

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ангарск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ, г. Ангарск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Катаманова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Шилов Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт профилактической медицины, кафедра токсикологии и медицинской защиты в чрезвычайных ситуациях, заведующий

Валеева Эльвира Тимерьяновна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», отдел медицины труда, главный научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» (105275, г. Москва, Проспект Будённого, д. 31).

Защита диссертации состоится «____» _____ 2026 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.003.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» по адресу: 665826, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБНУ ВСИМЭИ (665826, Иркутская область, г. Ангарск, 12 «А» микрорайон, д. 3) и на сайте <http://www.vsiemei.ru>.

Автореферат разослан «____» _____ 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент



Богданова Ольга Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Профессиональные нейротоксикации по-прежнему являются важной медико-социальной проблемой вследствие их существенного вклада в структуру профессиональной заболеваемости и широкой распространённости (Измеров Н. Ф., 2015; Azarova S. V. et al., 2018; Головкова Н. П., 2021; Азарова С. В. и др., 2022).

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 (Валеева Э. Т. и др., 2019; Рукавишников В. С. и др., 2019; Lytras T. et al., 2019; Santos-Sacramento L. et al., 2021; Бухтияров И. В. и др., 2024).

Длительный мониторинг пациентов с профессиональными нейротоксикациями 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 (Егоров В. Н. и др., 2017; Лахман О. Л., 2019; Липенецкая Т. Д., 2019; Engelsman M. et al., 2020).

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 (Катаманова Е. В., 2016; Корчуганова Е. Н., 2018; O'Donoghue J. L. et al., 2020).

Степень изученности и разработанности исследования

Согласно данным клинических наблюдений, распространённость диссомнических расстройств среди лиц, страдающих профессиональными нейротоксикозами, составляет более 99 % (Андреева О. К., 2007; Лахман О. Л. и др., 2019). 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 имеют непосредственное отношение к состоянию вегетативной нервной системы, терморегуляции, регуляции обменных процессов, циркадных ритмов и т. д. (Arrigoni E. et al., 2019; Li M. et al., 2019; Oesch L. T. et al., 2021; Zhong H. et al., 2023; Апполонова С. А. и др., 2024).

Известно, что данные структуры ЦНС являются ответственными за регуляцию цикла «сон – бодрствование» посредством функционирования четырёх основных нейрогуморальных механизмов (поддержание бодрствования, фаз медленного и быстрого сна, циркадианных и диурнальных ритмов), каждый

из которых обладает своими анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями (Ковальзон В. М. и др., 2016; Borbely A. et al., 2016; Reddy S. et al., 2021).

Клинические расстройства цикла «сон – бодрствование» при ХРИ могут быть отражением характерных изменений архитектоники ночного сна и их полисомнографической картины (Катаманова Е. В. и др., 2016).

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 (Катаманова Е. В., 2012, 2016; Шевченко О. И., 2018; Рукавишников В. С. и др., 2019).

В связи со значительным негативным воздействием инсомнии на качество жизни пациентов с ХРИ, в настоящее время существует острая необходимость изучения данных нарушений с учётом представлений об их патогенезе.

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 учётом этиологического фактора и механизма развития и оценить их эффективность.

Научная новизна

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, бодрствования внутри сна и микропробуждений, снижение представленности дельта-сна и индекса эффективности сна. Установлено, что инсомния имела смешанный характер и сопровождалась развитием пресомнических, интрасомнических и постсомнических нарушений.

Доказано, что более выраженные расстройства цикла «сон – бодрствование» у пациентов с ХРИ по сравнению с пациентами, предъявляющими жалобы на нарушения сна и не имеющими контакта с токсическими производственными факторами, связаны с вовлечённостью 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 архитектуры 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 и практическая значимость работы

Выявленные особенности позволяют обосновать представление диссомнических проявлений как части синдромального диагноза при ХРИ, включающего расстройства инсомнического спектра смешанного характера и нарушение последующего дневного бодрствования, и дополняют знания в области медицины труда.

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 11.08.2023).

Результаты комплексных клинических, нейрофизиологических, нейропсихологических исследований использованы при подготовке медицинской технологии и методических рекомендаций «Метод диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией».

Основные положения работы используются в образовательном процессе при последипломной подготовке специалистов в учебно-образовательном центре ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (ФГБНУ ВСИМЭИ) (акт внедрения от 18.03.2024).

Результаты диссертационного исследования и методические подходы, разработанные на их основе, внедрены в практическую деятельность: клиники ФГБНУ ВСИМЭИ (акт от 17.03.2025); МАНО «Лечебно-диагностический центр» г. Ангарска (акт от 18.04.2025); центра профпатологии ОГАУЗ

«Иркутская городская клиническая больница № 9» (акт от 22.05.2025). Разработана и апробирована эффективная схема коррекции нарушений сна.

Методология и методы исследования

Исследование проведено с использованием общенаучных и специальных методов. Диссертационное исследование носит комплексный характер, выполнялось в несколько этапов. Системный подход, включающий сравнительный анализ распространённости, предрасполагающих факторов, причинно-следственных связей и особенностей нарушений сна, позволил обеспечить структурно-функциональную взаимосвязь основных разделов настоящего исследования, в том числе в рамках разработки мероприятий по коррекции вторичных инсомнических нарушений при ХРИ. Применены анкетный опрос, инструментально-диагностические, лабораторные и математико-статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. В отдалённом 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 приём мелаксена и тразодона, 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследования проведены в рамках НИР ФГБНУ ВСИМЭИ «Изучение механизмов формирования и прогрессирования нейродегенеративных и бронхолёгочных нарушений при воздействии промышленных токсикантов» (номер государственной регистрации № 01201355913) и ПНИ «Разработка способов диагностики, лечения, реабилитации и профилактики заболеваний, направленных на продление активного долголетия населения Сибири» (номер государственной регистрации № АААА-А20-120100190008-8).

Достоверность выводов, сделанных в ходе работы, подтверждается достаточным количеством проведённых исследований, применением системы современных методов исследования, реализованных на сертифицированном

оборудовании с личным участием автора, формированием группы контроля и корректным использованием методик статистического анализа данных.

