что у обследуемых III группы регистрировалась ассоциированность уровня ролевого эмоционального функционирования с Wake, S1, количеством циклов сна и ИКС (таблица 11). Кроме того, в данной группе были установлены отрицательные связи средней силы: между временем засыпания и физическим компонентом здоровья, а также между количеством ночных активаций и психическим компонентом здоровья. Таким образом, эмоциональное состояние здоровых пациентов, характеризующее социальную успешность и результативность в выполнении повседневных и рабочих задач, в наибольшей степени определяло время бодрствования внутри сна, продолжительность состояния дремоты и качество сна в III группе обследуемых.

Таблица 11 – Результаты корреляционного анализа показателей психологического анкетирования и ПСГ в обследованных группах

Группа	Показатели	r_s	p
I группа (n = 36)	Общее состояние здоровья* & Delta (S3+S4)**	0,37	0,027

Продолжение таблицы 11

	Ролевое эмоциональное функционирование*&Delta (S3+S4) **	- 0,38	0,021
	Реактивная тревожность*& ИКС**	0,36	0,031
II группа (n = 30)	Физическое функционирование*& Время засыпания**	0,51	0,004
	Интенсивность боли*& Время засыпания**	0,44	0,015
	Психическое здоровье*& Время засыпания**	- 0,43	0,014
	Ролевое физическое функционирование*& ИКС**	0,39	0,029
	Интенсивность боли*& ИКС**	0,37	0,043
III группа (n = 30)	Ролевое эмоциональное функционирование*& Wake **	0,44	0,014
	Ролевое эмоциональное функционирование*& S1**	0,39	0,029
	Ролевое эмоциональное функционирование*& Количество циклов сна**	0,49	0,006
	Ролевое эмоциональное функционирование*& ИКС**	0,38	0,037

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена, * – анкетные данные, ** – данные ПСГ – исследования; корреляции значимы на уровне $p < 0,05$

Необходимо отметить, что корреляционные связи, выявленные у пациентов с нормальным сном, утрачивались в обеих группах обследуемых с нарушениями сна.

Во II группе пациентов выявлялись положительные связи большей силы между временем засыпания, физическим функционированием ($R > 0,50$) и интенсивностью боли (таблица 11). Обратную направленность имели взаимосвязи времени засыпания и психического здоровья. Возможно, эти связи играли ведущую роль в развитии выявленных нарушений структуры ночного сна у данной категории пациентов и могли свидетельствовать в пользу наличия какой-либо общесоматической патологии или стрессовых ситуаций и нарушения состояния благополучия.

Выявляемые у пациентов I группы положительная связь между представленностью Delta-сна и общим состоянием здоровья, а также, отрицательная – между представленностью Delta-сна и ролевым эмоциональным функционированием могли являться звеном патологического процесса при инсомнии (таблица 11).

В обследованных группах ИКС имел связи с разными психологическими показателями: в III группе была зарегистрирована его сопряженность с уровнем ролевого эмоционального функционирования, во II группе – с ролевым физическим функционированием и интенсивностью боли, а в I группе – с реактивной тревожностью – одним из ведущих проявлений патологических изменений со стороны психо-эмоциональной сферы у пациентов в отдаленном периоде ХРИ (таблица 11).

Таким образом, согласно качественной оценке шкалы Чеддока большинство выявленных значений корреляций соответствовали умеренной силе связи. Установлено, что при наличии хронической инсомнии утрачиваются нормальные взаимосвязи показателей структуры ночного сна и эмоциональной шкалы оценки качества жизни, а на первый план выходят связи показателей ПСГ с физическим и психическим компонентами здоровья.

Выявленные корреляционные взаимосвязи также характеризовали характер и степень выраженности инсомнии. Так, у обследуемых II группы обнаруживались более значимые связи со временем засыпания, следствием чего являлись пресомнические нарушения. А у пациентов I группы наиболее значимой была продолжительность стадии медленного сна, что свидетельствовало в пользу наличия более глубоких изменений структуры ночного сна.

3.6. Состояние липидного обмена и выраженность атеросклеротических изменений брахиоцефальных артерий в изучаемых группах

Как уже было упомянуто выше, имеются многочисленные данные о высокой коморбидности инсомнических расстройств и некоторых

общесоматических заболеваний [105, 129, 147]. Так, одними из наиболее распространенных в общей популяции патологических состояний являются ожирение и значительные нарушения липидного обмена, которые увеличивают риск возникновения заболеваний печени, СОАС и системного атеросклеротического процесса, сопровождающихся наличием нарушений сна инсомнического характера [21]. Поэтому, для исключения вероятности наличия нарушений сна, обусловленных выраженной соматической патологией, пациентам всех обследуемых групп проводилось физикальное, биохимическое и УЗ-обследование.

Оценка наличия и выраженности ожирения по ИМТ проводилась согласно классификации ВОЗ. Полученные средние показатели ИМТ пациентов I-III групп соответствовали категории избыточного веса 25,0-29,9 (таблица 12).

Таблица 12 – Данные антропометрического обследования и биохимического исследования крови пациентов I, II и III групп, Me (Q1–Q3)

Показатель, референсные значения	I группа (n = 36)	II группа (n = 30)	III группа (n = 30)
Рост, см	173,5 (170,0-176,0)	176,0 (172,0-180,0)	176,0 (170,0-180,0)
Вес, кг	85,0 (77,5-91,5)	91,0 (80,0-96,0)	85,5 (76,0-95,0)
ИМТ, 18,5-24,9	27,1 (25,0-31,0)	29,0 (27,8-30,4)	27,7 (24,9-30,8)
АСТ, < 37 Е/л	25,3 (21,7-31,6)	23,9 (22,0-30,3)	25,2 (21,3-29,6)
АЛТ, < 42 Е/л	26,9 (22,2-36,8)	30,0 (27,4-34,2)	27,4 (22,7-29,7)
Общий ХС, 3,1- 5,2 ммоль/л	5,3 (4,5-5,9)	5,4 (4,9-6,3)	5,5 (5,0-6,1)
ХС ЛПВП, >0,9 ммоль/л	1,12 (0,94-1,32)	1,21 (0,87-1,42)	1,16 (0,92-1,77)
ХС ЛПНП, 0,3- 3,80 ммоль/л	3,43 (2,76-3,79)	3,46 (2,91-4,18)	3,75 (2,87-4,17)
ТГ, 0,34-1,82 ммоль/л	1,75(1,24-2,28)*	1,57 (1,22-2,28)*	1,09 (0,89-1,63)
Индекс атерогенности, 2,0-4,0	3,80 (2,64-4,80)	3,75 (2,70-5,10)	3,75 (2,60-4,60)

Примечание: статистически значимы * – различия с III группой, $p < 0,017$

Согласно проведенному статистическому анализу антропометрические показатели пациентов I-III групп значимых отличий не имели (таблица 13).

Результаты биохимического исследования крови пациентов I-III групп представлены в таблице 12. Средний уровень ферментов печени АСТ и АЛТ у обследуемых всех групп не превышал контрольных значений, что подтверждало отсутствие клинически выраженных заболеваний печени и поражения сердечной мышцы.

Среднегрупповой уровень общего ХС у обследуемых всех групп превышал референсные значения (таблица 12). Гиперхолестеринемия была установлена у 58,3 [95% ДИ 40,9-74,0]% пациентов I группы, а также у 60,0 [95% ДИ 40,8-76,8]% и у 66,7 [95% ДИ 47,1-82,1]% обследуемых II и III групп соответственно, при этом статистически значимых межгрупповых различий установлено не было (таблицы 12, 13). Среднегрупповые значения остальных показателей липидного обмена обследуемых соответствовали установленным референсным интервалам.

Таким образом, согласно представленной в главе 2.2.6 классификации, по показателям ХС ЛПНП и общего ХС у пациентов всех трех групп выявлялся погранично высокий уровень липидов и липопротеидов. Содержание ТГ у пациентов II и III групп соответствовало нормальному уровню, тогда как данный показатель I группы относился к погранично высокому уровню, что свидетельствовало в пользу наличия более высокого риска развития ИБС у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Уровень ХС ЛПВП у обследуемых всех групп по предложенной классификации соответствовал нормальному.

В настоящее время известно, что одним из наиболее ранних признаков атеросклероза является увеличение толщины КИМ в ОСА, что соответствует второй стадии развития патологического процесса. Клинически значимым маркером выраженного атеросклероза церебральных и коронарных артерий считается увеличение толщины КИМ более 1мм [183, 238]. Согласно проанализированным протоколам УЗДС экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий у обследуемых I-III групп выявлялись неспецифические изменения КИМ в виде повышения эхогенности и снижения дифференцировки на слои, а также увеличения его толщины. По данным УЗДС

брахиоцефальных артерий у пациентов I-III групп средние значения толщины КИМ не превышали 0,9 мм: в I группе 0,90 (0,80 – 0,95) мм, во II группе 0,90 (0,80-0,90) мм, в III группе 0,85 (0,80-1,00) мм (таблица 12).

Ультразвуковым признаком наличия атеросклероза экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий являлось наличие атеросклеротических бляшек, размер которых определял степень выраженности стеноза соответствующих сосудов. По данным УЗДС установлены следующие средние значения стеноза ОСА у обследуемых: до 15,0 (1,0-25,0) % в I группе, до 15,0 (1,0-25,0) % во II группе и до 20,0 (1,0-30,0) % в III группе (рисунок 3). Согласно общепринятой классификации [184, 191] полученные показатели в I-III группах соответствовали средней степени выраженности стеноза (1-39%). Следовательно, имеющиеся атеросклеротические изменения стенок брахиоцефальных артерий значимого влияния на гемодинамику и кровоснабжение головного мозга пациентов не оказывали.

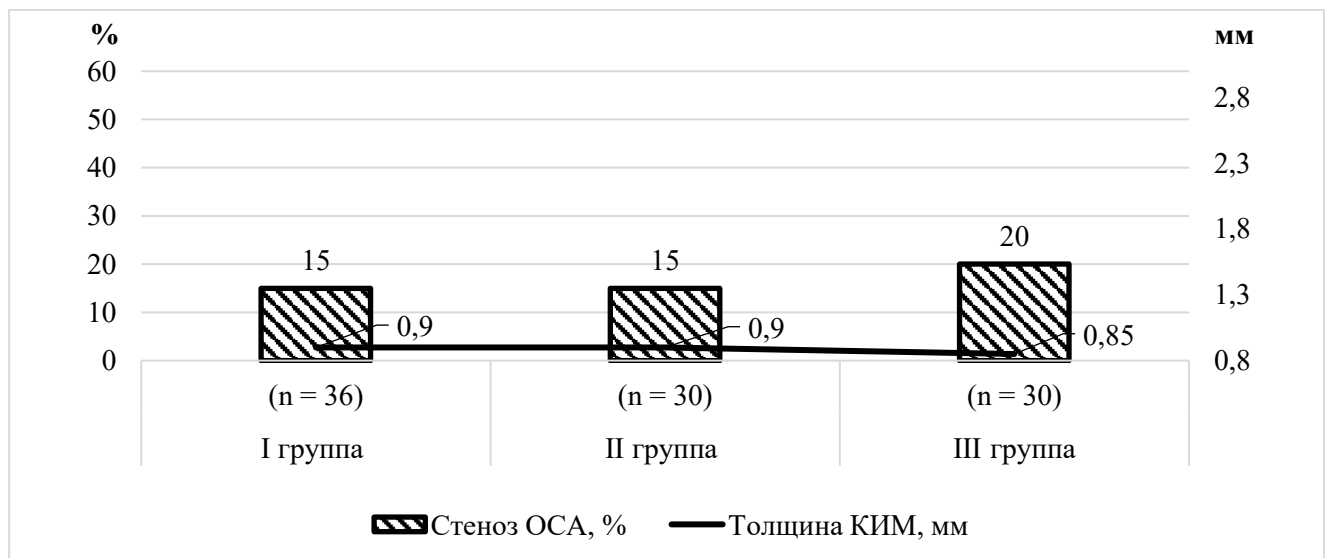


Рисунок 3 – Данные УЗДС экстракраниальных артерий пациентов I-III групп, Ме

Таким образом, полученные данные УЗДС свидетельствовали в пользу отсутствия выраженного атеросклеротического процесса коронарных и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий у пациентов I-III групп.

По данным проведенного статистического анализа показателей антропометрического обследования, биохимического исследования крови и УЗДС

экстракраниальных артерий пациентов I-III групп методом Краскела - Уоллиса достоверно значимое отличие имел лишь один параметр – содержание триглицеридов в сыворотке крови (таблица 13).

Таблица 13 – Данные антропометрического обследования, биохимического исследования крови, УЗДС I-III групп, ранговый ДА Краскела-Уоллиса (n = 96)

Показатели	N	df	p
Рост	4,40	2	0,110
Вес	4,15	2	0,126
ИМТ	2,63	2	0,269
АСТ	0,16	2	0,920
АЛТ	1,47	2	0,479
Общий холестерин	1,23	2	0,540
ХС ЛПВП	0,90	2	0,636
ХС ЛПНП	1,36	2	0,507
Триглицериды*	11,67	2	0,003
Индекс атерогенности	0,45	2	0,797
Толщина КИМ	0,30	2	0,859
Стеноз ОСА	1,08	2	0,584

Примечание: Критерий Краскела – Уоллиса, * – корреляции значимы на уровне $p < 0,05$

Сравнение содержания триглицеридов в сыворотке крови у обследуемых выявило статистически значимое его повышение у пациентов I и II групп в сравнении с группой контроля (для I и III групп – $U = 293,00$, $Z = 3,17$, $p = 0,002$, для II и III групп – $U = 270,50$, $Z = 2,65$, $p = 0,008$) (таблица 12), тогда как различий в их содержании между I и II группами пациентов, страдающих нарушениями сна, выявлено не было. На основании этого был проведен корреляционный анализ между клинически значимыми показателями ПСГ – исследования и содержанием ТГ в крови (таблица 14).

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа показателей ПСГ и ТГ, I и II группы

Группа	Показатели ПСГ	Показатель БХ анализа	r_s	p
I группа (n = 36)	ОБС	ТГ	0,27	0,115
	Время засыпания	ТГ	-0,12	0,485
	Wake	ТГ	-0,32	0,056

Продолжение таблицы 14

	Индекс эффективности сна	ТГ	0,27	0,110
II группа (n = 30)	ОВС	ТГ	-0,01	0,972
	Время засыпания	ТГ	0,28	0,127
	Wake	ТГ	0,33	0,074
	Индекс эффективности сна	ТГ	-0,10	0,593

Примечание: r_s – коэффициент корреляции Спирмена, * – корреляции значимы на уровне $p < 0,05$

При данном анализе статистически значимых зависимостей выявлено не было, что дало основание предположить отсутствие взаимосвязи между полученными показателями биохимического анализа крови и нарушениями сна у обследуемых I и II групп.

В заключение выше изложенного, полученные средние показатели антропометрического обследования, биохимического исследования крови и УЗДС экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, а также, отсутствие их межгрупповых различий у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, по сравнению с пациентами II и III групп (за исключением триглицеридемии, оценивающей степень риска развития ИБС), свидетельствовали в пользу равных условий отбора обследуемых в группы, и отсутствия выраженных нарушений липидного обмена на момент проведения исследования у пациентов всех групп. Результаты лабораторно – инструментального обследования позволили исключить значимые нарушения липидного обмена и ферментативной активности печени у пациентов в отдалённом периоде ХРИ, и, косвенным образом, дали основания предположить присутствие патогенетической связи между наличием и выраженностью диссомнии и токсическим поражением ЦНС.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Современной характеристикой профессиональных нейротоксикозов является отсутствие четко выраженных классических форм с типичной клинической картиной. Это создает значительные трудности в диагностике поражений центральной нервной системы, обусловленных воздействием нейротоксических агентов [19]. До сих пор не разработаны способы диагностики диссомнических нарушений, связанных с ХРИ у лиц, имеющих профессиональный контакт со ртутью.

Одной из задач исследования явилась диагностика диссомнии связанной с ХРИ у лиц, имеющих профессиональный контакт со ртутью, для последующего подбора персонифицированного метода лечения расстройства сна. Для идентификации наиболее значимых маркеров диссомнических расстройств, ассоциированных с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ), нами был выполнен дискриминантный анализ при сравнении данных I и II групп.

В ходе исследования были идентифицированы четыре наиболее достоверных дифференциальных признака: уровень депрессии по В. Зунгу (баллы), уровень реактивной тревожности по тесту Спилбергера-Ханина (баллы), уровень астенического состояния, по Л.Д. Малковой (баллы) при проведении психологического исследования, время засыпания при проведении ПСГ - исследования (минуты). В результате анализа получена следующая каноническая дискриминантная функция:

$$D = -9,33956 - 0,02134 \cdot A_1 + 0,10603 \cdot A_2 + 0,08502 \cdot A_3 + 0,04219 \cdot A_4 \quad (5),$$

где

D – значение канонической дискриминантной функции, -9,33956 – константа, 0,02134; 0,10603; 0,08502.... – коэффициенты канонической линейной дискриминантной функции,

A1 – время засыпания, мин

A2 – уровень реактивной тревожности, баллы

A3 – уровень депрессии по В. Зунгу, баллы

A4 – уровень астенического состояния, по Л. Д. Малковой, баллы.

Согласно данным таблицы 15, все представленные переменные демонстрируют статистическую значимость с уровнем p от 0,045 до 0,000001. Наибольшей дискриминационной способностью обладает показатель уровня депрессии по шкале В. Зунга ($F = 34,35$) [58].

Таблица 15 – Информативность признаков, включенных в линейные дискриминантные функции для I и II группы

Показатели	Значения F-критерия	P	Стандартизированные коэффициенты для канонических переменных
Уровень депрессии по В. Зунгу, баллы	34,35309	0,000001	0,79951
Уровень реактивной тревожности, баллы	16,19256	0,000216	0,80842
Уровень астенического состояния, по Л. Д. Малковой, баллы	9,94636	0,002870	0,51573
Время засыпания, мин	4,22694	0,045616	-0,43508

Примечание: Лямбда Уилкса: 0,05627, $F=37,737$ $p<0,0000$

Уравнения линейных классификационных функций выглядят следующим образом:

$$F_1 = -1736,25 + 0,8 \cdot A_1 + 2,47 \cdot A_2 + 1,21 \cdot A_3 + 1,6 \cdot A_4 \quad (6),$$

$$F_2 = 1663,78 + 0,97 \cdot A_1 + 1,61 \cdot A_2 + 0,52 \cdot A_3 + 1,26 \cdot A_4 \quad (7), \text{ где}$$

F_1 – диагностическая функция для пациентов с ХРИ в отдаленном периоде интоксикации, F_2 – диагностическая функция для пациентов с нарушениями сна, вне контакта с ртутью, -1736,25; -1663,78 – константы, 0,8; 2,47; 1,21.... коэффициенты линейных дискриминантных функций.

A1 – время засыпания, мин

A2 – уровень реактивной тревожности, баллы

A3 – уровень депрессии по В. Зунгу, баллы

A4 – уровень астенического состояния, по Л. Д. Малковой, баллы.

Согласно данным таблицы 16, применение линейных классифицирующих функций для разделения пациентов на две группы обеспечило точность классификации на уровне 98,5%.

Таблица 16 – Чувствительность решающих правил для I и II группы

Группа	Процент исправлений	I группа	II группа
I	100,0	36	0
II	96,7	1	29
Итог	98,5	37	29

Для более наглядной демонстрации полученные результаты дискриминантного анализа для I и II группы представлены графически в виде гистограммы (рисунок 4). Анализ рисунка демонстрирует характер распределения показателей в исследуемых группах: центр кластера для группы I соответствует значению -4,5, тогда как для группы II – значению 3,5. Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами «пациенты в отдаленном периоде ХРИ» и «обследуемые предъявляющие жалобы на нарушения сна, не имеющие контакта в профессиональной деятельности с токсическими производственными факторами» составляло 65,59634 ($F=37,73653$, $p < 0,00001$).

Дискриминантный анализ позволил выявить критерии диссомнических проявлений, связанных с ХРИ. Следовательно, ключевыми диагностическими критериями диссомнии, ассоциированной с ХРИ, которые необходимо учитывать при клиническом обследовании пациентов в отдаленном периоде и с впервые установленным диагнозом ХРИ, являются: повышение уровней депрессии, реактивной тревожности и астенического состояния по данным психологического тестирования, а также удлинение времени засыпания по данным полисомнографического исследования.

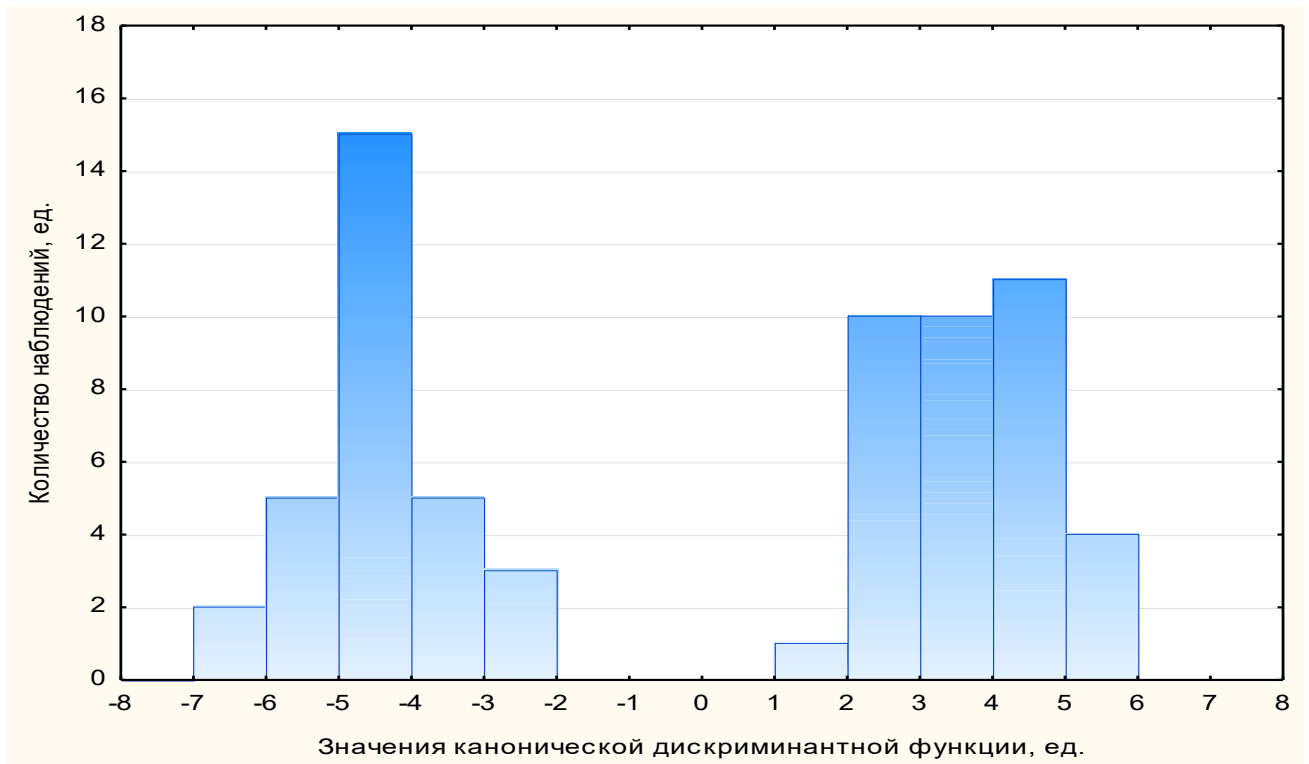


Рисунок 4 – Гистограмма распределения I и II группы по исследованным критериям

Так, результаты проведенного анализа показали сочетание более выраженных эмоционально-волевых расстройств с пресомническими нарушениями у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

ГЛАВА 5. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНСОМНИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

С целью сравнительного анализа эффективности различных подходов к лечению инсомнии у пациентов с отдалёнными последствиями ХРИ было обследовано две группы: группа 1 ($n=30$, средний возраст $56,2 \pm 3,9$ года) получала первую схему лечения, группа 2 ($n=30$, средний возраст $57,1 \pm 3,8$ года) – вторую схему терапии.

Обе схемы лечения были представлены 14-дневным курсом, включающим прием лекарственного препарата и соблюдение общих рекомендаций по гигиене сна [127].

В рамках первой терапевтической схемы применялся синтетический аналог эндогенного мелатонина (мелаксен) в сочетании с антидепрессантом тразодоном, обладающим седативным эффектом. Известно, что на фоне приема мелаксена наблюдается нормализация циркадных ритмов сна, снижение тревожности и эмоциональной лабильности, улучшение настроения, ночного сна и самочувствия после утреннего пробуждения, в результате чего отмечается повышение внимания и социальной активности [30, 167, 178, 217]. Тразодон относится к числу полифункциональных антидепрессантов, являясь селективным ингибитором обратного захвата серотонина и антагонистом альфа₁-адренорецепторов, купирует психические и соматические проявления тревожности [10, 114, 118]. Выбор данных препаратов был обусловлен выявлением смешанного типа инсомнии при ХРИ, а также имеющимися изменениями со стороны психоэмоциональной сферы в виде тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с ХРИ. Тразодон назначали в дозировке 100 мг однократно на ночь в течение 14 дней, мелаксена - в дозировке 3 мг однократно на ночь в течение 14 дней. При применении данной терапевтической стратегии учитывались два ключевых принципа коррекции инсомнических расстройств [124]: элиминация факторов, провоцирующих нарушения сна, и восстановление физиологической архитектоники сна.

Вторая схема терапии предусматривала применение снотворного средства из группы имидазопиридинов (золпидема). Согласно данным научной литературы, данное снотворное средство демонстрирует выраженную терапевтическую эффективность в лечении нарушений сна, ассоциированных со стрессовыми расстройствами в рамках различных соматических заболеваний [47]. Пациенты принимали золпидем в дозировке 10 мг перед сном в течение 14 дней. Выбор золпидема был основан на особенностях нарушений в первом цикле сна (при увеличении времени засыпания) у пациентов с ХРИ и учитывал существующую гипотезу о голографической модели строения сна [122, 127].

Согласно литературным источникам, для достижения максимальной эффективности терапии пациенты обеих групп должны были придерживаться общих принципов гигиены сна. К ним относились: регуляция режима сна-бодрствования, уменьшение времени нахождения в постели в состоянии бодрствования, ограничение приема стимулирующих веществ (кофеинсодержащие напитки, шоколад), коррекция пищевого поведения в вечернее время и формирование стабильного ритуала подготовки ко сну [73].

С учетом патогенетических механизмов и специфики диссомнических расстройств, а также прогрессирующих эмоциональных нарушений и когнитивного дефицита у пациентов с отдаленными последствиями ХРИ, в рамках настоящего исследования предпринята попытка разработки оптимальной терапевтической стратегии для данной категории больных на основе фармакологических свойств применяемых препаратов.

Терапевтический эффект использованных лечебных комплексов оценивался путём анализа динамики как субъективных, так и объективно регистрируемых показателей сна. До и после лечения проводилась оценка клинических проявлений (на основе жалоб пациентов), показателей нарушений сна с помощью тестов, изменения нейрофизиологических параметров (по ПСГ, ЭЭГ и исследованию КВП Р300) и данных психологического обследования (по уровню депрессии и СЗКЖ, личностной и реактивной тревожности).

По результатам проведенного опроса, до лечения пациенты в отдаленном периоде ХРИ предъявляли жалобы на нарушения засыпания в 1 группе в 93,3% случаев, во 2 группе в 90,0% случаев (таблица 17).

Таблица 17 – Распространенность клинических проявлений диссомнии у пациентов в отдаленном периоде ХРИ1 (n=30) и 2 групп (n=30), на 100 обследованных

Клинические проявления	1 группа		2 группа	
	абс.	% [95% ДИ]	абс.	% [95% ДИ]
Нарушения засыпания	28	93,3[76,4-98,8]	27	90,0 [72,3-97,4]
Трудности поддержания сна	27	90,0 [72,3-97,4]	26	86,7 [68,4-95,6]
Раннее окончательное пробуждение	20	66,7[47,1-82,1]	17	56,7 [37,7-74,0]
Общая слабость, плохое самочувствие после пробуждения	10	33,3 [17,9-52,9]	13	43,3[25,9-62,3]
Головные боли	18	60,0 [40,8-76,8]	23	76,7 [57,3-89,4]
Снижение трудоспособности	11	36,7 [20,6-56,1]	8	26,7 [12,9-46,2]
Нарушение памяти и внимания	30	100 [85,9-100,0]	30	100 [85,9-100,0]

Примечание: критерий χ^2 Пирсона, статистически значимы * – различия со II группой, $p<0,05$

Интрасомнические нарушения проявлялись в виде ощущения «поверхностного» сна, частыми ночными пробуждениями и трудностями засыпания после пробуждения. Нарушения интрасомнического спектра отмечали 90,0% обследуемых 1 группы и 86,7% обследуемых 2 группы в отдаленном периоде ХРИ.

Постсомнические нарушения проявлялись ранним пробуждением с последующими затруднениями при засыпании. Указанное расстройство обнаруживалось у 66,7% обследованных в первой группе и у 56,7% – во второй.

Данные расстройства сна сопровождались низким качеством общего самочувствия после утреннего пробуждения у 33,3% пациентов 1 группы в отдаленном периоде ХРИ и 43,3% пациентов 2 группы, головной болью и

тяжестью в голове у 60,0% больных 1 группы и 76,7% больных 2 группы, снижением трудоспособности в 36,7% случаев в 1 группе и в 26,7% случаев во 2 группе, а также нарушением внимания и трудностью запоминания информации у 100,0% пациентов обеих групп.

В ходе статистической обработки данных установлена однородность групп 1 и 2 по показателю распространенности клинических проявлений диссомнии в отдаленном периоде ХРИ ($p > 0,05$).

В 1 группе пациентов с ХРИ на момент начала исследования анкетная оценка качества сна была снижена у 93,3% лиц [95% ДИ 84,4-102,2]. Величина снижения в среднем равнялась 16,0 баллам (интерквартильный диапазон: 14,0-17,0) (таблица 18). Во 2 группе пациентов с ХРИ среднее количество баллов соответствовало 16,0 (13,0-17,0), а результат менее 19 баллов также отмечался у 93,3 % [95% ДИ 84,4-102,2] [127]. Данное снижение оценки свидетельствовало в пользу наличия одинаково выраженной инсомнии у пациентов обеих групп.

Таблица 18 – Данные анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна пациентов в отдаленном периоде ХРИ до лечения, Ме (Q1–Q3), балл

Показатель	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	p-уров.
Время засыпания	2,0 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,209
Продолжительность сна	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,756
Количество ночных пробуждений	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,695
Качество сна	2,0 (2,0-3,0)	2,0 (2,0-3,0)	0,501
Количество сновидений	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)	0,636
Качество утреннего пробуждения	3,0 (2,0-3,0)	3,0 (2,0-3,0)	0,734
Суммарная оценка	16,0 (14,0-17,0)	16,0 (13,0-17,0)	0,209

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$

В целом, данные клинической оценки тяжести инсомнических расстройств у пациентов с отдаленными последствиями ХРИ в группах 1 и 2 были сопоставимы по всем анализируемым параметрам.

Данные объективной оценки ночного сна у пациентов 1 группы до лечения выявили существенные отклонения количественных и качественных параметров от референсных значений (таблица 19). К ним относились: увеличение латентности засыпания до 35 минут, сокращение общей продолжительности сна (339,5 минут), рост числа активаций (2,9% от ОВС) и возрастание времени бодрствования внутри сна (18,7% от времени периода сна (ВПС)). Кроме того, наблюдалось повышение ИКС до 17,8, снижение количества циклов сна (3) и индекса эффективности сна (70,95%) [56].

Таблица 19 – Показатели полисомнографического исследования, электроэнцефалографии и исследования КВП Р300 в I и II группах пациентов до и после лечения, Ме (Q1–Q3)

Показатели	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОВС, мин.	339(305-374)	395 (349-420)*	343 (292 - 396)	337 (260 - 394)
Время засыпания, мин.	35 (30-47)	26 (21-31)*	38,7 (25 - 65)	25,5 (17,5 - 46,5)*
Латентный период REM, мин.	88 (64-113)	79 (62-107)	124,5 (92 - 185)	85,2 (64 - 202)
Wake, %	18 (11-23)	9 (5-15)*	20,6 (8 - 30,5)	18,2 (7,6 - 34,3)
S1, %	3 (1 - 3)	2 (1-2)*	2,7 (1,9 - 3,4)	2 (1,1 - 4,7)
S2, %	56 (52-61)	53 (50-60)	55,8 (52,4 - 62,8)	56,9 (52,5 - 63,2)
Delta (S3+S4), %	18 (11-22)	21 (16-24)*	18,3 (13,5 - 27,8)	16,7 (13,6 - 20,8)
REM, %	18 (17-22)	22 (17-26)*	16,5 (13,2 - 19,9)	19,3 (14,4 - 23)
MT, %	3 (2-4)	2 (1-2)*	3,8 (2,9 - 4,8)	3,7 (2,3 - 5)
Индекс эффективности сна (ОВС/ВК), %	71 (61-78)	82 (72-87)*	70,5 (58,6 - 83,4)	76,9 (55,5 - 84,6)
Количество циклов сна	3 (2-4)	3 (3-4)	3 (2 - 3)	3 (2 - 4)
ИКС	18 (13-27)	11 (9-15)*	21,1 (10,7 - 31,8)	16,4 (10,9 - 33,3)
C3 Delta, %	51,85 (37,6-63)	34,7 (21-58,2)*	52,9 (37,4-67,3)	42,3 (32,2-50,2)*
C3 Theta, %	10,1 (8,1-11,6)	10,5 (6,6-13,5)	7,9 (6,5-10,9)	12,4 (9,7-14,6)*
C3 Alpha, %	18,6 (11,5-32,3)	28,05 (20,7-44,2)*	19,5 (11,7-30,2)	23,5 (14,8-37,4)
C3 Beta1, %	8 (4,5-10)	7,4 (6,3-10,7)	6,9 (4,8-10)	8,05 (6,1-10,8)
C3 Beta2, %	6,8 (3,9-10,6)	7,6 (5,2-10,3)	6,2 (4,3-11,5)	6,9 (5,2-11,2)
C4 Delta, %	48,3 (35-64,4)	36,3 (23,8-52,6)*	48,4 (37-72,7)	42,1 (30,9-56,3)
C4 Theta, %	9,6 (6,7-14)	11,15 (6,4-13)	8,05 (5,8-10,7)	10,3 (7,5-11,8)
C4 Alpha, %	24,05 (12,6-36,5)	29,7 (23,4-45,2)*	22,2 (11,5-33,3)	26,5 (17,6-36,9)
C4 Beta1, %	6,85 (4,7-8,7)	8,3 (5,7-11,5)	6,2 (3,7-11,1)	7,05 (4,8-9,7)

Продолжение таблицы 19

С4 Beta2, %	5,7 (4,1-7,7)	7,3 (4-11,1)*	5,2 (3,1-8)	7,2 (4,1-10)*
ЛатентностьP300 слева, мс	304 (292-320)	293 (282-304)*	324 (286-330)	302 (286-312)*
ЛатентностьP300 справа, мс	314 (300-326)	300 (290-310)*	304 (286-328)	301 (284-316)*
АмплитудаP300 слева, мкВ	1,33 (0,84-2,51)	1,4 (1,1-3,2)*	3,26 (1,52-5,03)	3,2 (1,6-5)
АмплитудаP300 справа, мкВ	1,92 (1,03-3,67)	2,1 (1,3-3,4)*	3,31 (0,93-5,56)	3,3 (1,1-5,4)

Примечание: * - до и после лечения различия статистически значимы при $p < 0,05$

До лечения результаты полисомнографии у пациентов группы 2 выявили следующие нарушения структуры ночного сна (таблица 19): увеличение латентного периода сна – 38,7 (25-65) мин., уменьшение общего времени сна (ОВС) – 343 (292-396) мин., увеличение МТ – 3,8 (2,9-4,8) % от ОВС и Wake 20,6 (8-30,5) % от ВПС, уменьшение числа циклов сна – 3 (2-3), понижение индекса эффективности сна – 70,5 (58,6-83,4) % и увеличение ИКС – 21,1 (10,7-31,8) [74].

Качественный анализ показателей ЭЭГ до лечения у всех обследуемых выявил общемозговые изменения различной степени выраженности (умеренные или выраженные), представленные общей дезорганизацией ритмов и преимущественной регистрацией медленноволновой активности в лобных отведениях. Наряду с перечисленными изменениями выявлялась дисфункция срединных структур верхнестебельного уровня мозга с восходящей активацией диэнцефальной области. Преимущественно в височных отделах у некоторых пациентов имелись пароксизмальные очаги в виде гиперсинхронной островолновой активности.

Анализ суммарной мощности частотных диапазонов Δ -, Θ -, α - и β -активности в центральных отведениях справа и слева в обеих группах выявил доминирование Δ -ритма частотой 1-4 Гц с максимальным индексом до 51,85% в группе 1 и 52,9 % в группе 2 (таблица 19). Патологический ритм тета-диапазона частотой 4-8 Гц регистрировался реже. Максимальная мощность альфа-волн частотой 8-14 Гц в группе 1 составила 24,0 %, в группе 2 – до 22,2 %. Таким образом, доминирующая частота ритмов ЭЭГ у пациентов с ХРИ соответствовала

низкочастотному спектру патологических ритмов δ - и θ -диапазона и отражала степень морфофункциональных изменений головного мозга [127].

Сравнительный анализ средних значений когнитивных вызванных потенциалов Р300 до начала терапии в обеих группах показал у пациентов увеличение латентного периода и существенное снижение амплитуды по сравнению с нормативными показателями [58], что указывало на замедление скорости обработки информации и уменьшение объема рабочей памяти (таблица 19).

Значения исследуемых показателей КВП Р300 до лечения также были сопоставимы у обеих групп пациентов с ХРИ. Результаты медико-психологического тестирования до и после лечения приведены таблице 20.