Полученные в ходе исследования материалы были проанализированы, представлены и обсуждены на: семинаре по профпатологии «Актуальные проблемы медицины труда и профпатологии» (Ангарск, 2018); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2018); «Международной конференции по медицине труда и технике безопасности» (Объединённые Арабские Эмираты, Дубай, 2019); Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 60-летию образования Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований «Современные проблемы экологии и здоровья населения» (Ангарск, 2021); Всероссийской научно-практической конференции «Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации», посвящённой 60-летию ФГУП «НИИ ГПЭЧ ФМБА России (Санкт-Петербург, 2022); III международном симпозиуме «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты» (Иркутск, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье семьи – здоровье нации: фундаментальные и прикладные исследования», посвящённой 300-летию РАН и 80-летию РАМН (Иркутск, 2024); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине», посвящённой 65-летию ФГБНУ ВСИМЭИ (о. Ольхон, п. Хужир, 2025).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 работ, из них 7 – в рецензируемых журналах, включённых в перечень ВАК при Минобрнауки России, 1 медицинская технология. Зарегистрирован патент на изобретение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа выполнена в соответствии с п. п. 6 и 7 паспорта научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Личный вклад автора

Автором осуществлён анализ литературных источников, сформулированы проблематика, цели и задачи исследования. Проведены разработка и внедрение протокола клинического и нейрофизиологического обследования, обоснованы методы диагностики нарушений сна у обследованных пациентов. Сформирована база данных, выполнены статистическая обработка и интерпретация результатов, сформулированы выводы, проведено оформление диссертационной работы. Доля личного участия автора в сборе, систематизации, анализе и представлении материалов диссертации превышает 90 %.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа объёмом 158 страниц печатного текста включает: введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, разделы описания собственных результатов исследований, заключение, выводы,

практические рекомендации, перечни сокращений, терминов и условных обозначений, библиографический список и приложения. Работа проиллюстрирована 21 таблицей, 8 рисунками и 7 формулами. Библиографический список содержит 246 наименований, в том числе 161 отечественный и 85 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение содержит обоснование актуальности изучаемой проблемы, анализ степени её научной разработанности, а также формулировку цели и задач исследования. В вводной части раскрываются аспекты научной новизны, теоретической и практической ценности исследования. Представлена информация об апробации и внедрении результатов исследования в практику, а также перечень положений, выносимых на защиту.

Представленный в **первой главе** аналитический обзор литературы позволил установить, что в настоящее время отсутствуют комплексные исследования по изучению нарушений сна при ХРИ, анализу их взаимосвязи с ключевыми клиническими проявлениями ХРИ, обоснованию и разработке патогенетически ориентированных схем коррекции вторичных инсомнических расстройств при данной патологии.

Во **второй главе** изложены объём, материалы и методы исследования.

Информация о стадии ХРИ, группе инвалидности, стаже работы и сопутствующей патологии была выкопирована из историй болезни пациентов с ХРИ. Пациенты, не страдающие ХРИ, проходили полное клиническое обследование в условиях стационара. Всего в исследование было включено 96 мужчин. Вошедшие в выборку лица были распределены по группам (Рисунок 1).

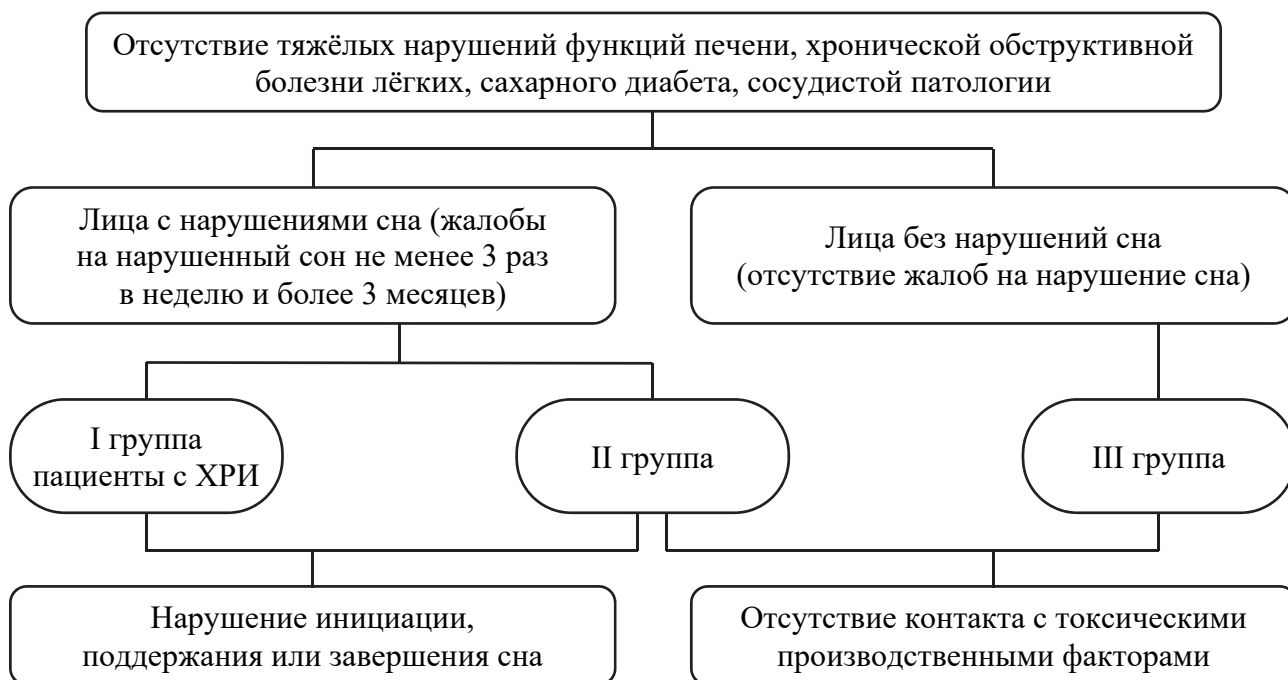


Рисунок 1 – Порядок формирования групп в исследовании

Обследованные пациенты являлись лицами мужского пола в возрасте от 45 до 60 лет. Средний возраст в I группе составил $56,5 \pm 3,7$ года, во II группе – $54,9 \pm 3,6$ года, в III группе – $54,7 \pm 4,2$ года. Средний стаж в условиях контакта с парами металлической ртути в рабочей зоне в группе пациентов с ХРИ (I группа) составил $16,3 \pm 8,1$ года. Средний трудовой стаж пациентов II и III групп, не имеющих в профессиональном маршруте контакта с вредными веществами, составил $27,7 \pm 7,1$ и $28,2 \pm 5,9$ года соответственно.