Таблица 20 – Показатели шкал связанного со здоровьем качества жизни и эмоциональной сферы в обследованных группах до и после лечения (балл), Ме (Q1–Q3)

Шкалы качества жизни и показатели эмоциональной сферы	До лечения	После лечения	P
Физическое функционирование:			
1 лечебный комплекс	45 (30-50)	47,5 (35-60)	0,0043
2 лечебный комплекс	42,5 (35-55)	50 (35-55)	0,0757
Ролевое физическое функционирование:			
1 лечебный комплекс	0 (0-25)	25 (0-25)	0,0117
2 лечебный комплекс	25 (0-25)	0 (0-25)	0,6784
Интенсивность боли:			
1 лечебный комплекс	32 (22-41)	32 (32-42)	0,0058
2 лечебный комплекс	31,5 (22-41)	32 (22-41)	0,1842
Общее состояние здоровья:			
1 лечебный комплекс	30 (20-35)	30 (25-40)	0,0281
2 лечебный комплекс	30 (20-40)	35 (25-40)	0,4042
Жизненная активность:			
1 лечебный комплекс	32,5 (25-35)	40 (30-45)	0,0014
2 лечебный комплекс	32,5 (25-35)	35 (25-45)	0,1615
Социальное функционирование:			
1 лечебный комплекс	50 (25-62,5)	50 (50-62,5)	0,0077
2 лечебный комплекс	43,8 (25-62,5)	50 (25-50)	0,8880

Продолжение таблицы 20

Ролевое эмоциональное функционирование:			
1 лечебный комплекс	0 (0-33)	33,3 (0-33)	0,0277
2 лечебный комплекс	0 (0-33)	0 (0-33)	0,9057
Психическое здоровье:			
1 лечебный комплекс	40 (32-44)	44 (40-48)	0,0010
2 лечебный комплекс	40 (32-44)	40 (32-44)	0,7761
Физический компонент здоровья:			
1 лечебный комплекс	28,5 (21,8-40,5)	33,6 (29,2-43)	0,0000
2 лечебный комплекс	30,4 (28,9-39)	32,8 (28,1-41,5)	0,0672
Психический компонент здоровья:			
1 лечебный комплекс	30,6 (23,5-38,5)	37,5 (33-44,2)	0,0000
2 лечебный комплекс	30,8 (23,5-36,8)	31,8 (24-38,9)	0,6244
Уровень реактивной тревожности:			
1 лечебный комплекс	59 (53-64)	55 (47-60)	0,1003
2 лечебный комплекс	57,5 (52-61)	58 (50-60)	0,0370
Уровень личностной тревожности:			
1 лечебный комплекс	58 (52-61)	58,5 (53-61)	0,9181
2 лечебный комплекс	61,5 (58-66)	59,5 (57-64)	0,0283
Уровень депрессии:			
1 лечебный комплекс	68,5 (60-76)	52 (46-59)	0,0001
2 лечебный комплекс	68 (63-73)	65,5 (63-71)	0,0017
Астеническое состояние:			
1 лечебный комплекс	91,5 (74-99)	79 (71-90)	0,0049
2 лечебный комплекс	79 (73-90)	79 (72-90)	0,0046

Согласно результатам исследований, до начала терапии пациенты обеих групп демонстрировали сниженные показатели по всем субшкалам опросника СЗКЖ, включая интегральные физический и психологический компоненты здоровья (таблица 20).

Перед началом лечения у пациентов с ХРИ в обеих группах было зафиксировано значительное повышение показателей реактивной и личностной тревожности, а также умеренная выраженность депрессивных и астенических симптомов при оценке психоэмоционального статуса (таблица 20).

У обследуемых 1 группы после терапии наблюдался значительный регресс большинства клинических проявлений диссомнии: стали менее выраженными нарушения засыпания, увеличилась продолжительность сна, уменьшились

количество ночных пробуждений, общая слабость и головные боли после пробуждения. Данные клинической оценки эффективности первого лечебного комплекса представлены на рисунке 5.

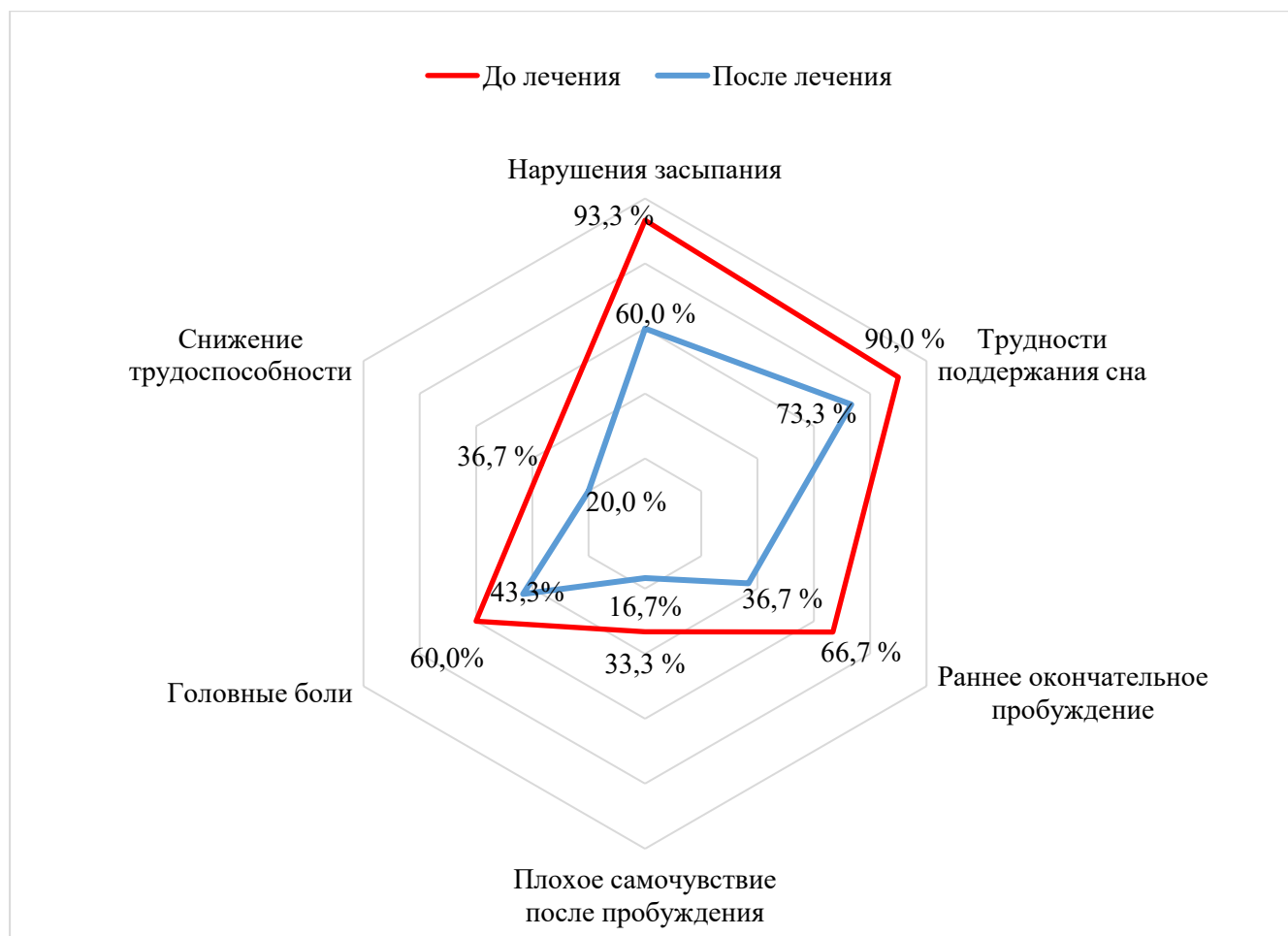


Рисунок 5 – Динамика жалоб 1 группы пациентов в отдаленном периоде ХРИ при применении первого лечебного комплекса (n=30)

Динамика клинических проявлений диссомнии у пациентов 2 группы после применения второго лечебного комплекса представлена на рисунке 6 и характеризовалась: преимущественно снижением количества жалоб на нарушение засыпания, также некоторые пациенты отмечали уменьшение головных болей и улучшение общего самочувствия после утреннего пробуждения.

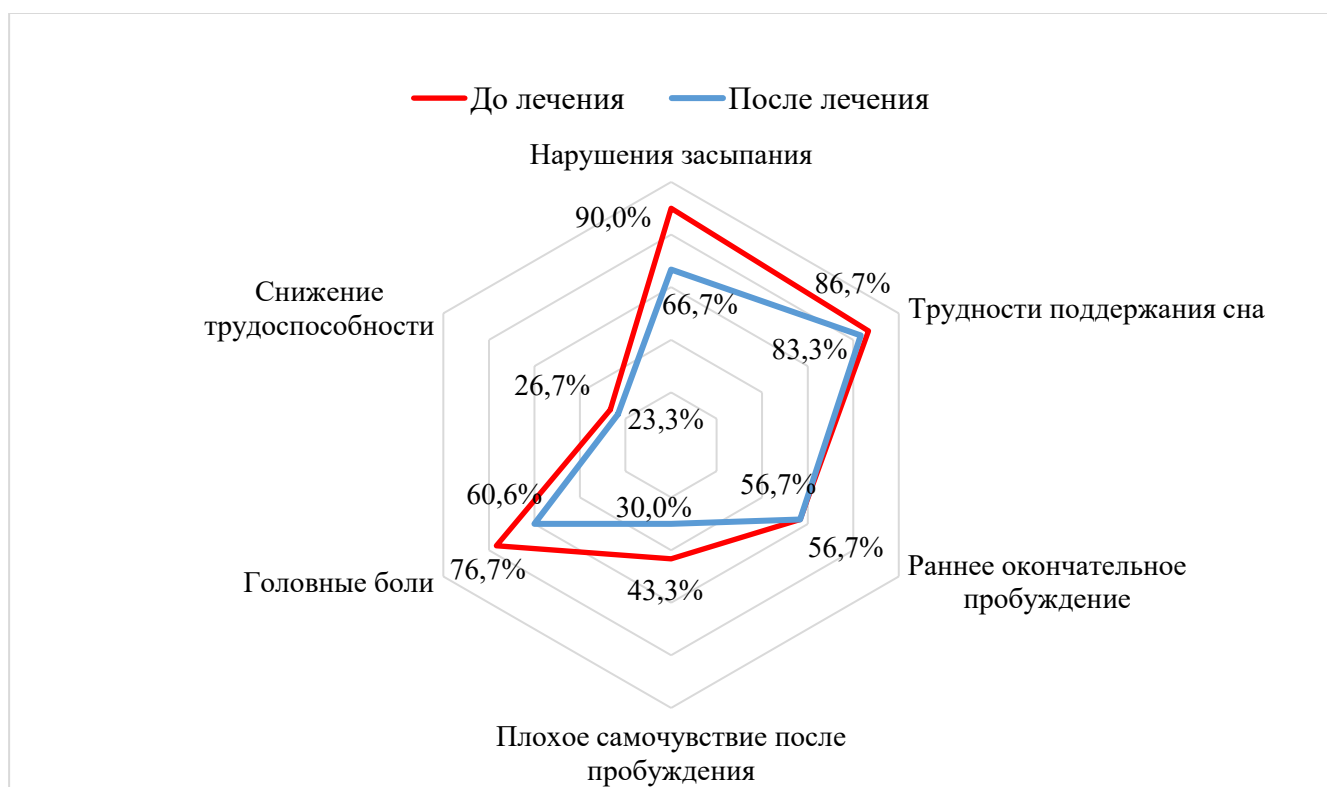


Рисунок 6 – Динамика жалоб 2 группы пациентов в отдаленном периоде ХРИ при применении второго лечебного комплекса (n=30)

Изменение анкетных данных субъективных характеристик ночного сна при применении лечебных комплексов у пациентов с ХРИ 1 и 2 групп отражено на рисунках 7 и 8.

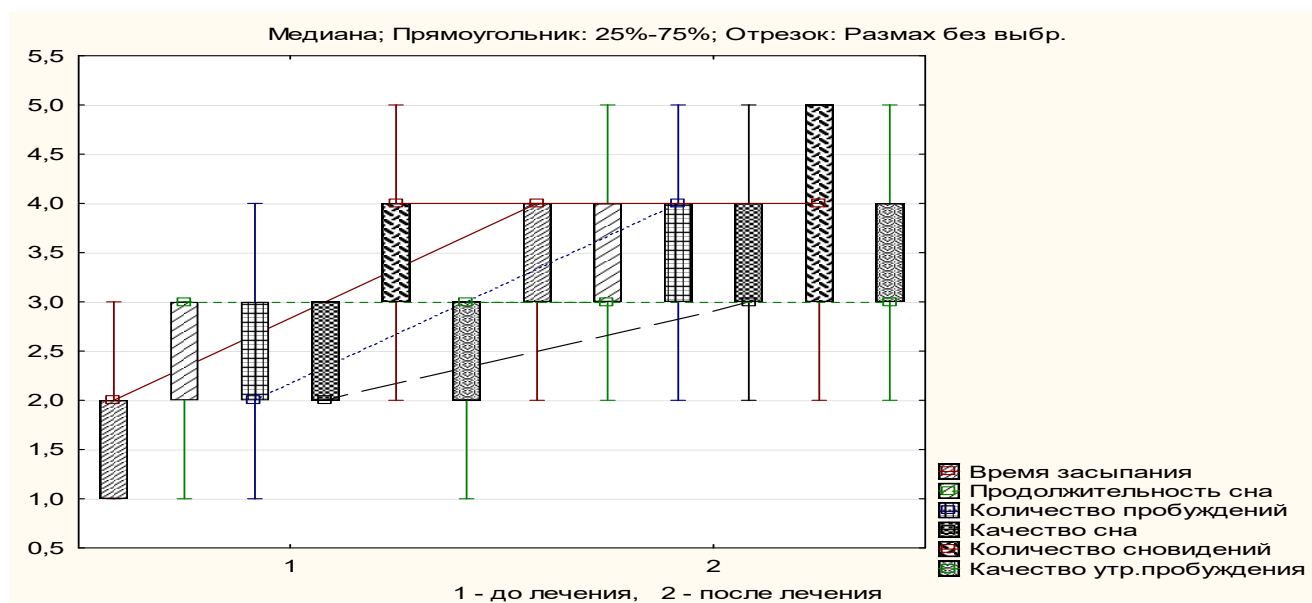


Рисунок 7– Данные анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна у пациентов с ХРИ 1 группы до и после лечения, балл (n=30)

По результатам анкетирования субъективных характеристик сна у пациентов 1 группы после проведения курса терапии средний суммарный балл соответствовал нормальным значениям и составил 22 (20-23), при этом снижение показателя отмечалось только у 13,3% [95% ДИ 4,4-31,6] обследованных [127]. Таким образом, улучшение субъективных характеристик сна отмечалось у 85,7% [95% ДИ 66,4-95,3] больных. Сравнение результатов тестирования до и после лечения выявило статистически значимые отличия по всем исследуемым показателям, включая среднюю суммарную оценку ($p < 0,05$).

По результатам анкетирования, отражающего субъективные характеристики сна, у пациентов группы 2 после реализации схемы терапии, включающей приём препарата «Золпидем», среднее число баллов было равно 18,0 (15,0-22,0), а снижение суммарной оценки наблюдалось в 53,3% [95% ДИ 35,4-71,1] [127] случаев. Следовательно, улучшение показателей отмечали лишь 42,9% [95% ДИ 25,0-62,6] обследуемых (рисунок 8).

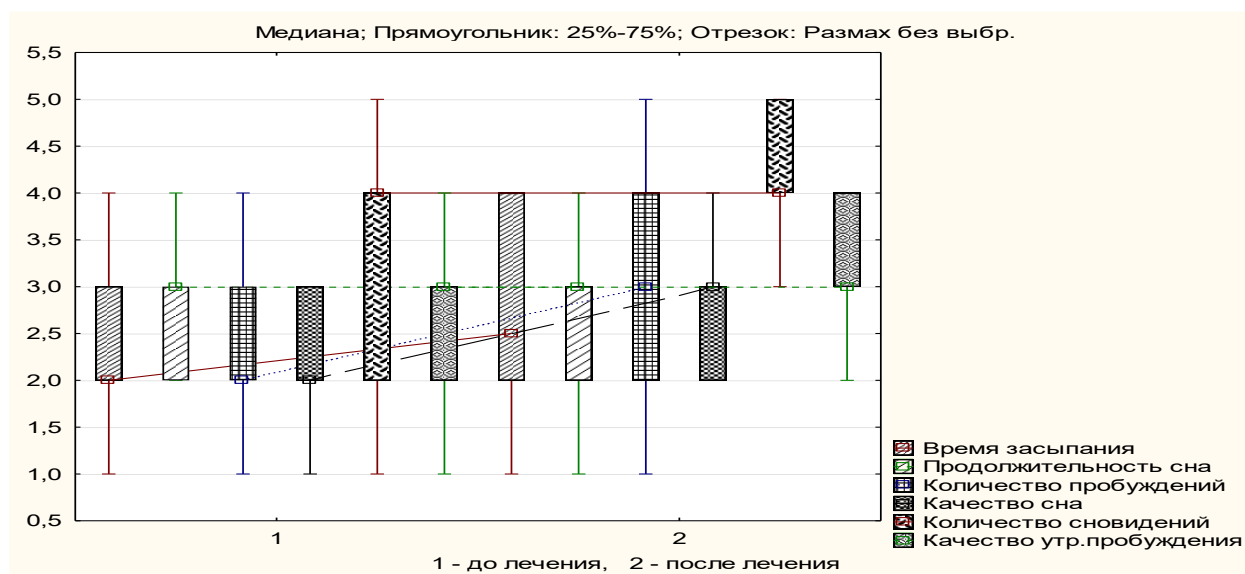


Рисунок 8 – Данные анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна у пациентов с ХРИ 2 группы до и после лечения, балл (n=30)

После применения схемы терапии, включающей приём тразодона и мелаксена, в 1-й группе обследованных лиц качественный анализ показателей полисомнографического исследования (в сравнении с данными до лечения)

выявил: увеличение продолжительности ОВС, уменьшение латентного периода S1 (времени засыпания); снижение МТиWake; увеличение представленности Delta-сна и REM-сна; возрастание индекса эффективности сна и снижение ИКС.

При сравнении средних показателей полисомнографического исследования пациентов до и после применения первой схемы терапии установлены статистически значимые различия следующих значений (таблица 19): уменьшение латентного периода 1-й стадии с 35 до 26 мин; уменьшение Wakes 18 до 9% (от ОВС); снижение общего количества МТ во время сна с 3 до 2% (от ОВС); увеличение индекса дельта-сна с 18 до 21% (от ОВС); увеличение представленности REM-сна с 18 до 22% (от ОВС); увеличение продолжительности ОВС с 339 до 395 мин; возрастание индекса эффективности сна (ОВС/ВК – общее время сна/время, проведенное в кровати) с 71 до 82% и снижение ИКС с 18 до 11 [127].

После реализации схемы терапии, включающей приём золпидема, во 2 группе обследованных лиц качественный анализ показателей полисомнографического исследования (в сравнении с данными до лечения) выявил: уменьшение латентного периода 1-й стадии (времени засыпания) и латентного периода REM-сна; снижение времени бодрствования в постели; увеличение представленности REM-сна; возрастание индекса эффективности сна и снижение интегративного индекса качества сна [74].

При сравнении средних показателей полисомнографического обследования пациентов до и после применения второй схемы терапии статистически значимое различие установлено только по одному показателю – уменьшению латентного периода 1-й стадии (времени засыпания) с 38,7 до 25,5 мин (таблица 19) [127].

Таким образом, результаты полисомнографического обследования пациентов первой группы после проведённого лечения (приёма тразодона и мелаксена) выявили уменьшение степени выраженности пресомнических (в виде уменьшения времени засыпания) и интрасомнических нарушений (в виде сокращения Wakeи общего количества МТво время сна, увеличения представленности Delta-сна и

REM-сна). Тогда как у пациентов второй группы после приема золпидема, по данным полисомнографии, уменьшалась лишь выраженность пресомнических нарушений.

Сравнительный анализ средних значений ЭЭГ и КВП Р300 до и после проведения первой терапевтической схемы выявил статистически значимые изменения следующих параметров (таблица 19): снижение индекса delta-ритма в левых центральных отведениях с 51,85% до 34,7% и в правых центральных отведениях с 48,3 % до 36,3%, возрастание индекса alpha-ритма в левых центральных отведениях с 18,6% до 28,05% и в правых центральных отведениях с 24,05% до 29,7%, уменьшение латентности Р300 слева с 304 мс до 293 мс и латентности Р300 справа с 314 мс до 300 мс, увеличение амплитуды Р300 слева с 1,33 мкВ до 1,4 мкВ и справа с 1,92 мкВ до 2,1 мкВ [127].

Сравнительный анализ данных ЭЭГ и КВП Р300 до и после проведения второй терапевтической схемы выявил статистически значимые изменения следующих параметров (таблица 19): снижение индексов дельта-ритма в левых центральных отведениях с 52,9% до 42,3%, а также уменьшение латентности компонента Р300 в левых отведениях с 324 мс до 302 мс и в правых отведениях с 304 мс до 301 мс [127].