Для I и II групп необходимым условием включения в исследование были жалобы на нарушения сна с нарушением последующего дневного бодрствования в различной форме, наблюдающиеся не менее 3 дней в неделю на протяжении 3 и более месяцев подряд. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца по типу стенокардии; дисциркуляторная энцефалопатия 2–3-й степени; сахарный диабет; системные заболевания соединительной ткани; хроническая обструктивная болезнь лёгких; тяжёлые нарушения функции печени. Дизайн проведённого исследования представлен на Рисунке 2.

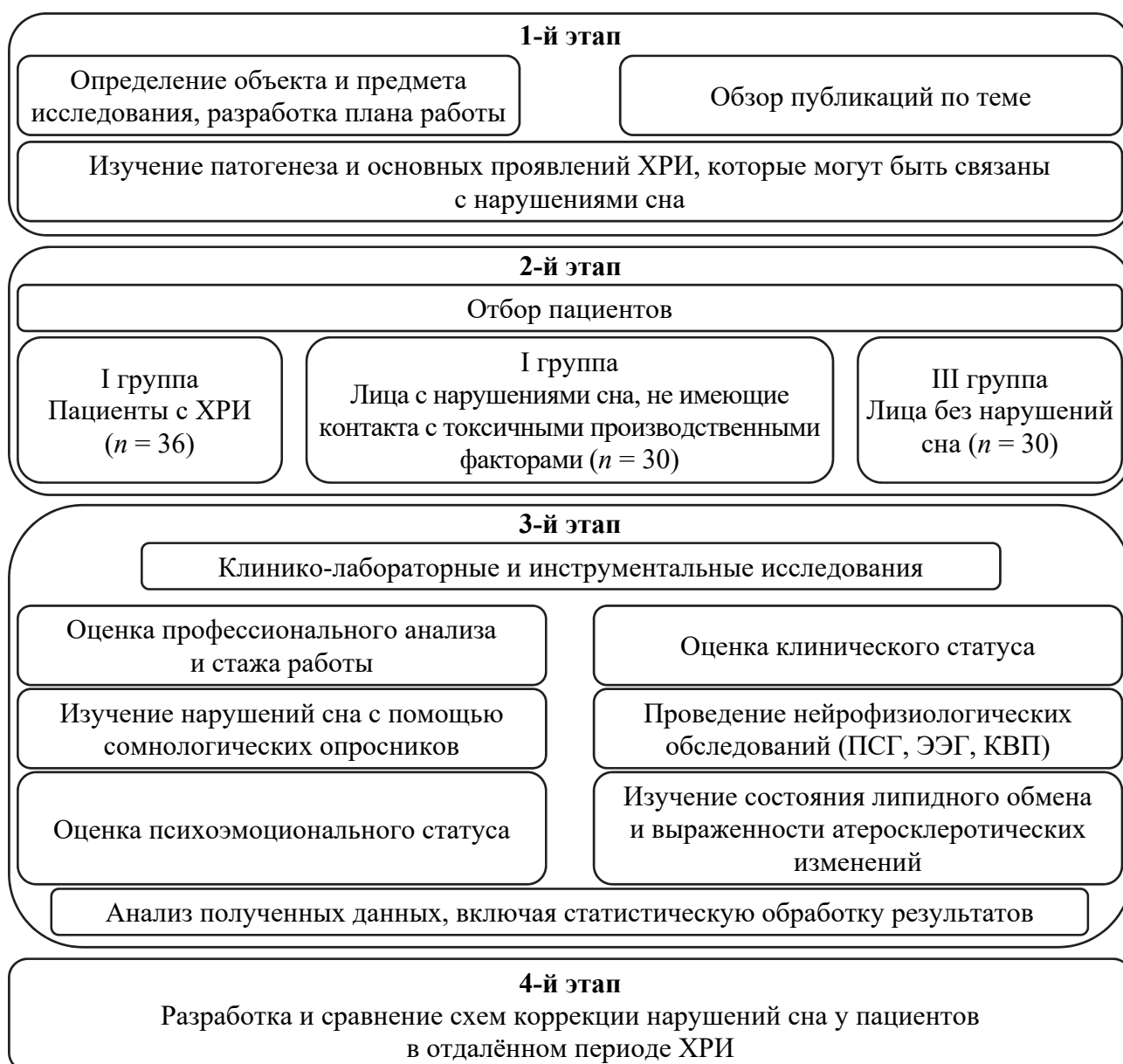


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для решения исследовательских задач применялись различные методы. На этапе клинико-диагностического исследования проведена комплексная оценка распространённости, степени выраженности и особенностей нарушений сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ. Для установления наличия и вида инсомнических нарушений проводилось обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, тестовую оценку наличия и характера инсомнии, синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и дневной сонливости. Кроме того, общеклиническое обследование включало антропометрическое обследование и клинико-неврологический осмотр с целью оценки неврологического статуса.

Для характеристики своего сна пациенты заполняли анкету балльной оценки субъективных характеристик сна (Левин Я. И., 2005). Для оценки степени выраженности нарушений дневного бодрствования применялась русскоязычная версия Эпвортской шкалы сонливости. С целью дифференциальной диагностики синдрома инсомнии и нарушений сна инсомнического характера при СОАС применялась анкета для скрининга синдрома «апноэ во сне» (Вейн А. М., 2002).

Кроме того, для достижения цели и решения поставленных задач был выполнен комплекс исследований включающий: компьютерную электроэнцефалографию (ЭЭГ) с оценкой когнитивных вызванных потенциалов (КВП); полисомнографическое исследование (ПСГ) с параллельным видеомониторированием; ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) экстракраниальных сосудов; методики психологического обследования; лабораторные исследования липидного профиля и ферментативного обмена.

Оценка психологического состояния обследуемых заключалась в изучении эмоционально-волевой сферы и реализовалась посредством следующего комплекса тестов: Спилбергера – Ханина; шкалы депрессии по В. Зунгу; шкалы астенического состояния. Оценку связанного со здоровьем качества жизни (СЗКЖ) с определением физического и психического суммарного компонента проводили по русифицированной модификации методики SF-36 (Short Form 36).

В свежих образцах сыворотки крови определяли уровни общего холестерина, триглицеридов, холестерина в липопротеидах высокой плотности, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы.

На основании выявленных особенностей нарушений структуры ночного сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ на следующем этапе исследования проведено сравнение и дана оценка эффективности способов лечения инсомнии у данной когорты пациентов. Для этого обследовали 1-ю группу пациентов (30 человек; средний возраст $56,2 \pm 3,9$ года), получавших первую схему терапии, и 2-ю группу пациентов (30 человек; средний возраст $57,1 \pm 3,8$ года), получавших второй вариант лечения. Обе схемы лечения были представлены 14-дневным курсом, включающим приём лекарственного препарата и соблюдение общих рекомендаций по гигиене сна.

Терапевтический эффект использованных лечебных комплексов оценивался путём анализа клинических проявлений (на основе жалоб пациентов), тестовой оценки нарушений сна, динамики изменений

нейрофизиологических параметров (по ПСГ, ЭЭГ и КВП) и показателей психологического тестирования (по уровням личностной и реактивной тревожности, уровню депрессии и СЗКЖ).

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 6 (StatSoft Inc., США; лицензия № AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Оценку 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). Для сравнения использованы критерии: χ^2 Пирсона, Фишера, Манна – Уитни, Вилкоксона. При попарном сравнении за уровень статистической значимости различий принят $p < 0,05$; при сравнении трёх групп $p < 0,017$. Исследование взаимосвязей между признаками производили с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для выявления статистически значимых диагностических признаков применялся дискриминантный анализ (Реброва О. Ю., 2002). Эффективность проведённого лечения оценивалась с помощью критерия χ^2 МакНемара; за достаточный уровень статистической значимости различий принималось значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Третья глава посвящена оценке особенностей нарушений структуры ночного сна и анализу комплекса клинических, нейрофизиологических и психологических показателей у пациентов в отдалённом периоде ХРИ.

Анализ клинических проявлений диссомнии и анкетных данных у пациентов I и II групп установил преобладание пре- и интрасомнических расстройств, а также нарушений дневного бодрствования у пациентов в отдалённом периоде ХРИ по сравнению с пациентами II группы, а, следовательно, более тяжёлого клинического течения нарушений сна у пациентов I группы (Рисунок 3).

Сравнение средних данных ПСГ – исследования I и II групп – показало, что для пациентов в отдалённом периоде ХРИ были характерны: более продолжительное засыпание, увеличение количества микропробуждений и общего времени бодрствования внутри сна и, следовательно, большее снижение общей продолжительности сна и индекса эффективности сна. Таким образом, полученные данные объективного исследования также подтверждали более выраженные качественные и количественные изменения структуры ночного сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ (Рисунок 4).

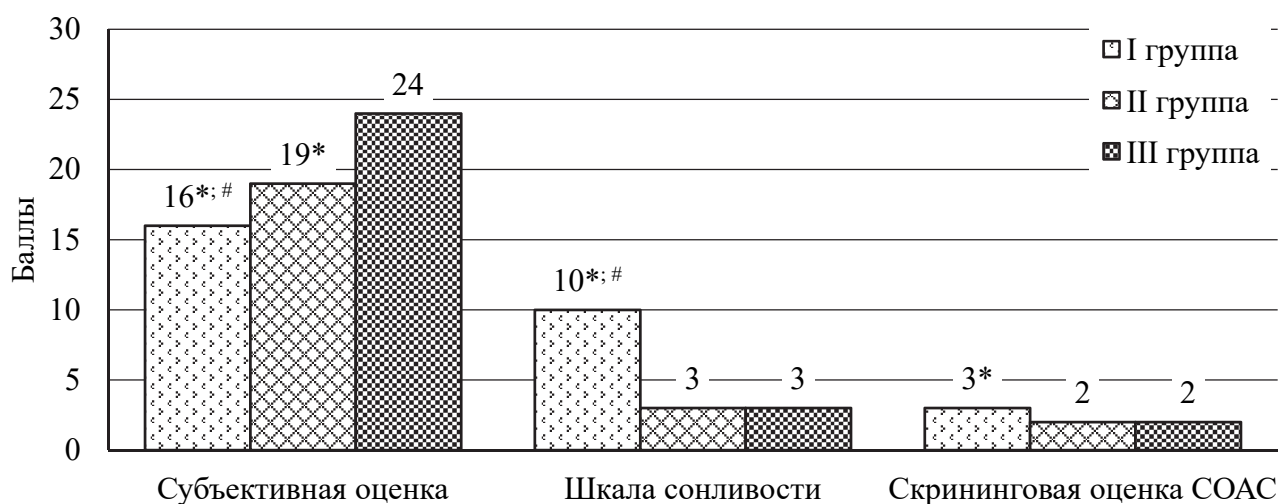


Рисунок 3 – Шкалы субъективной оценки характеристик сна, сонливости и скрининга синдрома «апноэ во сне» (Me): * – различия с III группой и [#] – различия со II группой статистически значимы при $p < 0,017$