После реализации схемы терапии у пациентов с ХРИ 1 группы было отмечено статистически значимое повышение показателей по всем шкалам СЗКЖ, включающее суммарный физический и психический компоненты (таблица 20) [73]. Оценка по шкалам СЗКЖ у пациентов второй группы с ХРИ до и после проведения терапии не продемонстрировала статистически значимых изменений изучаемых параметров.

После применения первого лечебного комплекса зафиксировано статистически значимое снижение субъективных показателей депрессии и астении, а также отмечена тенденция к уменьшению реактивной тревожности (таблица 20). Применение второго лечебного комплекса привело к достоверному снижению уровня личностной тревожности и депрессивной симптоматики по

данным психологического тестирования. При этом, динамика средних показателей эмоциональной сферы в 1 группе была более выраженной, чем во 2 группе обследуемых.

Результаты психологического тестирования демонстрируют, что в процессе применения первой терапевтической схемы у пациентов с ХРИ отмечались следующие изменения: снижение беспокойства, напряженности и нерешительности, нарастание уверенности в своих возможностях, улучшение физического самочувствия, появление психологической активности и энергии для борьбы с трудностями. Таким образом, положительная динамика показателей оценки психоэмоциональной сферы на фоне лечения диссомнии могла способствовать восстановлению нормального социального функционирования личности.

Результаты терапии нарушений сна свидетельствуют о взаимосвязи между выявленными диссомническими расстройствами и патологическими изменениями в эмоционально-волевой сфере у пациентов с отдаленными последствиями ХРИ.

Таким образом, использование первой терапевтической схемы у пациентов с ХРИ привело к позитивным изменениям как субъективных параметров (сокращение количества жалоб, повышение интегральной оценки качества сна по данным анкет, улучшение психометрических показателей), так и объективных данных, регистрируемых в ходе проведения ПСГ, ЭЭГ и исследования КВП Р300 [71].

Согласно данным ПСГ, применение первой терапевтической схемы продемонстрировало максимальную эффективность в коррекции диссомнических расстройств, что проявлялось увеличением глубины и длительности сна, а также улучшением его физиологической архитектоники и качества. По результатам психологической диагностики у пациентов с ХРИ после завершения курса терапии отмечено снижение показателей тревожности и эмоционального напряжения, а также улучшение способности к социальной адаптации в различных жизненных условиях.

Наряду с указанным, на фоне лечения диссомнии положительная динамика показателей ЭЭГ и КВП Р300, в виде увеличения представленности alpha – ритма и снижения мощности патологического медленноволнового ритма delta-диапазона, а также уменьшения латентности и возрастания амплитуды Р300, свидетельствовала в пользу улучшения распознавания стимулов, запоминания и облегчения мыслительных процессов, связанных с принятием решения [127].

При сравнении частот встречаемости качественных переменных на фоне применения первой лечебной схемы наблюдалось уменьшение относительного числа пациентов в отдаленном периоде ХРИ с жалобами на долгое засыпание и увеличение среднего суммарного балла по анкете субъективных характеристик сна, различия были достоверны ($p < 0,05$) (таблица 21).

Таблица 21 – Распространенность жалоб инсомнического спектра, снижения среднего суммарного балла анкеты оценки субъективных характеристик сна и отклонения от нормы показателей ПСГ – исследования у пациентов 1 и 2 групп на фоне лечения, (%)

Показатель	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нарушение засыпания	93,3	60,0*	90,0	66,7
Трудности поддержания сна	90,0	73,3	86,7	83,3
Раннее пробуждение	66,7	36,7	56,7	56,7
Головная боль	60,0	43,3	76,7	60,0
АСХС	93,3	13,3*	93,3	53,3*
ОВС	60,0	30,0	60,0	53,3
Время засыпания	73,3	36,7*	70,0	43,3
Wake	83,3	43,3*	66,7	66,7
Delta (S3+S4)	36,7	16,7	30,0	33,3
Индекс эффективности сна (ОВС/БК)	93,3	56,7*	80,0	73,3

Примечание: Критерий Мак-Немара, достоверные различия показателя на уровне $p < 0,05$

Клинически признаки улучшения ночного сна у пациентов с ХРИ 1 группы проявлялись в уменьшении времени засыпания и значительном улучшении общей субъективной оценки характеристик ночного сна.

По данным ПСГ эффективность применения первой схемы терапии выражалась в снижении времени засыпания и бодрствования внутри сна, а также возрастании индекса эффективности сна (таблица 21).

Таким образом, применение первой схемы лечения у пациентов с ХРИ сопровождалось значительным улучшением субъективных и объективных показателей ночного сна – засыпания, частоты пробуждений (времени бодрствования внутри сна) и качества сна. На фоне проведенного лечения в отношении этих показателей были отмечены достоверные положительные изменения.

При сравнении частот встречаемости качественных переменных на фоне применения второй схемы лечения достоверным ($p < 0,05$) было увеличение среднего суммарного балла по анкете балльной оценки субъективных характеристик сна (таблица 21). Частота предъявляемых жалоб на инсомнию и данные ПСГ-исследования у пациентов с ХРИ 2 группы до и после лечения достоверных различий не выявили.

На основании проведенной оценки эффективности лечения можно сделать вывод, что прием мелаксена в сочетании с тразодоном у пациентов в отдаленном периоде ХРИ приводит к уменьшению жалоб инсомнического спектра, улучшению субъективно оцениваемых характеристик сна и данных объективной регистрации ночного сна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП) металлическая ртуть названа глобальным источником загрязнения вследствие её токсичности, стойкости и способности к биоаккумуляции в экосистемах [44, 193]. Экологические риски, связанные с загрязнением окружающей среды соединениями ртути [127] антропогенного происхождения, имеют доказательную базу и сохраняют свою актуальность в современных условиях.

Металлическая ртуть является промышленным ядом, который воздействует преимущественно на центральную нервную систему. В Иркутской области данный нейротропный яд использовался при производстве каустической соды на предприятиях химической отрасли в г. Усолье-Сибирское (ООО «Усольехимпром») и г. Саянск (ОАО «Саянскхимпласт») [71]. В настоящее время ртуть продолжает применяться во многих отраслях промышленности [54, 233]. Известно, что в результате реализации технологического процесса ртутного электролиза общие многолетние потери ртути на предприятиях Иркутской области составляют около 2000 тонн [44, 48, 154].

Объекты окружающей среды, содержащие опасные вещества, являются источниками загрязнения и оказывают отрицательное воздействие на организм проживающего на данных территориях населения, что приводит к увеличению его заболеваемости и снижению продолжительности жизни [120]. Техногенное загрязнение почвы, растений и продуктов питания тяжелыми металлами представляет собой большую проблему для здоровья человека, поскольку данные вещества оказывают токсическое воздействие на организм даже в низких концентрациях [169, 221]. Токсичность ртути обусловлена, прежде всего, ингибированием ферментов с последующим нарушением белкового обмена. По данным ВОЗ от 2020 г. в десятку химических веществ, вызывающих значительную озабоченность в области общественного здравоохранения, входят такие тяжелые металлы, как свинец, кадмий и ртуть [188, 240].

Согласно статистике Госслужбы медико-социальной экспертизы, в Иркутской области за последние 5-7 лет профессиональные нейроинтоксикации стабильно занимают 3-4 место в рейтинге причин инвалидности, обусловленной профессиональной патологией [72, 89]. Поэтому проблема профессионально обусловленных нейротоксикозов сохраняет большую медико-социальную значимость.

При воздействии нейротропных веществ на клетки центральной нервной системы формируются неврологические синдромы, характеризующие определенную стадию хронической нейроинтоксикации [127]. Расстройства сна возникают уже на ранних стадиях нейроинтоксикации, которые проявляются функциональными нарушениями со стороны центральной нервной системы. В последствии развивается поражение функциональных клеток ретикулярной формации, неспецифических структур среднего мозга и лимбической системы, несущих ответственность за формирование мотивации, поведенческих реакций и эмоций, организацию памяти, способность к обучению, и сон. Присоединение органических нарушений в центральной и периферической нервной системе приводит к прогрессированию инсомнических расстройств [89, 127].

Инсомния представляет собой широко распространённую в популяции патологию, сопровождающуюся значительными социальными и медицинскими последствиями. Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота встречаемости инсомнии среди взрослого населения достигает 15% [71, 124]. А при профессиональной ХРИ нарушения сна выявляются более чем в 99% случаев [7].

Одними из ключевых проблем современной сомнологии выступают диссомнические нарушения, возникающие вследствие дезадаптации человека к изменяющимся условиям внешней среды. Интенсивная когнитивная нагрузка, чрезмерный объем экстероцептивной информации, хронический эмоциональный стресс, а также многофакторное воздействие бытовой и профессиональной среды приводят к нарушению эмоционального реагирования, что, в свою очередь,

способствует росту тревожных расстройств и распространенности инсомнии [91, 95].

Проведенные ранее исследования описывают большую встречаемость диссомнических расстройств при воздействии шумового фактора высокой интенсивности на людей, проживающих вблизи аэропортов и производств, а также, у работающих в шуме. Обследованные лица чаще страдали расстройствами психоэмоциональной сферы и гипертонической болезнью [171, 204, 237].

Установлено, что существует прямая зависимость между степенью выраженности нарушений сна и снижением физической работоспособности, когнитивных функций и продолжительностью жизни индивида [122]. Также известно, что инсомния обладает высокой коморбидностью с различными соматическими и неврологическими заболеваниями [76, 94, 105, 129]. В тоже время, данная проблема является одной из наименее изученных среди различных нозологических форм [71].

С возрастом архитектура ночного сна подвергается следующим изменениям: увеличение времени засыпания, рост числа пробуждений и продолжительности первой стадии сна, сокращение длительности третьей и четвертой стадий медленноволнового сна, а также уменьшение фазы быстрого сна. При этом ФБС демонстрирует относительно лучшую сохранность по сравнению с ФМС [96, 143]. В период бодрствования у пожилых людей увеличивается время дневной дремоты, а на ЭЭГ замедляется частота основного ритма [26]. Известно, что у людей старшей возрастной группы бессонница может сопровождаться удлинением времени реакции, снижением памяти и общей слабостью [64].

Благодаря открытию L. Xie и соавт. [241], в настоящее время установлена взаимосвязь клиренса патологического амилоидного белка и развития болезни Альцгеймера. Согласно данным исследования, по сравнению с состоянием

бодрствования, скорость элиминации патологического амилоидного белка в течение ночи возрастает на 60% и более [127, 198, 207].

Согласно ранее полученным данным, нарушение архитектоники сна инициирует запуск ряда патофизиологических процессов, способствующих развитию некоторых патологических состояний как во время сна, так и в период бодрствования организма [91, 127, 171].

У пациентов с токсической энцефалопатией на фоне отдалённых последствий ХРИ регистрируются значительные психопатологические симптомы, которые могут усугублять течение диссомнических расстройств и способствовать социально-психической дезадаптации [156]. Указанные нарушения осложняют процесс реабилитации данной категории больных [58]. Клинические особенности и паттерны течения диссомнических расстройств у пациентов с отдалёнными последствиями ХРИ, а также патофизиологические механизмы формирования нарушений сна в постконтактном периоде профессиональной нейроинтоксикации [58] остаются недостаточно изученными в современной научной литературе.

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость проведения комплексных клинических исследований.

В настоящем исследовании нами проведена оценка выраженности и характера течения диссомнии, взаимосвязи нейрофизиологических и психологических показателей, частично раскрывающей механизмы развития инсомнических расстройств при ХРИ, а также, динамика нейрофизиологических параметров при лечении нарушений сна. Для реализации цели исследования и решения обозначенных задач применялся комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, нейрофизиологические и психологические методы диагностики.

По результатам проведенных ранее исследований, на основании анамнеза расстройства сна при профессиональной ХРИ выявлялись более чем в 99% случаев [7]. Указанная частота жалоб у пациентов с хронической

нейроинтоксикацией значительно превышает данный показатель в общей популяции [127].

Результаты проведенных исследований позволили выявить клинические особенности нарушений сна при ХРИ.

Результаты анкетирования, проведенного в рамках исследования, показали, что пациенты с отдаленными последствиями ХРИ сообщают о следующих нарушениях: трудности с засыпанием (91,7% [95% ДИ 76,4-97,8]), проблемы поддержания сна (91,7% [95% ДИ 76,4-97,8]) и преждевременное пробуждение (58,3% [95% ДИ 40,9-74,0]). В целом, жалобы на пре-, интра- и постсомнические нарушения в разных комбинациях выявлялись у всех обследуемых пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Данные расстройства сна сопровождались низким качеством общего самочувствия после утреннего пробуждения и общей слабостью у 41,7% обследуемых, головной болью и тяжестью в голове у 63,9% больных, нарушением внимания и трудностью запоминания информации у 100% пациентов с ХРИ, снижением трудоспособности в 38,9 % случаев.

Таким образом, жалобы, предъявляемые пациентами в отдаленном периоде ХРИ, согласно международной классификации расстройств сна (МКРС), соответствовали синдрому диссомнии, включающему расстройства инсомнического спектра (смешанного характера) и нарушения последующего бодрствования (включая, дневную сонливость и когнитивную дисфункцию в виде снижения внимания и памяти на текущие события). В целом, выявленные на основании жалоб изменения структуры ночного сна, свидетельствовали о преждевременном старении нейрофизиологических механизмов, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование, и подтверждали тяжесть течения нейродегенеративных процессов при профессиональной ХРИ.

Согласно результатам анкетирования, направленного на оценку субъективных характеристик сна, снижение интегрального показателя было отмечено у 94,4% [95% ДИ 79,9–99,0] лиц с отдаленным периодом ХРИ. Проведенное анкетирование у пациентов с ХРИ выявило: увеличение времени

засыпания, уменьшение продолжительности сна, увеличение частоты ночных пробуждений и снижение качества сна. Полученные данные свидетельствовали о наличии более выраженных диссомнических расстройств, в виде пре- и постсомнических нарушений, а также снижения общей оценки качества сна, у пациентов в отдаленном периоде профессиональной ХРИ, по сравнению с пациентами с нарушениями сна, не имеющими контакта с вредными и опасными факторами производственной среды [127].

По данным проведенных исследований биоэлектрической активности головного мозга и зрительных вызванных потенциалов у пациентов с ХРИ выявлено нарушение нейрофункциональных взаимодействий между таламусом и корково-подкорковыми структурами мозга в результате активирующего влияния ретикулярной формации на стволые структуры и таламус. Дальнейшее развитие дегенеративно-дистрофических изменений со стороны лимбической системы, ретикулярной формации стволово-гипоталамических и экстрапирамидных структур влечет прогрессирование нейроинтоксикации [19, 127].

Наряду с этим, известно, что данные структуры центральной нервной системы, посредством функционирования четырех основных нейрогуморальных механизмов (поддержания бодрствования, ФМС и ФБС, циркадианных и диурнальных ритмов), осуществляют регуляцию цикла «бодрствование-сон» [64, 74, 225].

По данным ПСГ - исследования у пациентов с отдалёнными последствиями ХРИ выявлены значительные количественные и качественные изменения архитектуры ночного сна. К ним относятся: сокращение общей продолжительности сна, увеличение времени засыпания, рост числа активаций и общего времени бодрствования во сне, снижение индекса эффективности сна и повышение интегрального индекса качества сна. Полученные результаты указывают на смешанный характер нарушений сна при ХРИ, включающий пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства. В то же время у пациентов с инсомнией, не контактировавших с промышленными

токсикантами, нарушения ограничивались преимущественно интрасомническими расстройствами. Таким образом, пациенты с ХРИ демонстрировали более выраженные изменения структуры сна по сравнению с лицами, имеющими нарушения сна, но не подвергавшимися воздействию ртути.

Для детального изучения функциональных изменений церебральных структур у пациентов с расстройствами сна нами был выполнен анализ патологических компонентов биоэлектрической активности мозга. Проведенное исследование демонстрирует, что у пациентов, страдающих расстройствами сна, регистрируются более распространенные и выраженные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в сравнении с группой здоровых лиц. Кроме того, у данной категории больных с инсомническим синдромом достоверно чаще отмечалась дисфункция срединных структур мозга, участвующих в регуляции цикла «сон-бодрствование».

Корреляционный анализ взаимосвязи между показателями ЭЭГ и данными ПСГ у пациентов в отдаленном периоде ХРИ выявил связи разной направленности между $\beta 1$ -ритмом и показателями ПСГ-исследования: положительная – с представленностью Delta – сна и отрицательная – с частотой микропробуждений. Таким образом, выявлен синергизм нарушений: комбинация уменьшения продолжительности глубоких стадий сна и снижения активности головного мозга, связанной с концентрацией внимания и познавательными процессами, а также увеличение частоты микропробуждений и снижение активной мыслительной деятельности.

В целом, степень выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ соответствовала характеру и выраженности инсомнических нарушений у обследуемых пациентов, выявленных при помощи сомнологических опросников и ПСГ-исследования.

Наличие более выраженной формы нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ подтвердилось данными медико-психологического тестирования, выявившего снижение показателей СЗКЖ, а также изменения в

мнестической и эмоциональной сферах. Известно, что психоаффективные (астенический, депрессивный, тревожный синдромы) реакции являются наиболее частыми клиническими проявлениями ХРИ [156, 157]. Поэтому выявленный характер расстройств сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ в еще большей степени может снижать качество жизни и ухудшать общее состояние здоровья пациентов [73, 122].

Полученные достоверные корреляционные связи психологических показателей с представленностью Delta – сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ могут представлять собой звено патологического процесса при развитии и прогрессировании инсомнии. ИКС имел связи с реактивной тревожностью – одним из ведущих проявлений патологических изменений со стороны психо-эмоциональной сферы у пациентов в отдаленном периоде ХРИ. Установлено, что при наличии хронической инсомнии могут утрачиваются нормальные взаимосвязи показателей структуры ночного сна и эмоциональной шкалы оценки качества жизни, а на первый план выходят связи показателей ПСГ с физическим и психическим компонентами здоровья. Выявленные корреляционные взаимосвязи также характеризовали характер и степень выраженности инсомнии. Так, у пациентов в отдаленном периоде ХРИ наиболее значимой была продолжительность стадии медленного сна, что свидетельствовало в пользу наличия более глубоких изменений структуры ночного сна.

В результате проведенных ранее исследований установлено, что дефицит сна провоцирует развитие ряда психоэмоциональных изменений и неврологических расстройств в виде снижения мотивации, увеличения уровня тревожности и эмоциональной неустойчивости, нарушения ассоциативной памяти, вегетативных нарушений, тремора конечностей, нистагмоида и др. Данные явления возникают на фоне повышения уровня серотонина и катехоламинов в плазме крови, а также снижения концентрации адренокортикотропного гормона [116, 127, 135, 146, 232]. В восстановительную ночь после депривации сна наблюдается уменьшение времени засыпания и

бодрствования в течение ночи, увеличение представленности фазы медленного сна, а также увеличение общей продолжительности сна. [116, 135, 244]. Данные изменения связывают с необходимостью компенсации психической активности и потребностью в нормализации процессов метаболизма после длительного бодрствования [150].

На основании исследований по депривации сна, а также с учётом факта регистрации сновидений при пробуждениях из фазы медленного сна, выдвинуто предположение о необходимости медленного сна (в особенности Δ - сна) для поддержания базового уровня когнитивного функционирования [92, 146]. Согласно гипотезе Дж. Хобсона, в ФБС активность информационных процессов гиппокампа обеспечивается взаимодействием нейронов гигантоклеточного поля покрышки и голубого пятна [127]. Согласно литературным данным, когнитивная обработка информации и ассоциативная память реализуются посредством реакций, протекающих в гиппокампе и лимбико – ретикулярном комплексе [162, 196].