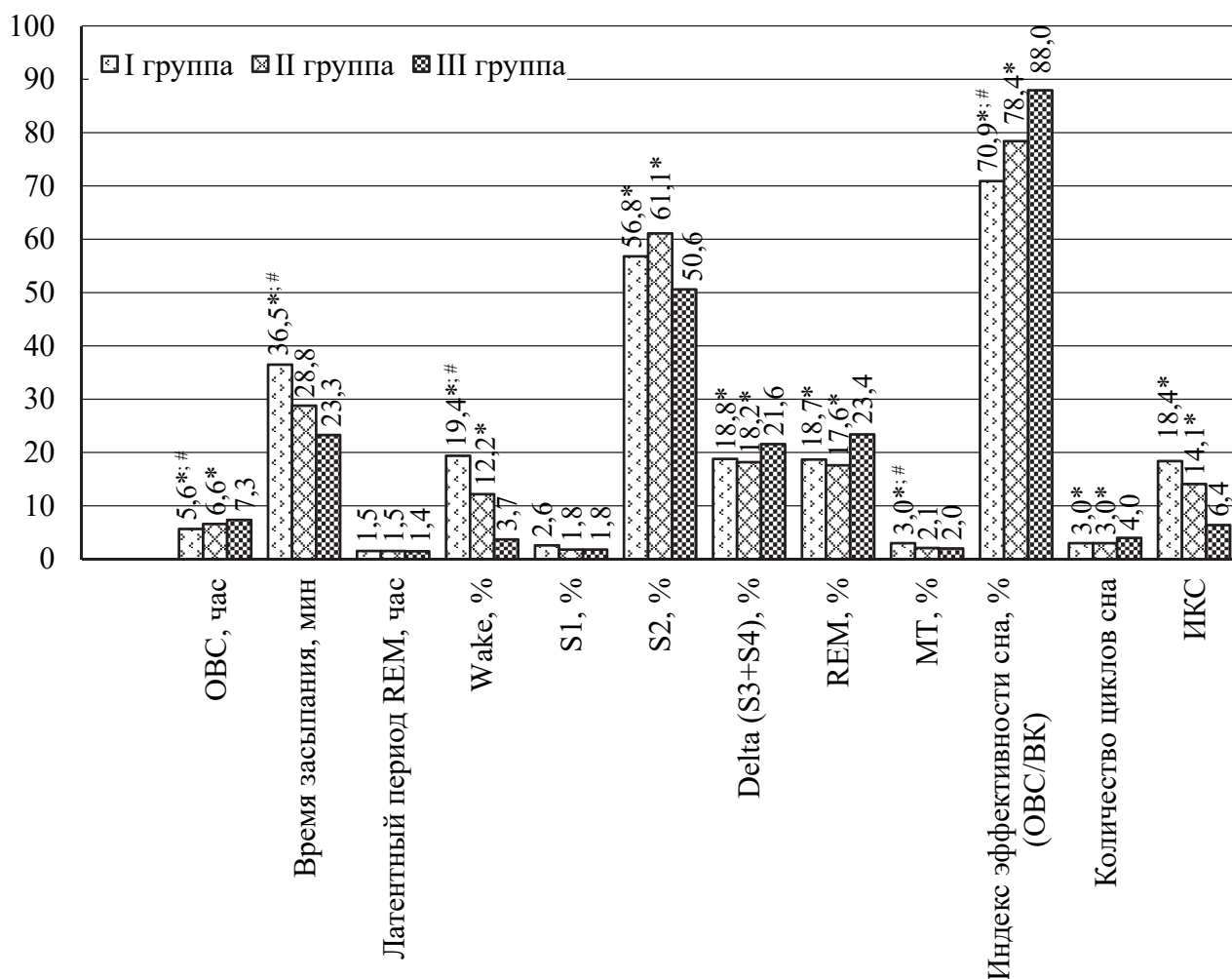


Рисунок 4 – Средние показатели полисомнографического исследования (Me): * – различия с III группой и [#] – различия со II группой статистически значимы при $p < 0,017$; ОВС – общее время сна; ВК – время, проведённое в кровати; REM – фаза быстрого сна; MT – время движения внутри сна; ИКС – индекс качества сна

У пациентов с нарушениями сна (I и II групп) выраженность диффузных изменений и представленность поражения срединных структур головного мозга (ответственных за регуляцию цикла «сон – бодрствование») прежде всего определялись суммарной мощностью α - и Δ -ритмов на ЭЭГ, которая характеризовала степень выраженности функциональных изменений ЦНС. Доминирующая частота ритмов ЭЭГ у пациентов с ХРИ соответствовала низкочастотному спектру патологических ритмов Δ - и θ -диапазонов. Возможно, изменения биоэлектрической активности головного мозга у пациентов II группы, страдающих инсомнией, были обусловлены обратимыми функциональными изменениями ЦНС, поэтому различия индексов α - и Δ -ритмов у данных обследуемых в сравнении с показателями контрольной группы статистически значимых значений не достигали (Таблица 1).

Таблица 1 – Индексы ритмов ЭЭГ у пациентов I, II и III групп (%), Ме (Q1–Q3)

Группы	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)
	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: * – различия с III группой статистически значимы при $p < 0,017$, # – различия со II группой статистически значимы при $p < 0,017$

Сравнительный анализ средних величин латентности КВП Р300 слева и справа продемонстрировал наличие статистически значимых различий в группах I и III, а также II и III, что свидетельствовало о снижении скорости обработки когнитивной информации у пациентов с нарушениями сна (Рисунок 5).

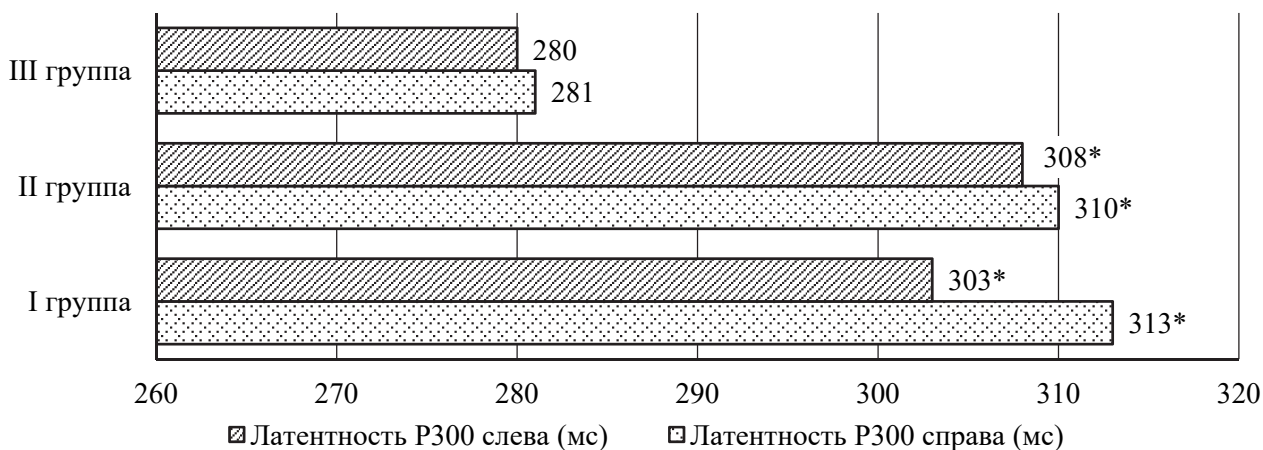


Рисунок 5 – Латентность когнитивных вызванных потенциалов мозга Р300 (Ме): * – различия с III группой статистически значимы при $p < 0,017$

Степень выраженности изменений биоэлектрической активности головного мозга и данных КВП соответствовала характеру и выраженности инсомнических нарушений у обследуемых пациентов, выявленных при помощи сомнологических опросников и ПСГ-исследования.