В целом, результаты проведенных ранее исследований являются противоречивыми и неоднозначными. Однако клиническая значимость нарушений сна для формирования мнестических и когнитивных расстройств как при физиологическом старении, так и в контексте нейродегенеративных заболеваний остается крайне высокой [125, 158, 160, 189, 198, 242]. Так, величайшим открытием стало упомянутое выше исследование L. Хие и соавторов, согласно которому, сон является фундаментальным процессом, не только способствует наилучшему упорядочиванию информации, полученной в течение дня, но и усиливает выведение вредных белков [127], т. е. прямо замедляющий процесс старения [241].

Анализ КВП у пациентов с ХРИ в предшествующих исследованиях показал, что нарушения памяти и интеллектуальных функций преимущественно соответствуют подкорковому типу дисфункции. Достоверное увеличение латентности и снижение амплитудных показателей P300 у пациентов с

токсической энцефалопатией в отдаленном периоде ХРИ подтверждало предположение о нарушении функции генерирующих центров (лобной и теменной коры, таламуса и гиппокампа). Также была установлена корреляционная зависимость между выявленными нарушениями и когнитивными расстройствами у лиц с интоксикацией соединениями ртути [37, 59, 61].

В целом, все описанные нарушения при проведении ЭЭГ и исследовании КВП имеют большую выраженность и распространенность у пациентов в отдаленном периоде ХРИ [73]. Обнаруженные корреляционные зависимости свидетельствуют о том, что дефицит медленноволнового сна и повышение спонтанной двигательной активности в период сна способны вызывать замедление синаптической пластичности в префронтальной коре и усугублять нарушения мнестических функций и внимания. Указанные механизмы проявляются более интенсивно у пациентов с отдалёнными последствиями ХРИ, что, вероятно, обусловлено органическим повреждением срединных церебральных структур и нарушением таламо-кортикальных взаимосвязей.

Широкая распространенность диссомнических расстройств среди пациентов в отдаленном периоде ХРИ, подтвержденная объективными методами исследования ночного сна, в сочетании с характерными изменениями биоэлектрической активности головного мозга в состоянии бодрствования и выявленными изменениями когнитивных вызванных потенциалов, могут свидетельствовать о взаимосвязи диссомнических расстройств и развития когнитивной дисфункции у пациентов в отдаленном периоде ХРИ.

В предыдущих подходах к лечению инсомнии у пациентов с ХРИ не принималась во внимание специфика нарушений сна. Антидепрессивные и снотворные средства применялись без контроля эффективности лечения [7]. Альтернативно, коррекция психических нарушений при ХРИ осуществлялась без учёта сопутствующих диссомнических расстройств [89, 127]. Следовательно, в течение продолжительного периода сохранялась потребность в подборе

лекарственных средств, ориентированных на патогенетические механизмы воздействия ртути на ЦНС.

Примененные нами схемы лечения были представлены 14-дневным курсом, включающим прием лекарственного препарата и соблюдение общих рекомендаций по гигиене сна. В основе первой схемы лечения лежало сочетанное применение мелаксена (аналога природного мелатонина) и тразодона — антидепрессанта с выраженными седативными свойствами. Вторая схема лекарственной терапии включала приём снотворного лекарственного препарата группы производных имидазопиридина (золпидема).

Согласно данным исследований, применение мелаксена способствует снижению уровня тревожности и эмоциональной неустойчивости, улучшению настроения, качества ночного сна и субъективного состояния после утреннего пробуждения, что в конечном итоге приводит к повышению концентрации внимания и усилению социальной активности [30, 167, 178, 217].

За счет комбинированного механизма действия, включающего селективное ингибирование обратного захвата серотонина и антагонизм к альфа1-адренорецепторам, антидепрессант тразодон проявляет полифункциональность и способствует устранению психических и соматических симптомов тревоги [10, 114, 123, 118].

Согласно данным научной литературы, снотворное средство золпидем демонстрирует выраженную терапевтическую эффективность в лечении нарушений сна, ассоциированных со стрессовыми расстройствами в рамках различных соматических заболеваний [47].

Исходя из характера психоэмоциональных, диссомнических нарушений и наличия когнитивной дисфункции у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, а также учитывая механизм действия лекарственных препаратов, в данном исследовании была сделана попытка поиска оптимальной схемы лечения указанных расстройств у данной когорты пациентов.

В проведенном исследовании мелаксен являлся стабилизатором циркадных ритмов, а антагонист рецепторов серотонина – тразодон, оказывал положительное действие на лимбико-ретикулярные связи. Учитывая тот факт, что наилучший результат в ходе лечения диссомнии получен при использовании первого комплекса (мелаксен + тразодон), можно предположить, что положительная динамика нейрофизиологических параметров ЭЭГ и КВП на фоне лечения способствует облегчению протекания электрических процессов работы мозга, связанных с механизмами восприятия информации и ее обработки, а также является подтверждением того, что основной причиной психо-эмоциональных, диссомнических и когнитивных нарушений у пациентов в отдаленном периоде ХРИ является изменение со стороны лимбико-ретикулярного комплекса [127].

После проведенного лечения у пациентов 1 группы с отдаленными последствиями ХРИ по данным ПСГ и психологического тестирования отмечено снижение выраженности пресомнических расстройств (сокращение времени засыпания) и интрасомнических нарушений (уменьшение продолжительности бодрствования в постели, сокращение количества активационных эпизодов во сне, увеличение доли дельта-сна и ФБС). Также зафиксировано уменьшение невротических черт личности, проявляющееся снижением эмоционального напряжения, улучшением социальной адаптации и уменьшением склонности к формированию невротических реакций в различных жизненных ситуациях [73]. В целом, первая терапевтическая схема продемонстрировала наибольшую эффективность в коррекции диссомнических расстройств при ХРИ, что проявлялось увеличением глубины и длительности сна, а также улучшением его качества, что подтверждалось данными анкетного опроса.

По данным проведенного нами исследования можно предположить, что увеличение времени засыпания было одним из ведущих клинических проявлений инсомнии у пациентов в отдаленном периоде ХРИ (т.к. данный признак являлся одним из критериев диагностики диссомнии связанной с ХРИ), наиболее чувствительным к терапевтическому воздействию (с достоверным снижением

относительного числа пациентов с жалобами на долгое засыпание ($p < 0,05$), подтвержденное данными ПСГ ($p < 0,05$), при оценке эффективности лечения).

Результаты применения первой схемы терапии показали не только лучшие положительные изменения физиологической структуры и качества ночного сна, но и улучшение показателей высших корковых функций мозга. Таким образом, выявлена зависимость нейрофизиологических параметров ЭЭГ-исследования и КВП от выраженности качественных и количественных нарушений показателей структуры ночного сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ [127].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДИССОМНИИ СВЯЗАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ РТУТНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

Для верификации диссомнических расстройств, ассоциированных с ХРИ, рекомендуется следующий диагностический алгоритм:

1. Выявление полисомнографического критерия:

- увеличения латентного периода засыпания >30 минут.

2. Определение показателей психологического тестирования:

- уровень реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина >45 баллов,
- показатели депрессии по шкале Зунга >50 баллов,
- выраженность астенического состояния по методике Малковой >70 баллов.

3. Расчет диагностического коэффициента F . При значении $F >$ константы диагностируют диссомнию при ХРИ. При значении $F <$ константы диагностируется диссомния не связанная с ХРИ.

Для практического применения рекомендуется:

- проведение полисомнографии при стаже работы со ртутью >5 лет,
- скрининговое психологическое тестирование 1 раз в год,
- при выявлении описанных изменений проведение консультации профпатолога и сомнолога,
- учитывать данные критерии при решении вопроса о профессиональной пригодности.

Данный способ диагностики может быть рекомендован к включению в приложение к Приказу Минздрава №29н "О проведении обязательных периодических медицинских осмотров" при проведении углубленного обследования пациентов, имеющих профессиональный контакт со ртутью.

Полученные в работе данные демонстрируют эффективность схемы терапии, включающей прием тразодона и мелаксена, в коррекции нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, что позволяет внедрить следующие практические решения:

1. Оптимизация схем лечения

Применение комбинированной схемы лечения: тразодон в дозе 100 мг перед сном, мелаксен 3 мг за 30-40 минут до сна, соблюдение правил гигиены сна. Минимальный курс терапии – 2 недели.

Критерии эффективности терапии в клинической практике: повышение суммарного балла анкеты субъективных характеристик сна, повышение индекса эффективности сна, снижение латентного периода I стадии сна, уменьшение времени бодрствования внутри сна.

2. Профилактика осложнений

Показано, что коррекция инсомнических нарушений способствует снижению риска прогрессирования когнитивных и психо-эмоциональных расстройств у пациентов с ХРИ [73].

Перечисленные рекомендации дают возможность:

- стандартизировать подход к диагностике и лечению нарушений сна при ХРИ,
- проводить дифференциальную диагностику с первичными инсомниями,
- обосновать профессиональный генез заболевания,
- повысить эффективность терапии на 35-40%,
- снизить риск развития резистентных форм инсомнии.

Разработанный алгоритм рекомендован для использования в:

- Центрах лечения профессиональных заболеваний.
- Программах реабилитации пациентов с последствиями химических интоксикаций.
- Программах последипломного образования врачей – профпатологов и неврологов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в отдаленном периоде ХРИ изменения структуры ночного сна носят смешанный характер, включающий пресомнические (увеличение времени засыпания до 36,5 мин.), интрасомнические (увеличение времени бодрствования внутри сна до 19,4%, уменьшение представленности дельта-сна - 18,8%) и постсомнические (раннее пробуждение) нарушения. Пациенты в отдаленном периоде ХРИ страдают более тяжелой формой инсомнии по сравнению с пациентами с нарушениями сна, не контактирующими с токсическими производственными факторами. Выявленные особенности диссомнических расстройств могут использоваться при оценке тяжести ХРИ.
2. Анализ взаимосвязей клинико-нейрофизиологических и психологических показателей свидетельствует о сочетании высокого уровня реактивной тревожности (58,5 баллов) со снижением представленности глубоких стадий медленного сна, что является причиной снижения качества сна (по данным анкеты субъективных характеристик сна среднее значение суммарной оценки снижено до 16,0 баллов, по данным полисомнографии - снижение индекса эффективности сна до 70,9%) и дневной сонливости в отдаленном периоде ХРИ.
3. Нарушение восстановительной функции сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, выявленное на основании снижения индекса эффективности сна и повышения интегративного индекса качества сна, способствует снижению функциональной активности нейронов головного мозга, связанной с концентрацией внимания и активной мыслительной деятельностью, что подтверждается более высоким риском раннего развития когнитивной дисфункции.
4. Диагностическими критериями вторичной инсомнии при ХРИ являются увеличение времени засыпания, выявленное при полисомнографическом исследовании, и, высокие уровни тревожности, депрессии и астенического состояния по данным психологического тестирования.

5. Установлена эффективность курса терапии нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде ХРИ, включающего прием мелаксена и тразодона, выражающаяся в улучшении качественных и количественных показателей структуры ночного сна, эмоционально-личностной сферы, концентрации внимания, распознавания стимулов и увеличением темпа психомоторной реакции. Установлено патогенетическое воздействие тразодона на сопутствующие аффективные расстройства (высокий уровень депрессии и тревожности), что подтверждается динамикой полисомнографических показателей (увеличение эффективности сна на 36,6%, $p < 0.05$).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БОС – биологическая обратная связь
ВК – время проведенное в кровати
ВПС – время периода сна
ВРАС – восходящая ретикулярная активирующая система
ВСА – внутренняя сонная артерия
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ИА – индекс атерогенности
ИКС – индекс качества сна
ИМТ – индекс массы тела
КВП Р300 – когнитивные вызванные потенциалы мозга Р300
КИМ – комплекс интима-медиа
НСА – наружная сонная артерия
ОВС – общее время сна
ОСА – общая сонная артерия
ПДУ – предельно допустимый уровень
ПСГ – полисомнография
РНК –рибонуклеиновая кислота
СЗКЖ – связанное со здоровьем качество жизни
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ТГ – триглицериды
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
ФБС – фаза быстрого сна
ФМС – фаза медленного сна
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРИ – хроническая ртутная интоксикация

ХС – холестерин

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЦНС – центральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

Alpha – α – альфа – ритм

Beta1 – β_1 – низкочастотный бета – ритм

Beta2 – β_2 – высокочастотный бета – ритм

C3 – левые центральные отведения

C4 – правые центральные отведения

COMT – катехол-О-метилтрансфераза

Delta – Δ – дельта – ритм

Delta – дельта-сон (S3+ S4)

MT – время движения внутри сна

NREM – фаза медленного сна

REM – фаза быстрого сна

S1 – первая стадия медленного сна

S2 – вторая стадия медленного сна

S3 – третья стадия медленного сна

S4 – четвертая стадия медленного сна

Theta – Θ – тета – ритм

Wake – время бодрствования внутри сна

СПИСОК ТЕРМИНОВ

- Индекс эффективности сна: количественный показатель, отражающий эффективность и восстановительные характеристики сна. Он используется для оценки того, насколько сон был глубоким, непрерывным и физиологически полноценным. Формула может варьироваться в зависимости от методики, но чаще всего определяется как:

$$\text{ИЭС} = (\text{Общее время сна (ОВС)} / \text{Время в постели}) \times 100\%.$$

- Медленный сон (Non-REM сон, или NREM): фаза сна, характеризующаяся синхронизированной активностью мозга и выполняющая ключевую роль в физическом восстановлении организма.

- Общее время сна (ОВС, англ. Total Sleep Time, TST): время суммарной продолжительности сна человека в течение одной ночи, включая все его стадии (NREM и REM-сон).

- Отдалённый период хронической ртутной интоксикации (ХРИ): стадия заболевания, которая развивается через месяцы или годы после прекращения или значительного снижения контакта с ртутью и характеризуется стойкими неврологическими и психическими нарушениями.

- Wake (бодрствование): период, когда человек находится в состоянии ясного сознания и не спит. Этот термин используется при анализе структуры сна, особенно в ПСГ и актиграфии, для обозначения эпизодов пробуждения во время ночного сна или избыточной фрагментации сна.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакумов, С.В. Сновидения в психологической и психотерапевтической практике / С.В. Авакумов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 33. – С. 96-101. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-33-96-101.
2. Аведисова, А.С. Психотерапевтические методы коррекции инсомнии: Методические рекомендации / А.С. Аведисова, М.П. Марачев, К.В. Захарова, И.А. Аркуша. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2020. – 20 с. ISBN 978-5-86002-302-4.
3. Аведисова, А.С. Психофармакологические подходы к терапии пациентов с пограничными психологическими расстройствами / А.С. Аведисова, М.П. Марачев, Р.Г. Акжигитов // Болезни нервной системы: механизмы развития, диагностика и лечение. – Москва: ООО "Буки-Веди", 2017. – С. 775-785.
4. Аведисова, А.С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков / А.С. Аведисова. – 4-е изд., доп. – М.: Изд. "Медицинское информационное агентство", 2017. – 136 с. ISBN 978-5-89481-998-3.
5. Аведисова, А.С. Фармакотерапия расстройств сна: методическое пособие / А.С. Аведисова, М.П. Марачев, К.В. Захарова, И.А. Аркуша. – М.: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. – 26 с. ISBN 978-5-86002-244-7.
6. Азарова, С.В. Ртуть в отходах горно-обогатительных предприятий Республики Хакасия / С.В. Азарова, Е.Е. Ляпина, Н.А. Осипова [и др.] // Сборник докладов третьего международного симпозиума «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты». – Иркутск, 2022. – №3. – С. 1266-1268.
7. Андреева, О.К. Неврологические аспекты отдаленного (постконтактного) периода профессиональной хронической ртутной интоксикации: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.13 / О.К. Андреева. – Иркутск, 2007. – 166 с.

8. Апполонова, С.А. Токсикологическая химия: учебник / С.А. Апполонова, Е.Ю. Афанасьева, С.А. Еремин [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 832 с. – ISBN 978-5-9704-8235-3. DOI 10.33029/9704-8235-3-ТОКН-2024-1-832.
9. Арушанян, Э.Б. Сравнительная оценка антистрессорного действия феназепама, мелатонина и их комбинации / Э.Б. Арушанян, О.В. Каминская, Э.В. Бейер // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 107-110. DOI 10.17816/RCF191107-110.
10. Асадуллин, А.Р. Тразодон в терапии химических зависимостей / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, И.С. Ефремов [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2025. – Т. 59, № 1. – С. 81-89. DOI 10.31363/2313-7053-2025-1-1094.
11. Барбараш, О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О.Л. Барбараш, Н.Б. Перепеч // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 201-250. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
12. Белозерова, Н.В. Определение фенотипа синдрома обструктивного апноэ во сне как основа выбора тактики лечения лиц трудоспособного возраста / Н.В. Белозерова, С.Г. Горохова, М.С. Буниатян // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 33. – С. 42-47. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-33-42-47.
13. Богачев, А.М. О некоторых аспектах практической работы со сновидениями / А.М. Богачев // Психология и психотехника. – 2020. – № 1. – С. 54-67. DOI 10.7256/2454-0722.2020.1.32332.
14. Богачев, А.М. Синтетическая концепция работы со сновидениями: апробация в области психологической психотерапии и развития личности / А.М. Богачев // Психология и психотехника. – 2024. – № 1. – С. 1-23. DOI 10.7256/2454-0722.2024.1.43920.

15. Бодиенкова, Г.М. Изменения медиаторов воспаления в зависимости от уровня депрессии у работников, подвергшихся хроническому воздействию паров ртути / Г.М. Бодиенкова, Е.В. Боклаженко, О.И. Шевченко // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 4. – С. 379-384. DOI 10.31857/S1027813320040020.
16. Бочкарев, М.В. Симпатоадреналовая активность и сон – поиск маркера гиперактивации при инсомнии / М.В. Бочкарев, М.А. Кулакова, В.В. Кемстач [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 546-552. DOI 10.18705/1607-419X-2021-27-5-546-552.
17. Бузунов, Р.В. Как победить бессонницу. Здоровый сон без снотворных за 6 недель / Р.В. Бузунов, С.А. Черкасова. – М., 2019. – С. 137-59.
18. Булатецкий, С.В. Физиотерапия инсомний / С.В. Булатецкий, О.Л. Кирюхин. – Москва : ООО "Издательство "РИТМ", 2024. – 220 с. ISBN 978-5-00208-144-8.
19. Бухтияров, И.В. Профессиональная патология: национальное руководство / И.В. Бухтияров, Л.П. Кузьмина, Л.А. Шпагина [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2024. – 904 с. ISBN 978-5-9704-8177-6. DOI 10.33029/9704-8177-6-PP2-2024-1-904.
20. Валеева, Э.Т. Условия труда профессиональная и профессионально обусловленная патология у работников производств полимерных изделий / Э.Т. Валеева, Р.Р. Галимова, А.А. Дистанова // Санитарный врач. – 2019. – № 3. – С. 28-33.
21. Вейн, А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 310с.
22. Галиевская О.В. Возможности анкетирования и полисомнографии при исследовании ночного сна у пациентов с миастенией гравис / О.В. Галиевская, Ю.Н. Рушкевич, Н.М. Чечик [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 191-200. DOI 10.34883/PI.2024.14.2.048.

23. Ганзей, К.С. Содержание ртути в почвенно-растительном покрове островов Русский и Шкота (залив Петра Великого, Приморский край) / К.С. Ганзей [и др.] // Геохимия. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 473-480.
24. Гафаров, В.В. Депрессия, тревога и нарушения сна у населения 45-69 лет в России (Сибирь): эпидемиологическое исследование / В.В. Гафаров, И.В. Гагулин, Е.А. Громова, Д.О. Панов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – № 4. – С.31-37.
25. Гнездицкий, В.В. История классификации ЭЭГ и автоматизированных компьютерных заключений / В.В. Гнездицкий, С.О. Айвазян, Е.И. Кузнецова // Новые технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции NT + M&Ec`2019. Весенняя сессия, Гурзуф, 01–11 июня 2019 года. – Гурзуф: Общество с ограниченной ответственностью "Институт новых информационных технологий", 2019. – С. 159-161.
26. Гнездицкий, В.В. Память, когнитивность и эндогенные вызванные потенциалы мозга: оценка нарушения когнитивных функций и объема оперативной памяти без психологического тестирования / В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина, А.В. Чацкая, О.И. Ключкова // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 1. – С. 3-23.
27. Гнусова, Е.С. Влияние сна на физическое и моральное состояние человека / Е.С. Гнусова, Ю.В. Калабин // Научные и образовательные основы в физической культуре и спорте. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 47-50. DOI 10.57006/2782-3245-2023-11-3-47-50.
28. Головкова, Н.П. Проведение биологического мониторинга у работников, подвергающихся воздействию ртути и ее соединений / Н.П. Головкова, Н.И. Котова, Л.М. Лескина / В сборнике: Профессия и здоровье. Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова»; НКО Ассоциация врачей и специалистов медицины труда (АМТ). – 2021. – С. 141-145.

29. Горбачев, А.Л. Некоторые эколого-медицинские проблемы Севера / А.Л. Горбачев // Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН. – 2020. – № 4. – С. 105-113. DOI 10.34078/1814-0998-2020-4-105-113.
30. Горбачев, Н.А. Возможности применения препаратов мелатонина при расстройствах сна / Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 120-124. DOI 10.21518/ms2023-047.
31. Гржибовский, А.М. Интерпретация величины p и альтернативы её использованию в биомедицинских исследованиях / А.М. Гржибовский, А.Н. Гвоздецкий // Экология человека. – 2022. – № 3. – С. 67-76. DOI 10.17816/humeco97249.
32. Гржибовский, А.М. Необходимый объем выборки для сравнения средних арифметических в двух независимых группах / А.М. Гржибовский, М.А. Горбатова, А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Морская медицина. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. 106-113. DOI 10.22328/2413-5747-2020-6-2-106-113.
33. Гржибовский, А.М. Необходимый объем выборки для сравнения средних величин в двух парных группах / А.М. Гржибовский, М.А. Горбатова, А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Морская медицина. – 2020. – Т. 6, № 4. – С. 82-88. DOI 10.22328/2413-5747-2020-6-4-82-88.
34. Гржибовский, А.М. Объем выборки для корреляционного анализа / А.М. Гржибовский, М.А. Горбатова, А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Морская медицина. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 101-106. DOI 10.22328/2413-5747-2020-6-1-101-106.
35. Губин, Д.Г. Световая гигиена, биологические ритмы и нарушения сна / Д.Г. Губин, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 33. – С. 6-12. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-33-6-12.
36. Гурьянов, Д.М. Особенности интоксикации металлами у взрослых и детей в современных условиях / Д.М. Гурьянов, Е.С. Деомидов // Современные технологии лечения и реабилитации: материалы X Юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 13 марта 2023 года / Чувашский

государственный университет имени И.Н. Ульянова. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2023. – С. 48-63.

37. Денисова, И.А. Особенности психопатологических изменений у лиц с энцефалопатией различного генеза (ртутного, алкогольного и сосудистого): диссертация ... кандидата медицинских наук. 14.02.04 / Денисова И.А. –Иркутск, 2013. – 145 с.

38. Джос, Ю.С. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) / Ю.С. Джос, Л.П. Калинина // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – № 3. – С. 223-235.

39. Дзизинский, А.А. Этиологические и клинико-патогенетические взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии / А.А. Дзизинский // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 5-8.

40. Дуданов, И.П. Риск рестеноза и инсульта после стентирования или эндартерэктомии при симптомном стенозе сонных артерий / И.П. Дуданов, В. Ахметов, С.В. Ордынец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 400.

41. Егоров, В.Н. Современные аспекты социально-трудовой реабилитации больных с сочетанными формами профессиональной патологии / В.Н. Егоров, Т.Д. Качан, А.Ф. Степаненко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 7. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26728>.

42. Ежов, М.В. Дислипидемия 2022: как снизить риск и достичь цели? / М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, Н.М. Ахмеджанов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 3(48). – С. 59-68. DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0007.

43. Ермолаев, Ю.Ф. Нарушения сознания при неотложных состояниях. Внутричерепная гипертензия и дислокационные синдромы: учебное пособие. / Ю.Ф. Ермолаев. – Иркутск: ИГМАПО, 2014г. – 120с.

44. Ефимова, Н.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622120 Российская Федерация. Индивидуальная ингаляционная экспозиция и

коэффициенты опасности для здоровья взрослого населения г. Усолье-Сибирское при воздействии металлической ртути (1972-2023 годы): заявл. 28.04.2025: опубл. 22.05.2025 / Н.В. Ефимова, И.В. Мыльникова, А.А. Лысенко, А.А. Лисовцов; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований».

45. Ещина, И.М. Функциональное состояние нервной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем у работников при различных уровнях экспозиционной нагрузки винилхлоридом: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.02.04 /Ещина Ирина Михайловна. – Ангарск, 2020. – 160 с.

46. Жих, П.П. Роль сна в восстановлении спортсменов после тренировки / П.П. Жих, А.А. Обелевский // Современное состояние и тенденции развития физической культуры и спорта: сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции, Белгород, 22 ноября 2024 года. – Белгород: Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 2024. – С. 791-795.

47. Журавлева, М.В. Применение золпидема в лечении острой и хронической инсомнии / М.В. Журавлева, Е.В. Лучинина, Н.А. Горбачев, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2025. – Т. 125, № 5-2. – С. 52-56. DOI 10.17116/jnevro202512505252.

48. Журба, О.М. Гигиеническая оценка загрязнения тяжёлыми металлами и органическими соединениями снежного покрова многопрофильного индустриального города / О.М. Журба, А.В. Меринов, С.Ф. Шаяхметов, А.Н. Алексеенко // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 9. – С. 940-946. DOI 10.47470/0016-9900-2024-103-9-940-946.

49. Завалко, И.М. Возможности повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии / И.М. Завалко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4-2. – С. 36-40. DOI 10.17116/jnevro202112140236.

50. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Л.Р. Зенков. – М.: МЕД пресс-информ, 2002. – С. 24-36.
51. Игнатова, Е.С. Психодиагностика: учеб. пособие / Е.С. Игнатова; Перм. гос. нац. исслед. ун-т. – Электрон. дан. – Пермь, 2018. – 1 Мб; 94 с. Режим доступа: <http://www.psu.ru/files/docs/science/books/uchebnieposobiya/ignatova-psykhodiagnostika.pdf>.
52. Игнатова, Ю.П. Когнитивные вызванные потенциалы: Р300 в нейрофизиологии и клинической практике / Ю.П. Игнатова, И.И. Макарова, К.А. Страхов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2022. – № 4. – С. 80-91. – DOI 10.29039/2224-6444-2022-12-4-74-85.
53. Измеров, Н.Ф. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров [и др.] // НИИ медицины труда РАН Медицина труда и промышленная экология. – Москва: ФГБУ НИИ медицины труда РАН им. акад. Н.Ф. Измерова, 2015. – Сентябрь (№ 9). – С. 4-10.
54. Ильченко, И.Н. Стандартные подходы к таргетной профилактике пренатальных рисков, обусловленных воздействием тяжелых металлов (на примере Московской и Челябинской областей) / И.Н. Ильченко, М.Г. Москвичева, М.В. Игнатьева, С.М. Ляпунов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2017. – № 11-12. – С. 23-31. DOI 10.26347/1607-2502201711-12023-031.
55. Катаманова, Е.В. Взаимосвязь нейрофизиологических, психологических и биохимических показателей у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, страдающих инсомнией / Е.В. Катаманова, Е.Н. Корчуганова, Н.В. Сливницына, И.В. Кудяева, О.Л. Лахман // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60. – № 12. – С. 904-910.
56. Катаманова, Е.В. Диагностические критерии нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации / Е.В. Катаманова, Н.В. Сливницына, Е.Н. Корчуганова, О.И. Шевченко // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98. – № 10. – С. 1155-1160.

57. Катаманова, Е.В. Нарушения сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией, выявленные при проведении полисомнографического исследования/ Е.В. Катаманова, Е.Н. Корчуганова, О.Л. Лахман // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12-9. – С. 1641-1643.
58. Катаманова, Е.В. Нарушения функциональной активности мозга при профессиональном воздействии нейротоксикантов: диссертация ... доктор медицинских наук: 14.02.04 / Катаманова Елена Владимировна. – Иркутск, 2012. – 295с.
59. Катаманова, Е.В. Нейрофизиологические и психологические показатели ликвидаторов химических загрязнений окружающей среды / Е.В. Катаманова, Д.В. Русанова, П.В. Казакова // Гигиена и санитария. – 2023. – Т. 102, № 12. – С. 1303-1308. DOI 10.47470/0016-9900-2023-102-12-1303-1308.
60. Катаманова, Е.В. Сравнительный анализ изменения нейрофизиологических и нейрохимических показателей у стажированных работников, экспонированных ртутью и винилхлоридом / Е.В. Катаманова, И.В. Кудяева, О.Л. Лахман, В.С. Рукавишников, Е.Н. Корчуганова, И.М. Ещина. // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 33-41.
61. Катаманова, Е.В. Электроэнцефалография в диагностике профессиональных заболеваний от воздействия физических и токсических производственных факторов: (с приложением задач и ответов) / Е.В. Катаманова, О.Л. Лахман. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2018. – 72 с.
62. Каченкова, Е.С. Нарушение сна и возможность его коррекции у мужчин 50-60 лет средствами физической культуры / Е.С. Каченкова // Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки. – 2024. – Т. 2, № 54. – С. 80-86. DOI 10.25688/2076-9091.2024.54.2.07.

63. Кемстач, В.В. Клинико-психологические аспекты инсомнии / В.В. Кемстач, Л.С. Коростовцева, А.Н. Алехин // Вестник терапевта. – 2020. – Т. 1, № 44. – С. 10-17.
64. Ковальзон, В.М. Регуляция цикла бодрствование-сон / В.М. Ковальзон, В.В. Долгих // Неврологический журнал. – 2016. – №6. – С. 316-322. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-tsikla-bodrstvovanie-son>
65. Колесов, В.Г. Психопатологические проявления отдаленного периода профессиональных нейроинтоксикаций / В.Г. Колесов, В.А. Мещерягин, О.Л. Лахман, О.И. Шевченко // Журн. неврологии и психиатрии. – 2005. – № 1. – С. 25-29.
66. Конради, А.О. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска – роль комбинаций препаратов / А.О. Конради, А.С. Алиева // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 376-383. DOI 10.18705/1607-419X-2021-27-3-376-383.
67. Константинов, В.О. Холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности, – новый критерий сердечно-сосудистого риска / В.О. Константинов // Поликлиника. – 2023. – № 2. – С. 22-26.
68. Корабельникова, Е.А. Инсомния у неврологических больных с ограниченными возможностями / Е.А. Корабельникова, А.Н. Акавов, М.Л. Баранов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 2. – С. 12-20. DOI 10.17116/jnevro202312302112.
69. Корабельникова, Е.А. Паническое расстройство и нарушения сна / Е.А. Корабельникова, Е.В. Яковлева // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 12. – С. 62-69. DOI 10.21518/ms2024-276.
70. Корабельникова, Е.А. Сон и сновидения при тревожных расстройствах в условиях пандемии COVID-19 / Е.А. Корабельникова // Актуальные проблемы сомнологии: сборник тезисов XII Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 11–12 ноября 2020 года. – Москва: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 2020. – С. 37-38. DOI 10.59043/9785604584835_37_1.

71. Корчуганова, Е.Н. Диагностика и лечение нарушений сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией / Е.Н. Корчуганова // Здоровье и качество жизни: материалы III Всероссийской конференции с международным участием, Иркутск, 10 – 15 сентября 2018 года. – Иркутск: ИНЦХТ, 2018. – С. 136-141.

72. Корчуганова, Е.Н. Диагностика инсомнических нарушений при хронической ртутной интоксикации / Е.Н. Корчуганова, Е.В. Катаманова, И.В. Кудаева, Н.В. Сливницына // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 11. – С. 1419-1423.

73. Корчуганова, Е.Н. Оценка комплексного подхода к лечению нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией / Е.Н. Корчуганова, Е.В. Катаманова, Н.В. Сливницына, П.В. Казакова // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 291-296.

74. Корчуганова, Е.Н. Фармакотерапия инсомнии у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией / Е.Н. Корчуганова, Е.В. Катаманова, Н.В. Сливницына // Гигиена и санитария. 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1132-1138.

75. Кострыкина, Е.Е. Влияние сна на физическое состояние человека и последствия его недостатка / Е.Е. Кострыкина // София: электронный научно-просветительский журнал. – 2025. – № 1. – С. 3-7.

76. Котова, О.В. Хроническая боль и нарушения сна / О.В. Котова, А.А. Беляев, С.А. Мелик-Аракелян // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 188-194. DOI 10.18565/pharmateca.2025.1.188-194.

77. Котолупова, О.В. Особенности показателей суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с комбинацией артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна: исследование случай-контроль. / О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 45-57.

78. Крючкова, О.Н. Синдром обструктивного апноэ сна: больше, чем "просто храп" / О.Н. Крючкова, О.В. Котолупова, Р.М. Кадыров [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 3. – С. 45-49.
79. Кудалева, И.В. Вопросы патогенетических взаимоотношений нейрoхимических показателей при хроническом воздействии ртути / И.В. Кудалева, О.В. Наумова, О.А. Дьякович, Л.Б. Маснавиева // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 10. – С. 1127-1131.
80. Кудалева, И.В. Особенности и закономерности изменений нейрoхимических показателей на разных этапах хронической интоксикации ртутью / И.В. Кудалева, В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 12. – С. 1462-1466.
81. Кудалева, И.В. Оценка процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у работающих промышленных производств: учебное пособие для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования подготовки кадров высшей квалификации в аспирантуре по специальности 3.2.4 «Медицина труда» / И.В. Кудалева, Л.Б. Маснавиева, О.В. Наумова, Е.В. Катаманова. – Иркутск: ФГБНУ ИНЦХТ, 2022. – 100 с. ISBN 978-5-98277-377-7.
82. Кудалева, И.В. Системный анализ взаимосвязей между биохимическими показателями у лиц, экспонированных ртутью / И.В. Кудалева, Л.Б. Маснавиева, О.В. Наумова, О.А. Дьякович // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 990-994. DOI 10.18821/0016-9900-2018-97-10-990-994.
83. Кузнецова, К.П. Последствия недостатка сна с точки зрения патофизиологии / К.П. Кузнецова, Л.К. Шаназарова, Д.А. Сеницына // Новости науки 2024: гуманитарные и точные науки: сборник материалов XLIII-ой международной очно-заочной научно-практической конференции, Москва, 18 декабря 2023 года. – Москва: Научно-издательский центр "Империя", 2023. – С. 121-123.
84. Кулишова, Т.В. Современные немедикаментозные методы лечения больных с хронической инсомнией (обзор литературы) / Т.В. Кулишова, А.Г. Горяев, И.Е.

Бабушкин, Н.А. Табашникова // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С. 140. DOI 10.17513/spno.32744.

85. Қунанбай, К. Когнитивно-поведенческая психотерапия расстройства сна в пожилом и старческом возрасте / Қ. Құнанбай, А.Қ. Қайырбеков, Е.Ш. Құдабаев [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 184-190.

86. Курушина, О.В. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике / О.В. Курушина, А.Е. Барулин, Д.Я. Багирова // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 20-26.

87. Лахман, О.Л. Нейрофизиологические исследования в клинике профессиональных заболеваний / О.Л. Лахман, Д.В. Русанова, Е.В. Катаманова [и др.]. – Иркутск: Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, 2019. – 268 с. – (Проблемы медицины труда и экологии человека на современном этапе). ISBN 978-5-89786-233-7.

88. Лахман, О.Л. Опыт изучения состояния здоровья ликвидаторов по устранению загрязнения окружающей среды, связанного с производством химической продукции / О.Л. Лахман, О.О. Салагай, Е.В. Катаманова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2021. – Т. 61, № 12. – С. 781-786. DOI: 10.31089/1026-9428-2021-61-12-781-786

89. Лахман, О.Л. Персонифицированные подходы к диагностике профессиональных заболеваний / О.Л. Лахман, И.В. Кудеева, Г.М. Бодиенкова [и др.] // Большие вызовы и развитие фундаментальной науки в России: тезисы докладов, Москва, 29 ноября – 01 декабря 2019 года. – Москва: Российская академия наук, 2019. – С. 39.

90. Лахман, О.Л. Фундаментальные и прикладные научные исследования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований / О.Л. Лахман, В.С. Рукавишников, И.В. Кудеева [и др.] // Фундаментальные исследования в Восточной Сибири: к 75-летию академической науки в Восточной

Сибири: Монография. – Новосибирск: Сибирское отделение РАН, 2023. – С. 495-535. – EDN LZMAFW.

91. Левин, Я.И. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции / Я.И. Левин, М.Г. Полуэктов. – М.: Медфорум, 2013. – 382-401с.

92. Левкович, К.М. Этапы восстановления сознания при форсированном пробуждении из третьей стадии ортодоксального сна и из парадоксального сна / К.М. Левкович, С.С. Сажин, Ю.В. Украинцева // Сборник трудов XXV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии: материалы школы-конференции, Москва, 27–28 октября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Квант Медиа", 2021. – С. 206-211. DOI 10.24412/cl-36601-2021-1-206-211.

93. Липенецкая, Т.Д. Функциональные корреляты негативных последствий аллостатического груза при долгосрочной адаптации к факторам труда / Т.Д. Липенецкая // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – № 9. – С. 682-682. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-9-682-683

94. Лышова, О.В. Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных с коморбидной патологией и синдромом обструктивного апноэ сна по данным полифункционального мониторингирования / О.В. Лышова // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, № 2-2. – С. 57-58.

95. Ляшенко, Е.А. Расстройства сна в клинической практике / Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2017. – № 1. – С. 22-28.

96. Ляшенко, Е.А. Субъективные и объективные варианты дневной сонливости при болезни Паркинсона / О.В. Яковлева, М.Г. Полуэктов, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 9-2. – С. 44-50. DOI 10.17116/jnevro201911909244.

97. Мадаева, И.М. Особенности сна и его расстройств в различные периоды жизни женщины / И.М. Мадаева, Л.И. Колесникова, Н.В. Протопопова [и др.] //

Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. – Москва: Медфорум, 2016. – С. 264-296.

98. Мардиев, А.А. Клинико-нейрофизиологическая оценка нарушений сна и их влияние на медико-социальные особенности качества жизни водителей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.24 / Мардиев А.А. – ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 2021. – 144с.

99. Медведев, В.Э. Инсомния в психиатрии и общей медицине: структура расстройства и современные методы терапии / В.Э. Медведев, О.В. Котова, Е.С. Акарачкова, А.А. Беляев // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2024. – № 1. – С. 34-40.

100. Мелехин, А.И. Индивидуальные траектории субъективного возраста гериатрических пациентов и их взаимосвязи с качеством сна / А.И. Мелехин // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 331-352.

101. Мелехин, А.И. Мультимодальная когнитивно-поведенческая психотерапия хронической бессонницы в пожилом возрасте / А.И. Мелехин // Клиническая геронтология. – 2020. – Т. 26, № 3-4. – С. 54-59. DOI 10.26347/1607-2499202003-04054-059.

102. Менделевич, В.Д. Медицинская психология: учебник / В.Д. Менделевич. – Ростов н/Д: Издательство: «Феникс», 2018 – 460 с.