В I группе обследуемых установлены корреляционные связи разной направленности между $\beta 1$ -ритмом на ЭЭГ и показателями ПСГ-исследования: положительная – с представленностью дельта-сна и отрицательная – с частотой микропробуждений, что отражает синергизм нарушений. Во II группе обследуемых выявлена прямая корреляция между частотой микропробуждений и представленностью $\beta 2$ -ритма в центральных отведениях на ЭЭГ бодрствования и обратная – между представленностью дельта-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. 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 (Таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициенты корреляции показателей ЭЭГ, КВП P300 и ПСГ

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

Примечание: * – данные ПСГ-исследования; ** – показатели ЭЭГ и КВП P300

Показано, что у пациентов в отдалённом периоде ХРИ депривация медленноволнового сна и усиление спонтанной двигательной активности во время сна могут приводить к замедлению синаптической пластичности в префронтальной коре и прогрессированию нарушений процессов памяти и внимания, что может быть связано с наличием органического поражения срединных структур головного мозга и дисфункцией таламо-кортикальных взаимодействий.

Анализ показателей СЗКЖ показал, что 100% шкал оценки качества жизни больных в отдалённом периоде ХРИ находятся в зоне низких показателей, что значительно отличает данную группу от II и III групп, в которых результаты качества жизни можно отнести к зоне средней и высокой оценки. Наиболее показательные различия между группами обследуемых были представлены в шкалах «ролевое физическое функционирование», «ролевое эмоциональное функционирование» и «общее состояние здоровья». Данное наблюдение

свидетельствовало о том, что физическое недомогание вследствие болезни достаточно сильно сказывается на социальной успешности и результативности.

Анализ особенностей психоэмоциональной сферы обследованных в отдалённом периоде ХРИ выявил высокие показатели реактивной и личностной тревожности, уровня депрессии и астенического состояния (Рисунок 6).

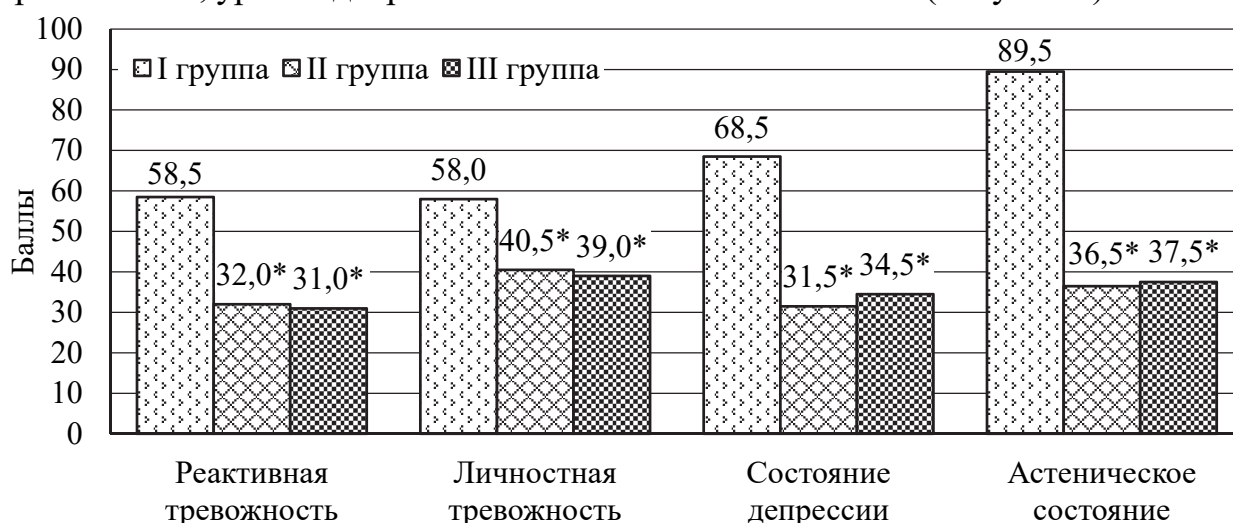


Рисунок 6 – Средние показатели эмоциональной сферы у обследованных (Ме):

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

Большинство выявленных значений корреляций между психологическими показателями и показателями ПСГ соответствовали умеренной силе связи. Выявляемые у пациентов I группы положительная корреляционная связь между представленностью дельта-сна и общим состоянием здоровья и отрицательная – между представленностью дельта-сна и ролевым эмоциональным функционированием могли являться звеном патологического процесса при инсомнии. Индекс качества сна (ИКС) имел положительную корреляционную связь с реактивной тревожностью – одним из ведущих проявлений патологических изменений со стороны психоэмоциональной сферы у пациентов в отдалённом периоде ХРИ. Установлено, что при наличии хронической инсомнии утрачиваются нормальные взаимосвязи показателей структуры ночного сна и эмоциональной шкалы оценки СЗКЖ, а на первый план выходят связи показателей ПСГ с физическим и психическим компонентами здоровья.

Средние показатели антропометрического обследования, биохимического исследования крови и УЗДС брахиоцефальных артерий, а также отсутствие межгрупповых различий у пациентов в отдалённом периоде ХРИ по сравнению с пациентами II и III групп позволили исключить наличие значимых общесоматических заболеваний (связанных с нарушением ферментативного и липидного обмена) у пациентов в отдалённом периоде ХРИ и косвенным образом дали основания предположить, что наличие и выраженность диссомнии у них патогенетически связаны с токсическим поражением ЦНС.

Четвёртая глава посвящена разработке критериев диагностики вторичной диссомнии, связанной с ХРИ. С целью выявления наиболее достоверных отличительных признаков диссомнических нарушений, связанных с ХРИ,

проводился дискриминантный анализ в комбинации: I и II группа. Выявлены 4 наиболее достоверных дифференцирующих признака: при проведении ПСГ – время засыпания (минуты) – A1; при проведении психологического обследования уровень реактивной тревожности по тесту Спилбергера – Ханина (баллы) – A2, уровень депрессии по В. Зунгу (баллы) – A3, уровень астенического состояния по Л. Д. Малковой (баллы) – A4. В результате анализа получена следующая каноническая дискриминантная функция:

$$D = -9,33956 - 0,02134 \times A1 + 0,10603 \times A2 + 0,08502 \times A3 + 0,04219 \times A4,$$

где: D – значение канонической дискриминантной функции; -9,33956 – константа.