103. Мерзляков, И.С. Полноценный сон – здоровье человека / И.С. Мерзляков // Актуальные проблемы социально-экономического развития современного общества: материалы V международной научно- практической конференции, Киров, 29 мая 2024 года. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2024. – С. 356-360.

104. Мещакова, Н.М. Оценка экспозиционных нагрузок химическими веществами у работников основных профессий алюминиевого производства Восточной Сибири / Н.М. Мещакова, А.В. Меринов, С.Ф. Шаяхметов, Л.Г.

Лисецкая // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 7. – С. 406-411. DOI 10.31089/1026-9428-2019-59-7-406-411.

105. Мисникова, И.В. Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна / И.В. Мисникова // Focus Эндокринология. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 27-33. DOI 10.15829/2713-0177-2023-4-24.

106. Мыльникова, И.В. Сравнительный анализ первичной заболеваемости населения на территории накопленного вреда в постэксплуатационный период химического предприятия / И.В. Мыльникова, О.В. Ушакова, Н.В. Ефимова, Е.В. Катаманова // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 9. – С. 932-939. DOI 10.47470/0016-9900-2024-103-9-932-939.

107. Мягков, И.Ф. Медицинская психология: пропедевтический курс: учебник для вузов / И.Ф. Мягков, С.Н. Боков, С.И. Чаева. – Москва: Логос, 2003. – 318 с.: ил. – (Учебник XXI века). – Библиогр: в конце глав, с.315-316. ISBN5-94010-010-4.

108. Намазов, М.Н. Немедикаментозное лечение инсомнии: современные подходы и перспективы / М.Н. Намазов, Н.А. Привалов // Биология и интегративная медицина. – 2025. – Т. 2, № 74. – С. 219-229. DOI 10.24412/cl-34438-2025-219-229.

109. Наумова, О.В. Дисфункция эндотелия как патогенетический фактор токсической энцефалопатии при хроническом воздействии ртути / О.В. Наумова, И.В. Кудасева, Л.Б. Маснавиева, Е.В. Катаманова // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 20-24.

110. Наумова, О.В. Маркёры сосудистого тонуса и воспаления у лиц, экспонированных ртутью / О.В. Наумова, И.В. Кудасева, Л.Б. Маснавиева, О.А. Дьякович // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 10. – С. 1079-1084. DOI 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1079-1084.

111. Наумова, О.В. Молекулярно-биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при хроническом воздействии ртути: диссертация ... кандидата биологических наук: 3.2.4. / О.В Наумова. – Ангарск, 2021. – 150 с.

112. Наумова, О.В. Молекулярно-генетические вопросы формирования эндотелиальной дисфункции у лиц, экспонированных ртутью / О.В. Наумова, И.В. Кудяева, Л.Б. Маснавиева [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 1. – С. 10-13.
113. Немов, Р.С. Психология: учебник для вузов / Р.С. Немов. — 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: Издательство Юрайт, 2025. – 501 с. (Высшее образование). ISBN 978-5-9692-1059-2.
114. Никитина, А.Ю. Применение тразодона при нейропсихиатрических расстройствах у пожилых / А.Ю. Никитина, О.С. Левин // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 43-48. DOI 10.21265/PSYPH.2022.60.29.006.
115. Оковитый, С.В. Фармакологические принципы терапии инсомнии / С.В. Оковитый, И.А. Титович // Медицинский совет. – 2018. – № 6. – С. 26-30.
116. Панова, А.О. Корреляция между уровнями депривации сна и тревожности / А.О. Панова, С.Д. Емельянова // Научный аспект. – 2023. – Т. 13, № 5. – С. 1652-1659.
117. Перламутров, Ю.Н. Влияние нарушений качественных характеристик сна на течение заболеваний дерматологических пациентов / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, Е.Н. Яковлева // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 20-34.
118. Петрова, Н.Н. Тразодон: грани клинической эффективности / Н.Н. Петрова, Ф.Ш. Шагиахметов, Р.Р. Борукаев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 40-46.
119. Пизова, Н.В. Бессонница: определение, распространенность, риски для здоровья и подходы к терапии / Н.В. Пизова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 85-91. DOI 10.21518/ms2023-034.
120. Пичугин, Е.А. Здоровье граждан и продолжительность их жизни как критерий при оценке негативного воздействия объектов накопленного вреда окружающей среды на состояние окружающей среды и человека / Е.А. Пичугин,

Б.Е. Шенфельд // Экология урбанизированных территорий. – 2021. – № 3. – С. 62-70.

121. Полуэктов, М.Г. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии. Проект клинических рекомендаций. Общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов» / М.Г. Полуэктов, Е.С. Акарачкова, Е.В. Довгань [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 5-2. – С. 39-52. DOI 10.17116/jnevro202412405239.

122. Полуэктов, М.Г. Клиническая сомнология: учебное пособие / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, Б.А. Волель [и др.]. – Москва: Медконгресс, 2020. – 240 с.

123. Полуэктов, М.Г. Применение психотропных препаратов при хронической инсомнии в клинической практике / М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 4-2. – С. 61-66. DOI 10.17116/jnevro202112104261.

124. Полуэктов, М.Г. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / М.Г. Полуэктов, Е.А. Аристакесян, Р.В. Бузунов [и др.]. – 2-е издание, дополненное и переработанное. – Москва: Медконгресс, 2020. – 664 с.

125. Полуэктов, М. Г. Сон и когнитивные функции / М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 20. – С. 20-27.

126. Полуэктов, М.Г. Сон и социальный интеллект: теоретические и практические аспекты / М.Г. Полуэктов, А.М. Нарбут // Поведенческая неврология. – 2023. – № 1. – С. 20-26. DOI 10.46393/27129675_2023_1_20.

127. Протасова, Е.Н. Функциональная активность мозга пациентов с хронической профессиональной ртутной интоксикацией на фоне лечения инсомнических нарушений / Е.Н. Протасова // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 9. – С. 973-979.

128. Психология: учебник для вузов / Отв. ред. А.А. Крылов. – изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Проспект, 2005. – 743 с.

129. Путилина, М.В. Нарушения сна и артериальная гипертензия: патогенетические корреляции и стратегии терапии / М.В. Путилина // Лечебное дело. – 2024. – № 4. – С. 4-11. DOI 10.24412/2071-5315-2024-13199.
130. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Издательство: Медиа Сфера, 2006. – 305 с. – ISBN 5-89084-013-4.
131. Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. – М., 2005. – 137с.
132. Рукавишников, В.С. Итоги фундаментальных исследований Восточно–Сибирского института медико-экологических исследований по основным проблемам медицины труда и экологии человека (к 60-летию института) / В.С. Рукавишников, О.Л. Лахман, С.Ф. Шаяхметов [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, № 4. – С. 196-205. DOI 10.31089/1026-9428-2019-59-4-196-205.
133. Русанова, Д.В. Отдельные механизмы, лежащие в основе поражения периферических нервов при воздействии металлической ртути / Д.В. Русанова, О.Л. Лахман, Г.М. Бодиенкова [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 918-924. DOI 10.31089/1026-9428-2020-60-12-918-924.
134. Русанова, Д.В. Роль нейромедиаторов и показателей оксидативного стресса в формировании нарушений центральных проводящих структур у пациентов, контактировавших с металлической ртутью / Д.В. Русанова, О.Л. Лахман, И.В. Кудяева, Н.Г. Купцова // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 12. – С. 802-808.
135. Рязанцев, А.А. Влияние сна на здоровье и производительность: оценка последствий депривации сна и механизмов сонного цикла / А.А. Рязанцев, Н.А. Рязанцева, Д.К. Джандильдяева // Психология. Историко-критические обзоры и

современные исследования. – 2023. – Т. 12, № 10-1. – С. 184-191. DOI 10.34670/AR.2023.30.31.019.

136. Садовников, П.С. Расчетный метод определения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на основании современной парадигмы метаболизма липидов / П.С. Садовников, А.Ю. Ольховик, В.С. Гуревич // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – Т. 48, № 3. – С. 21-28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0003

137. СанПиН 1.2.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. Минздрав России. – М., 2021.

138. Симонова, Г.И. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, - прелюдия и финал кардиометаболического континуума / Г.И. Симонова, А.П. Каширина, Л.П. Щербакова // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 3. – С. 311-313. DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-311-313.

139. Скрыбин, В.Ю. Особенности фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики бензодиазепиновых транквилизаторов (обзор литературы) / В.Ю. Скрыбин, М.С. Застрожин, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 58-65. DOI 10.25557/1682-8313.2020.02.58-65.

140. Справочник по психиатрии / под ред. А.В. Снежневского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

141. Стрыгин, К.Н. Современные представления об инсомнии и возможностях применения снотворных препаратов / К.Н. Стрыгин, М.Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 44. – С. 54-61. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-54-60.

142. Стурова, Ю.В. Прогнозирование синдрома умеренных когнитивных расстройств цереброваскулярной этиологии по данным когнитивных вызванных потенциалов Р300 / Ю.В. Стурова, Н.Р. Плотникова, Г.А. Костомарова, Е.Р. Баранцевич // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5. – С.117-122.

143. Талипова, Д.Т. Нарушения сна у пожилых: влияние на когнитивные функции и риск нейродегенеративных заболеваний / Д.Т. Талипова // Бюллетень науки и практики. – 2025. – Т. 11, № 6. – С. 231-236. DOI 10.33619/2414-2948/115/29.
144. Усачев, Д.Ю. Хирургическое лечение стенозирующей и окклюзирующей патологии брахиоцефальных артерий / Д.Ю. Усачев, В.А. Лукшин, С.Б. Яковлев [и др.] // IX Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов, Москва, 15–18 июня 2021 года. – Москва: Ассоциация нейрохирургов России, 2021. – С. 336.
145. Хорева, М.А. Синдром обструктивного апноэ сна - недооцененный фактор риска когнитивных нарушений / М.А. Хорева, М.П. Кузнецова, М.В. Каркавина, С.С. Сафонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 8. – С. 36-41. DOI 10.17116/jnevro202312308136.
146. Храмова, В.С. Изучение последствий недостаточного сна на учебные показатели студентов / В.С. Храмова, К.С. Яковлева, Е.А. Фисюк // Инновации в медицине и фармации 2023: сборник материалов статей, Минск, 27 сентября – 11. 2023 года. – Минск, 2023. – С. 542-546.
147. Хрипун, И.А. Нарушения сна и дефицит тестостерона у мужчин / И.А. Хрипун, Е.В. Беляева // Вестник урологии. – 2024. – Т. 12, № 6. – С. 52-58. DOI 10.21886/2308-6424-2024-12-6-52-58.
148. Хритинин, Д.Ф. Особенности современных подходов к диагностике и лечению инсомнии / Д.Ф. Хритинин, М.А. Сумарокова, Е.П. Щукина // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 10. – С. 56-66. DOI 10.33920/med-01-2010-07.
149. Центерадзе, С.Л. Расстройства сна при заболеваниях нервной системы / С.Л. Центерадзе, М.Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 46-50. DOI 10.21518/2079-701X-2018-1-46-50.
150. Черемушкин, Е.А. Анализ изменений мощностных характеристик электроэнцефалограммы при засыпаниях во время дневного сна после самопроизвольных пробуждений, сопровождаемых монотонной психомоторной

- деятельностью: в начале опыта и после эпизодов второй стадии сна / Е.А. Черемушкин, Н.Е. Петренко // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 40. – С. 18-25. DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-40-18-25.
151. Черняк, Ю.И. Генетические факторы развития токсических эффектов у ликвидаторов загрязнения территории бывшего цеха ртутного электролиза / Ю.И. Черняк, А.П. Меринова // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62, № 8. – С. 501-506. DOI: 10.31089/1026-9428-2022-62-8-501-506
152. Чупакова, Д.А. Гигиена сна у детей младшего школьного возраста / Д.А. Чупакова, Е.Э. Любимова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 52, № 1. – С. 248-252.
153. Шапарь, В.Б. Практическая психология: тесты, методики, диагностика / В.Б. Шапарь. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2010. – 672с.
154. Шаяхметов, С.Ф. Современное состояние загрязнения природной среды тяжелыми металлами на территории города Свирска / С.Ф. Шаяхметов, В.С. Рукавишников, О.М. Журба [и др.] // География и природные ресурсы. – 2025. – Т. 46, № 2. – С. 65-72. DOI 10.15372/GIPR20250206.
155. Шевченко, О.И. Особенности распределения уровня постоянного потенциала головного мозга у пациентов с хронической ртутной интоксикацией / О.И. Шевченко, И.С. Баскаков, О.Л. Лахман // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 161-168. DOI 10.20538/1682-0363-2019-4-161-168.
156. Шевченко, О.И. Психологические корреляты диссомнических состояний у пациентов в отдалённом постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации / О.И. Шевченко, Е.В. Катаманова, Е.Н. Корчуганова, О.Л. Лахман // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 10. – С. 925-929. DOI: org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-925-929.
157. Шевченко, О.И. Современные представления о состоянии нейрофункциональной активности головного мозга при профессиональном воздействии физических и химических факторов / О.И. Шевченко // Медицина

труда и промышленная экология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 172-181. DOI 10.31089/1026-9428-2024-64-3-172-181.

158. Яковлева, О.В. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях / О.В. Яковлева, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин, Е.А. Ляшенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4-2. – С. 83-91. DOI 10.17116/jnevro20181184283.

159. Яковлева, О.В. Нарушение функций орексинергической системы при болезни Паркинсона / О.В. Яковлева, Е.А. Ляшенко, М.Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 6-2. – С. 82-89. DOI 10.17116/jnevro201811806282.

160. Яковлева, О.В. Подходы к ведению пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона / О.В. Яковлева, М.Г. Полуэктов, Е.А. Ляшенко, О.С. Левин // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – № 2. – С. 231-236. DOI 10.24412/2226-079X-2022-12475.

161. Яньшин, Н.П. Электрофизиологические и инсомнические особенности у рабочих с профессиональной патологией рук: дис. ... кандидат медицинских наук: 14.00.50 / Н.П. Яньшин. – Москва, 2007. – 178с.

162. Alger, S.E. Preferential consolidation of emotionally salient information during a nap is preserved in middle age / S.E. Alger, E.A Kensinger and J.D Payne // *Neurobiol Aging*. – 2018 – Vol. 68. – P. 34-47. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.030

163. Allada, R. Circadian mechanisms in medicine / R. Allada, J. Bass // *N Engl J Med*. – 2021. – Vol. 384. – P. 550-61.

164. Arrigoni, E. To eat or to sleep: That is a lateral hypothalamic question / E. Arrigoni, MJS Chee, P. M. Fuller // *Neuropharmacology*. – 2019. – Aug; 154. – P. 34-49. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.017. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30503993.

165. Asarnow, L.D. Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Depression / LD Asarnow, R. Manber // *Sleep Med Clin*. – 2019 – Jun; Vol. 14(2) – P. 177-184. DOI: 10.1016/j.jsmc.2019.01.009.

166. Azarova, S.V. Environmental Problems of Mining Waste Disposal Sites in Russia Reviews of Environmental Contamination and Toxicology / S.V. Azarova, T.V. Usmanova, A.M. Mezhibor // New York: Springer Nature. – 2018. – P. 59-84. DOI: 10.1007/978-3-030-06231-6.
167. Baburina, Y. Melatonin as a potential multitherapeutic Agent / Y. Baburina, A. Lomovsky, O. Krestinina // J Pers Med. – 2021. – Vol. 11(4). – P. 274.
168. Baik, J.H. Stress and the dopaminergic reward system /J.H. Baik //Exp Mol Med. – 2020. – Vol. 52(12). – 1879-1890. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00532-4>.
169. Balali-Mood, M. Toxic mechanisms of five heavy metals: mercury, lead, chromium, cadmium, and arsenic / M. Balali-Mood [et al.] // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12 – P. 643972.
170. Bandaru, S.S. Sleep-Wake Control by Melanin-Concentrating Hormone (MCH) Neurons: a Review of Recent Findings/ SS Bandaru, MA Khanday, N. Ibrahim, F. Naganuma, R Vetrivelan // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2020. – Vol. 20(12). – P. 55. DOI: 10.1007/s11910-020-01075 PMID: 33006677; PMCID: PMC11891936.
171. Bassetti, C. ESRS European Sleep Medicine textbook. Second Edition / C. Bassetti, W. McNicholas, T. Paunio, P. Peigneux. – VG Bild-Kunst, Bonn, 2021. – 1107p.
172. Berry, R.B. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specification / R.B. Berry, S.F. Quan, A.R. Abreu // Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2020.
173. Bodienkova, G.M. Changes in Antibodies against Nervous Tissue Proteins in Patients with Chronic Mercury Intoxication in the Post-Contact Period / G.M. Bodienkova, E.V. Boklazhenko // Neurochemical Journal. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 108-115. DOI 10.1134/S1819712420010055.
174. Bodienkova, G.M. Comparative Assessment of Neurochemical Indices in Patients with Occupational Pathology Caused by Physical and Chemical Factors / G.M. Bodienkova, E.V. Boklazhenko // Neurochemical Journal. – 2021. – Vol. 15(4). – P. 482-486. DOI 10.1134/s1819712421040024.

175. Borbely, A.A. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal / A.A. Borbely, S. Daan, A. Wirz-Justice, T. Deboer // *J Sleep Res.* – 2016. – Vol. 25(2). – P. 131-43.
176. Bovy, L. Non-REM sleep in major depressive disorder / L Bovy, F.D. Weber, I. Tendolkar, G. Fernández, M. Czisch, A. Steiger [et al.] // *Neuroimage Clin.* – 2022. – Vol. 36. – 10327510. DOI:10.1016/j.nicl.2022.103275
177. Briggs, C. Sleep Deprivation Distinctly Alters Glutamate Transporter 1 Apposition and Excitatory Transmission to Orexin and MCH Neurons/ C. Briggs, M. Hirasawa, K. Semba // *J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 38(10) – P. 2505-2518. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2179-17.2018. Epub 2018 Feb 5. PMID: 29431649; PMCID: PMC6705895.
178. Cardinali, D.P. Melatonin and healthy aging / D.P. Cardinali // *Vitam Horm.* 2021. – 115 – P. 67-88.
179. Chen, S.D. More Insight into BDNF against Neurodegeneration: Anti-Apoptosis, Anti-Oxidation, and Suppression of Autophagy / S.D. Chen, C.L. Wu, W.C. Hwang, D.I. Yang // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18(3). – P. 545.
180. Chirico, F. How occupational mercury neurotoxicity is affected by genetic factors. A systematic review / F. Chirico, E. Scoditti, C. Viora, N. Magnavita // *Applied Sciences.* – 2020. – Vol. 10(21). – P. 7706. DOI: 10.3390/app10217706
181. Choi, Mi.K. How minerals may improve diseases associated with circadian disruption: A narrative review / Mi.K. Choi, Mi.H. Kim, E. Kim // *Trace Elements and Electrolytes.* – 2025. Vol. 42. – P. 67-79. DOI: 10.5414/TE500099
182. Chong, SYC. Disorders of sleep and circadian rhythms / SYC Chong, L. Xin, Ptaček LJ, Fu YH. // *Handb Clin Neurol.* – 2018. – Vol. 148. – P. 531–8.
183. Colantonio, L.D. Cardiovascular Risk Prediction in Older Adults / L.D. Colantonio, V. Bittner // *Curr Atheroscler Rep* 27, 88 – 2025. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01339-2>

184. Collaborators NASCET: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis // *N Engl J Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 445-453.
185. Dai, H. Association between sleep problems and health-related quality of life in Canadian adults with chronic diseases / H. Dai, Z. Mei, A. An [et al.] // *Sleep Med Res.* – 2019. – Vol. 61. – P. 26-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.015>
186. Eban-Rothschild, A. Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Driv./ A Eban-Rothschild, L. Appelbaum, L. de Lecea // *Neuropsychopharmacol.* – 2018. – Apr. 43, 937-952. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.294>
187. Engelsman, M. Biomonitoring in firefighters for volatile organic compounds, semivolatile organic compounds, persistent organic pollutants, and metals: A systematic review / M. Engelsman, L.L. Toms, A.P.W. Banks [et al.] // *Environ Res.* – 2020. – Vol. 188. – P. 109562. DOI: [10.1016/j.envres.2020.109562](https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109562)
188. Fu, Z. The effects of heavy metals on human metabolism / Z. Fu, S. Xi // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2020. – Vol. 30(3). – P. 167-176.
189. Gilley, R.R. The Role of Sleep in Cognitive Function: The Value of a Good Night's Rest / R.R. Gilley // *Clinical EEG and Neuroscience.* – 2023. – Vol. 54(1). – P. 12-20. DOI [10.1177/15500594221090067](https://doi.org/10.1177/15500594221090067).
190. Gnezditskiy, V.V. Vestibular myogenic and acoustical brainstem evoked potentials in neurologic practice / V. Gnezditskiy, O. Korepina, N. Alekseeva // *Clinical Neurophysiology.* – 2014. – 125 p. S86-S87. [10.1016/S1388-2457\(14\)50290-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(14)50290-8).
191. Group ECSTC: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial. (ECST) // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1379-1387.
192. Han, L. Multicontaminant air pollution in Chinese cities / L. Han, W. Zhou, W. Li [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization.* – 2018. – Vol. 96(4). – P. 233-242E. DOI [10.2471/BLT.17.195560](https://doi.org/10.2471/BLT.17.195560).