Для более наглядной демонстрации полученные результаты дискриминантного анализа для I и II групп представлены графически в виде гистограммы (Рисунок 7). Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами I и II групп составляло 65,59 ($F = 37,73; p < 0,000$).

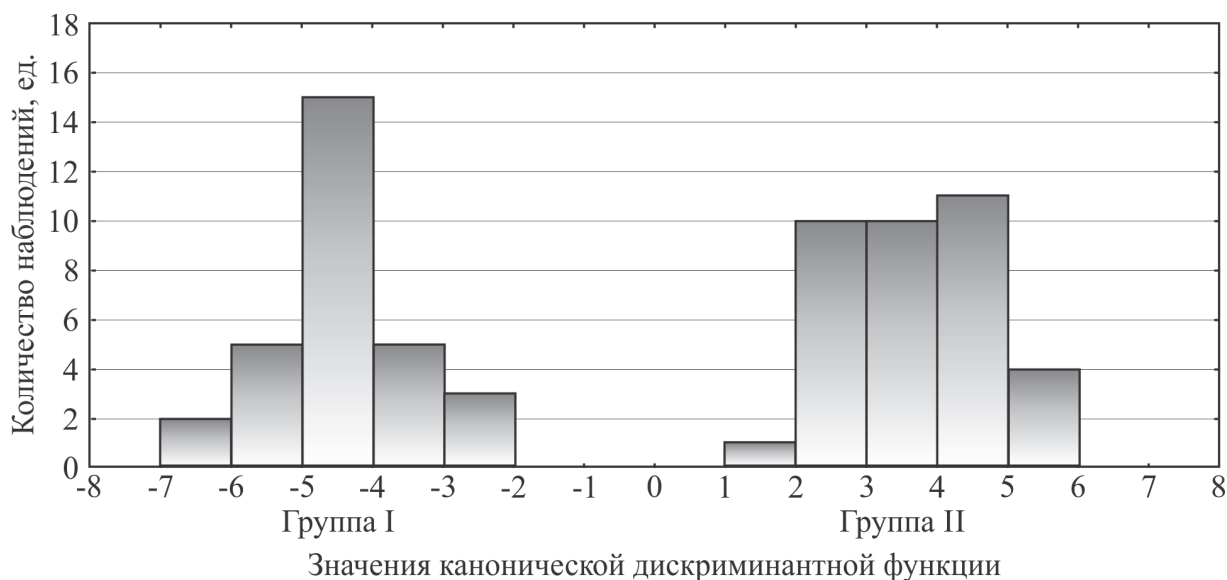


Рисунок 7 – Гистограмма распределения I и II групп по исследованным критериям

Результаты проведённого дискриминантного анализа показали сочетание более выраженных эмоционально-волевых расстройств с пресомническими нарушениями у пациентов с ХРИ.

В пятой главе представлена сравнительная оценка эффективности схем коррекции вторичных инсомнических нарушений при ХРИ, разработанных с учётом этиологического фактора и механизма развития.

Первая схема терапии включала приём химического аналога биогенного амина мелатонина (мелаксена) и антидепрессанта с седативными свойствами (тразодона). Выбор данных препаратов был обусловлен выявлением смешанного типа инсомнии при ХРИ, а также имеющимися изменениями психоэмоциональной сферы в виде тревожно-депрессивного синдрома у пациентов в отдалённом периоде ХРИ. При реализации данной схемы учитывали два основных подхода к лечению инсомнических расстройств – устранение факторов, вызывающих инсомнию, и нормализацию собственного сна.

Вторая схема лекарственной терапии включала приём снотворного лекарственного препарата группы производных имидазопиридина (золпидема). 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.

По данным ПСГ-исследования результаты применения первой схемы терапии показали наилучшие положительные изменения в лечении диссомнии, что выражалось в увеличении глубины и продолжительности сна, улучшении его физиологической структуры и качества (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели полисомнографического исследования, электроэнцефалографии и исследования когнитивных вызванных потенциалов Р300 в 1-й и 2-й группах пациентов до и после лечения, Ме (Q1–Q3)

Показатели	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОВС, мин	339,0 (305,0–374,0)	395,0 (349,0–420,0)*	343,0 (292,0–396,0)	337,0 (260,0–394,0)
Время засыпания, мин	35,0 (30,0–47,0)	26,0 (21,0–31,0)*	38,7 (25,0–65,0)	25,5 (17,5–46,5)*
Латентный период REM, мин	88,0 (64,0–113,0)	79,0 (62,0–107,0)	124,5 (92,0–185,0)	85,2 (64,0–202,0)
Wake, %	18,0 (11,0–23,0)	9,0 (5,0–15,0)*	20,6 (8,0–30,5)	18,2 (7,6–34,3)
S1, %	3,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,0–2,0)*	2,7 (1,9–3,4)	2,0 (1,1–4,7)
S2, %	56,0 (52,0–61,0)	53,0 (50,0–60,0)	55,8 (52,4–62,8)	56,9 (52,5–63,2)
Delta (S3 + S4), %	18,0 (11,0–22,0)	21,0 (16,0–24,0)*	18,3 (13,5–27,8)	16,7 (13,6–20,8)
REM, %	18,0 (17,0–22,0)	22,0 (17,0–26,0)*	16,5 (13,2–19,9)	19,3 (14,4–23,0)
MT, %	3,0 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–2,0)*	3,8 (2,9–4,8)	3,7 (2,3–5,0)
Индекс эффективности сна (ОВС/ВК), %	71,0 (61,0–78,0)	82,0 (72,0–87,0)*	70,5 (58,6–83,4)	76,9 (55,5–84,6)
Количество циклов сна	3,0 (2,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	3,0 (2,0–3,0)	3,0 (2,0–4,0)
ИКС	18,0 (13,0–27,0)	11,0 (9,0–15,0)*	21,1 (10,7–31,8)	16,4 (10,9–33,3)
C3 Delta, %	51,85 (37,6–63,0)	34,7 (21,0–58,2)*	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, %	8,0 (4,5–10,0)	7,4 (6,3–10,7)	6,9 (4,8–10,0)	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 (35,0–64,4)	36,3 (23,8–52,6)*	48,4 (37,0–72,7)	42,1 (30,9–56,3)
C4 Theta, %	9,6 (6,7–14,0)	11,2 (6,4–13,0)	8,05 (5,8–10,7)	10,3 (7,5–11,8)
C4 Alpha, %	24,1 (12,6–36,5)	29,7 (23,4–45,2)*	22,2 (11,5–33,3)	26,5 (17,6–36,9)
C4 Beta1, %	6,9 (4,7–8,7)	8,3 (5,7–11,5)	6,2 (3,7–11,1)	7,1 (4,8–9,7)
C4 Beta2, %	5,7 (4,1–7,7)	7,3 (4,0–11,1)*	5,2 (3,1–8,0)	7,2 (4,1–10,0)*
Латентность Р300 слева, мс	304,0 (292,0–320,0)	293,0 (282,0–304,0)*	324,0 (286,0–330,0)	302,0 (286,0–312,0)*
Латентность Р300 справа, мс	314,0 (300,0–326,0)	300,0 (290,0–310,0)*	304,0 (286,0–328,0)	301,0 (284,0–316,0)*
Амплитуда Р300 слева, мкВ	1,3 (0,8–2,5)	1,4 (1,1–3,2)*	3,2 (1,5–5,0)	3,2 (1,6–5,0)
Амплитуда Р300 справа, мкВ	1,9 (1,0–3,7)	2,1 (1,3–3,4)*	3,3 (0,9–5,6)	3,3 (1,1–5,4)