193. Health sector involvement in the Minamata Convention on Mercury: Outcomes of World Health Organization regional workshops for ministries of health // World Health Organization (WHO/CED/PHE/EPE/18.10). – Geneva, 2018. – 20p.
194. Hirano, A. DEC2 modulates orexin expression and regulates sleep / A. Hirano, P.K. Hsu, L. Zhang, L. Xing, T. McMahon, M. Yamazaki, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. – Vol. 115(13). – P. 3434–9.
195. International classification of sleep disorders 3ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill. – American Academy of Sleep Medicine. – 2014.
196. Izawa, S. REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories / S. Izawa, S. Chowdhury, T. Miyazaki, Y. Mukai, D. Ono [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 4, Issue 20. – Vol. 365(6459). – P. 1308-1313. DOI: 10.1126/science.aax9238.
197. Jensen, E.S. Effect of sleep disturbance symptoms on treatment outcome in blended cognitive behavioral therapy for depression (E-COMPARED study): secondary analysis/ E.S. Jensen, N. Ladegaard, A.I. Mellentin, D.D. Ebert, I.Titzler, R. Araya [et al.] // *J. Med. Internet Res*. – 2022 – 24, e3023. DOI:110.2196/30231
198. Jerrah, K.H. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans / K. Holth Jerrah [et al.] // *Science*. – 2019. – Jan 24; Vol. 363(6429). – P. 880-884. DOI:10.1126/science.aav2546
199. Joshi, K. The real-world burden of adults with major depressive disorder with moderate or severe insomnia symptoms in the United States / K. Joshi, M.J. Cambron-Mellott, H. Costantino, A. Pfau, M.K .Jha // *J. Affect. Disord*. – 2023. –Vol. 323 – P. 698-706. DOI:10.1016/j.jad.2022.12.005
200. Kárpáti, A. Histamine H1 receptor on astrocytes and neurons controls distinct aspects of mouse behavior / A. Kárpáti, T. Yoshikawa, F. Naganuma, T. Matsuzawa, H. Kitano, Y. Yamada [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9(1):16451.
201. Kelly, R.M. Clocks in the clinic: circadian rhythms in health and disease / R.M. Kelly, U. Healy, S. Sreenan, J. H. McDermott, A. N. Coogan // *Postgrad Med J*. – 2018 – Vol. 94 (1117). – P. 653-8.

202. Kervezee, L. Individual metabolomic signatures of circadian misalignment during simulated night shifts in humans / L. Kervezee, N. Cermakian, D. B. Boivin // *PLoS Biol.* – 2019. – Vol. 17(6):e3000303.
203. Kinoshita, C. MicroRNA: a key player for the interplay of circadian rhythm abnormalities, sleep disorders and neurodegenerative diseases / C. Kinoshita, Y. Okamoto, K. Aoyama, T. Nakaki // *Clocks Sleep.* – 2020. – Vol. 2(3). – P. 282-307.
204. Kryger, M.H. *Principles and Practice of Sleep Medicine, Seventh Edition* / M.H. Kryger. – Elsevier, 2022. – 213p.
205. Li, Q. Mechanisms underlying EEG power changes during wakefulness in insomnia patients: a model-driven study/ Q. Li, H. Wang, R. Zhang. // *Cogn Neurodyn.* – 2025. – Vol. 19, article number 17. <https://doi.org/10.1007/s11571-024-10207-9>
206. Li, M. Abnormalities of thalamus volume and resting state functional connectivity in primary insomnia patients / M. Li, R. Wang, M. Zhao [et al.] // *Brain Imaging and Behavior.* – 2019. – Vol. 13. – P. 1193-1201. – <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9932-y>
207. Lloret, M.A. Is sleep disruption a cause or consequence of Alzheimer's disease? Reviewing its possible role as a biomarker / M.A. Lloret, A. Cervera-Ferri, M. Nepomuceno, P. Monllor, D. Esteve, A. Lloret // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(3). – P. 1168.
208. Luppi, P.H. Sleep-wake physiology / P.H. Luppi, P. Fort // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – Vol. 160. – P. 359-370. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00023-0.
209. Lytras, T. Occupational exposures and incidence of chronic bronchitis and related symptoms over two decades: the European Community Respiratory Health Survey / T. Lytras, M. Kogevinas, H. Kromhout [et al.] // *Occup Environ Med.* – 2019. – Vol. 76(4). – P. 222-229. DOI: 10.1136/oemed-2018-105274
210. Markovic, A. Heritability of REM sleep neurophysiology in adolescence / A. Markovic, M. Kaess, L. Tarokh, // *Transl. Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12, Article number: 399. – [1038/s41398-022-02106-6](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02106-6)

211. Mondino, A. Glutamatergic Neurons in the Preoptic Hypothalamus Promote Wakefulness, Destabilize NREM Sleep, Suppress REM sleep, and Regulate Cortical Dynamics / A. Mondino, V.S. Hambrecht-Wiedbusch, D. Li, A.K. York, D. Pal, J. González, P. Torterolo, G.A. Mashour, G. Vanini // *J Neurosci.* – 2021 – Vol. 4, Issue 14. – P. 41(15):3462-3478. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2718-20.2021.
212. Morina, I. Study of the effect of monoamines on orexinergic neurons of the hypothalamus of rat embryos / I. Morina // *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova. Rossiiskaia akademiia nauk.* – 2020. – Vol. 106(6). – P. 728-739.
213. Nava, Zisapel. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation / Zisapel Nava // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2018. – P. 386-394.
214. Nguyen T.T.N. Mercury content in bivalves at the estuary area of the red river (Vietnam) / T.T.N. Nguyen, I.V. Volkova // *Journal of Agriculture and Environment.* – 2021. – Vol. 1. – P. 1.
215. O'Donoghuea, J.L. Neuropathology associated with exposure to different concentrations and species of mercury: A review of autopsy cases and the literature / J.L. O'Donoghuea, G.E. Watsona, R. Brewere [et al.] // *Neuro Toxicology.* – 2020. – Vol. 78. – P. 88-98. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.02.011
216. Oesch, L.T. Sleep and Metabolism: Implication of Lateral Hypothalamic Neurons. / L.T. Oesch, A.R. Adamantidis // *Front Neurol Neurosci.* – 2021. – 45 – P. 75-90. – doi: 10.1159/000514966. Epub 2021 May 28. PMID: 34052816.
217. Oishi, A. Melatonin receptors, brain functions, and therapies / A. Oishi, F. Gbahou, R. Jockers // *Handb Clin Neurol.* – 2021. – 179 – P. 345-56.
218. Peng, W. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons / W. Peng, Z. Wu, K. Song, S. Zhang, Li Y, M. Xu // *Science.* – 2020. – Sep.4 – P. 369(6508):eabb0556. DOI: 10.1126/science.abb0556
219. Pigarev, I. Visceral signals reach visual cortex during slow wave sleep: study in monkeys / I. Pigarev, H. Almirall, M. Pigareva [et al.] // *Acta Neurobiol Exp.* – 2006. – Vol. 66(1) – P. 69-73.

220. Pitsillou, E. The circadian machinery links metabolic disorders and depression: a review of pathways, proteins and potential pharmacological interventions / E. Pitsillou, J Liang, A. Hung, T.C. Karagiannis // *Life Sci.* – 2021 – 265:118809.
221. Pratush, A. Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review / A. Pratush, A. Kumar, Z. Hu // *Int. Microbiol.* – 2018. – Vol. 21(3). – P. 97-106.
222. Prokofeva, K. Structure and Function of Neuronal Circuits Linking Ventrolateral Preoptic Nucleus and Lateral Hypothalamic Area / K. Prokofeva, Y.C. Saito, Y. Niwa, S. Mizuno [et al.] // *J Neurosci.* – 2023. – Vol. 43(22). – P. 4075-4092. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1913-22.2023. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37117013; PMCID: PMC10255079.
223. Pokhilyuk, N.V. Ethnic aspects of toxic elements in the Russian Northeast / N.V. Pokhilyuk, A.L. Gorbachev // *RUDN Journal of Ecology and Life Safety.* 2022.– Vol. 30(1). – P. 58-66. <http://doi.org/10.22363/2313-2310-2022-30-1-58-66>.
224. Ramire, AVG. Melatonin and its relationships with diabetes and obesity: a literature review. / AVG. Ramirez, D.R. Filho, de Sá LBPC. // *Curr Diabetes Rev.* – 2021. – Vol.17(7): e072620184137.
225. Reddy, S. Physiology, circadian rhythm / S. Reddy, V. Reddy, S. Sharma // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. p. 1.*
226. Reichert, C.F. Adenosine, caffeine, and sleep-wake regulation: state of the science and perspectives/ CF. Reichert, T. Deboer, H.P. Landolt. // *J Sleep Res.* – 2022. – Vol. 31(4):e13597. DOI: 10.1111/jsr.1359.. Epub 2022 May 16. PMID: 35575450; PMCID: PMC9541543.
227. Ruan, W. Circadian rhythm as a therapeutic target. / W. Ruan, X. Yuan, H. K. Eltzschig // *Nat Rev Drug Discov.* 2021. – Vol. 20 (4). – P. 287-307.
228. Santos-Sacramento, L. Human neurotoxicity of mercury in the Amazon: A scoping review with insights and critical considerations / L. Santos-Sacramento [et al.] // *Ecotoxicol Environ Saf.* – 2021. – №. 208. – P. 111686.

229. Shetaya, W.H. Sorption kinetics of isotopically labelled divalent mercury ($^{196}\text{Hg}^{2+}$) in soil. / W.H. Shetaya [et al.] // *Chemosphere*. – 2019 – № 221. – P. 193-202.
230. Shevchenko, O.I. Changes in neuropsychological indicators in workers exposed to mercury and vinyl chloride / O.I. Shevchenko, O.L. Lakhman // *Trace Elements and Electrolytes*. – 2021. – Vol. 38(3). – P. 155.
231. Sijie, C. Characteristics of Sleep Structure Assessed by Objective Measurements in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis / Cai Sijie, Tingting Li, Li Zhang, Longhua Shi [et al.] // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11. –P. 577126. DOI: 10.3389/fneur.2020.577126
232. Skurvydas, A. One night of sleep deprivation impairs executive function but does not affect psychomotor or motor performance 10.5114/biol sport.2020.89936 / A. Skurvydas, L. Zlibinaite, R. Solianik, M. Brazaitis [et al.]// *Biol. Sport*. – 2020. – №37. – P. 7-14
233. Steckling, N. Global Burden of Disease of Mercury / N. Steckling [et al.] // *Ann Glob Health*. – 2017. – Vol. 2(83). – P. 234-243.
234. Schwartz, M.D. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness /M.D. Schwartz, T.S. Kilduff // *Psychiatr Clin North Am*. – 2015. – Vol. 12(38). – P. 615-44. DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.002.
235. Takata, Y. Sleep and Wakefulness Are Controlled by Ventral Medial Midbrain/Pons GABAergic Neurons in Mice / Y. Takata, Y. Oishi, X.Z. Zhou, E. Hasegawa [et al.] // *J Neurosci*. – 2018. – Vol. 4(21). – P. 38(47):10080-10092. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0598-18.2018.
236. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Text Revision (ICSD-3-TR) / American Academy of Sleep Medicine // U.S.A.: Darien, 2023.
237. United Nations Environment Programme (UNEP). *Frontiers 2022: Noise, Blazes and Mismatches – Emerging Issues of Environmental Concern*. Nairobi: UNEP; 2022.
238. Wang, S. The mechanisms of vascular aging / S. Wang, S. Hu, Y. Mao // *Aging Med (Milton)*. – 2021. – Vol. 4(2). – P. 153-158. DOI: 10.1002/agm2.12151

239. Ware, J.E. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware. – New England Medical Centre, MA, USA. – 1993.
240. Witkowska, D. Heavy metals and human health: possible exposure pathways and the competition for protein binding sites / D. Witkowska, J. Słowik, K. Chilicka // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26(19). – P. 6060.
241. Xie, L. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang, M.J. Chen [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 342(6156). – P. 373. DOI: 10.1126/science.1241224
242. Yakovleva, O.V. Sleep and Cognitive Impairments in Neurodegenerative Diseases / O.V. Yakovleva, E.A. Lyashenko, O.S. Levin, M.G. Poluektov // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2020. – Vol. 50(3). – P. 275-282. – DOI 10.1007/s11055-020-00898-y.
243. Yu, X. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness / X. Yu, W. Li, Y. Ma, K. Tossell [et al.] // *Nat Neurosci*. – 2019. – Vol. 22(1) – P. 106-19.
244. Zhao, R. Decreased cortical and subcortical response to inhibition control after sleep deprivation / R. Zhao, X. Zhang, N. Fei, Y. Zhu [et al.] // *Brain Imaging Behav* 2019. – 13. – P. 638-650. DOI:10.1007/s11682-018-9868-2
245. Zhong, H.A. Role of prefrontal cortico-hypothalamic projections in wake promotion / H.A. Zhong, H. Xu, X. Li, R.G. Xie [et al.] // *Cereb Cortex*. – 2023. – Vol. 33(6). – P. 3026-3042. DOI: 10.1093/cercor/bhac258.
246. Zhou, C.C. Effects of low-level mercury exposure on brain-derived neurotrophic factor in preschool children. / C.C. Zhou [et al.] // *Ecotoxicol Environ Saf*. – 2021. – Vol. 208. – P. 111642.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2801609**Способ диагностики диссомнии, связанной с
хронической ртутной интоксикацией**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение "Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований" (RU)*

Авторы: *Катаманова Елена Владимировна (RU),
Корчуганова Елена Николаевна (RU), Сливницына
Наталья Валерьевна (RU), Кудеева Ирина Валерьевна
(RU), Казакова Полина Валерьевна (RU)*

Заявка № 2022119991

Приоритет изобретения 20 июля 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 11 августа 2023 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 20 июля 2042 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ
профессор РАН,
д.м.н., профессор

 О.Л. Лахман
« 18 » 03 2024г.

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель
Учебно-образовательного центра
ФГБНУ ВСИМЭИ,
Заместитель директора по научной
работе, д.м.н., доцент

 И.В. Кудеева
« 18 » 03 2024г.

АКТ

Об использовании (внедрении) результатов НИР

Результаты работы: материалы диссертационной работы Протасовой Е.Н. «Клинико-диагностические особенности нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией и способы их коррекции», раскрывающие основные направления диагностики и лечения нарушений сна у пациентов с хронической ртутной интоксикацией
наименование темы НИР разработки, авторы

использованы при подготовке лекций и практических занятий в учебном процессе в Учебно-образовательном центре ФГБНУ ВСИМЭИ
наименование учреждения, количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический, социальный или экономический эффект: повышение качества образовательного процесса.

Заместитель главного врача
ФГБНУ ВСИМЭИ,
к.м.н.

 О.В. Ушакова
« 18 » 03 2024г.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

А К Т

об использовании объекта интеллектуальной собственности

" 17 " марта 2025 г.

Регистрационный номер
патента (заявки, свидетельства) 2801609Название предложения Способ диагностики диссомнии, связанный с хронической
ртутной интоксикациейАвторы Катаманова Е.В., Корчуганова Е.Н., Сливницына Н.В., Кудяева И.В., Казакова
П.В.Предложение использовано с « 20 » июня 2022 г.
в соответствии с формулой изобретения в клинике ФГБНУ ВСИМЭИ при
выполнении НИР «Разработка способов диагностики, лечения, реабилитации и
профилактики заболеваний, направленных на продление активного долголетия населения
Сибири», рег. № 223020300264-8. Было обследовано 96 пациентов.
где, название подразделения документа, номер темы НИРЗаместитель главного врача
по медицинской части

Е.А.Бейгель

Инженер по патентно-
изобретательской работе

Н.А.Ларкина

С началом использования предложения ознакомлены

Автор (соавторы)				
Катаманова Е.В.		" 17 "	03	2025 г.
Протасова Е.Н.		" 17 "	03	2025 г.
Сливницына Н.В.		" 17 "	03	2025 г.
Кудяева И.В.		" 17 "	03	2025 г.
Казакова П.В.		" 17 "	03	2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ ВСИМЭИ,
д.м.н., профессор

О.Л. Лахман

2025г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор МАНО «Лечебно -
диагностический центр»

Т.В. Гуршпон

2025г.

АКТ

Об использовании (внедрении) результатов НИР

«Метод диагностики диссомнии связанной с хронической ртутной
интоксикацией»

наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Метод
диагностики диссомнии связанной с хронической ртутной интоксикацией»

Авторы: Е.Н. Корчуганова, Е.В. Катаманова, Н.В. Сливницына, И.В. Кудяева.

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в диагностическом процессе МАНО – «Лечебно -
диагностический центр». Проведена диагностика 14 пациентам.

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический,
социальный или экономический эффект: объективизируются методы
диагностики при профессиональной патологии нервной системы.

Заместитель директора
по медицинской части
МАНО «Лечебно-диагностический
центр» Шеметова В.Г.

«18» 04 2025г.

Заместитель главного врача ФГБНУ
ВСИМЭИ Ушакова О.В.

«18» 04 2025г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ФГБНУ ВСИМЭИ
по научной работе, д.м.н.,
доцент



И.В. Кудасева

2025г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач ОГАУЗ
«ИГКБ №9»



Т.Ю. Пивнюк

2025г.

АКТ

Об использовании (внедрении) результатов НИР

«Метод диагностики диссомнии связанной с хронической ртутной
интоксикацией»

наименование медицинской технологии

Результаты работы: материалы по медицинской технологии «Метод
диагностики диссомнии связанной с хронической ртутной интоксикацией»

Авторы: Е.Н. Корчуганова, Е.В. Катаманова, Н.В. Сливницына, И.В. Кудасева.

наименование темы НИР разработки, авторы

использованы в диагностическом процессе ОГАУЗ «ИГКБ №9». Проведена
диагностика 12 пациентам.

количество пролеченных больных, проведенных анализов, диагностических тестов и т.п.

В результате использования разработки получен научно-технический,
социальный или экономический эффект: объективизируются методы
диагностики при профессиональной патологии нервной системы.

Доцент кафедры госпитальной
терапии ИГМУ, заведующая
профпатологическим отделением
центра профпатологии «ИГКБ №9»,
к.м.н.


О.Л. Калинина
«21» мая 2025г.

Заместитель главного врача
ФГБНУ ВСИМЭИ, к.м.н.


О.В. Ушакова
«21» мая 2025г.