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

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 МакНемара), объективными признаками эффективности терапии явились:

- уменьшение частоты жалоб на нарушение засыпания – у 33,3 % пациентов ($p = 0,008$);
- 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 – у 36,6% пациентов ($p = 0,005$).

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

В заключении проведено обобщение выявленных особенностей течения диссомнии, взаимосвязи нейрофизиологических и психологических показателей, частично раскрывающей механизмы развития инсомнических расстройств при ХРИ, а также динамики изучаемых параметров при лечении нарушений сна. Установлено, что пациенты в отдалённом периоде ХРИ имели более выраженные качественные и количественные нарушения структуры ночного сна, и найдена оптимальная схема их коррекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации 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 до 18,8 %) и постсомнические (раннее пробуждение) нарушения. Пациенты в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации страдают более тяжёлой формой инсомнии по сравнению с пациентами с нарушениями сна, не контактирующими с токсическими производственными факторами. Выявленные особенности диссомнических расстройств могут использоваться при оценке тяжести хронической ртутной интоксикации.

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 индекс эффективности сна снижен до 70,9 %) и дневной сонливости в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации.

3. Нарушение восстановительной функции сна у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации, 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 хронической ртутной интоксикации 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 отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации, включающего приём мелаксена и тразодона, выражающаяся в улучшении качественных и количественных показателей структуры ночного сна, эмоционально-личностной сферы, концентрации внимания, распознавания стимулов и увеличении 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 %; $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется расширить программу углублённых медицинских осмотров лиц, имеющих профессиональный контакт со ртутью, с включением проведения полисомнографического исследования и психологического тестирования.

При выявлении сочетания увеличенного латентного периода засыпания (> 30 минут), высоких уровней реактивной тревожности (> 45 баллов по шкале Спилбергера – Ханина), депрессии (> 50 баллов по шкале Зунга) и астенического состояния (> 70 баллов по методике Малковой) рекомендовать консультацию профпатолога. Учитывать данные критерии при решении вопроса о профессиональной пригодности.

Предлагается включить в обязательный план обследования пациентов с хронической ртутной интоксикацией проведение полисомнографии с определением латентного периода I стадии сна, времени бодрствования внутри сна и индекса эффективности сна.

При выявлении диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией, рекомендуется назначение 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. Применение разработанной схемы терапии позволит снизить риски прогрессирования когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов с хронической ртутной интоксикацией.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. Психологические корреляты диссомнических состояний у пациентов в отдаленном 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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 др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 904–910.
5. **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.
6. 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.
7. **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.

Публикации в других научных изданиях

8. 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.

9. **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 г.). – Иркутск : ИНЦХТ, 2018. – С. 136–141.

10. Differential diagnosis of sleep disorders in the presence of chronic mercury intoxication / **E. N. Korchuganova**, E. V. Katamanova, N. V. Slivnitsyna, [et al.] // Limnology and Freshwater Biology. – 2022. – № 3. – P. 1326–1329.

Научно-методические издания

11. Метод диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией: методические рекомендации по применению новой медицинской технологии / **Е. Н. Корчуганова**, Е. В. Катаманова, Н. В. Сливницына, И. В. Кудеева. – Иркутск : РИО ИГМАПО, 2023. – 20 с.

Объекты интеллектуальной собственности

1. Способ диагностики диссомнии, связанной с хронической ртутной интоксикацией : Патент № 2801609 С1 Рос. Федерация ; МПК А61В 5/24, А61В 5/16, G01N 33/50 / Катаманова Е. В., **Корчуганова Е. Н.**, Сливницына Н. В., Кудеева И. В., Казакова П. В. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований». – № 2022119991 ; заявл. 20.07.2022 ; опубл. 11.08.2023.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

95% ДИ	– 95%-й доверительный интервал
α -ритм	– альфа-ритм
β_1 -ритм	– низкочастотный бета-ритм
β_2 -ритм	– высокочастотный бета-ритм
Δ -ритм	– дельта-ритм
Θ -ритм	– тета-ритм
C3/C4	– левые/правые центральные отведения
Delta	– дельта-сон (S3 + S4)
Q1–Q3	– интерквартильный размах
REM	– фаза быстрого сна (rapid eye movement)
S1, S2, S3, S4	– первая, вторая, третья, четвёртая стадии медленного сна
SF-36	– Short Form 36
Wake	– время бодрствования внутри сна
ВК	– время, проведённое в кровати
ИКС	– индекс качества сна
КВП	– когнитивные вызванные потенциалы
Me	– медиана
MT	– время движения внутри сна
OBS	– общее время сна
ПСГ	– полисомнография
СЗКЖ	– связанное со здоровьем качество жизни
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
УЗДС	– ультразвуковое дуплексное сканирование
ФГБНУ ВСИМЭИ	– ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
ХРИ	– хроническая ртутная интоксикация
ЦНС	– центральная нервная система
ЭЭГ	– электроэнцефалография

Подписано в печать 16.12.2025. Бумага офсетная. Формат 60×841/16.

Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0

Тираж 100 экз. Зак. № 056-25.

РИО ИНЦХТ

(Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37. E-mail: arleon58@gmail.com)