

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ СОН-БОДРСТВОВАНИЕ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

И.А. Кельмансон

Институт специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: iakelmanson@hotmail.com

Статья поступила в редакцию 13.01.2015; принята к печати 31.01.2015

В промышленно развитых странах интенсивное применение искусственного освещения в темное время суток создает серьезную экологическую проблему, получившую название «световое загрязнение» среды, которое может приводить к нарушениям биологических ритмов. Наиболее значимым и заметным ритмическим феноменом, наблюдаемым в организме человека, является ритм сна-бодрствования и связанные с ним изменения физиологических и психических процессов. Есть и другие, так называемые циркадианные ритмы, включающие процессы, которые меняются с периодичностью приблизительно в 24 часа. Формирование циркадианных ритмов происходит в онтогенезе ребенка, обеспечивается за счет участия эндогенных факторов с вовлечением определенных анатомических структур, и для нормального функционирования циркадианных ритмов сон-бодрствование требует их синхронизация с чередованием темного и светлого времени суток. Нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование представляют собой серьезную клинико-биологическую проблему в детском и подростковом возрастах. Рассмотрены важнейшие клинические варианты нарушений циркадианных ритмов, в числе которых задержка и опережение фазы сна, нерегулярный ритм сон-бодрствование, свободно текущий (несинхронизированный) ритм; нарушения, связанные с длинными перелетами и сменной работой. Обсуждаются главные причины возникновения указанных нарушений, их возможные негативные последствия для ребенка, подходы к диагностике, профилактике и коррекции.

Ключевые слова: мелатонин, сон, фототерапия, хронотип, циркадианные ритмы.

ENVIRONMENTAL, BIOLOGICAL, AND CLINICAL ASPECTS OF CIRCADIAN SLEEP-WAKE RHYTHM DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

I.A. Kelmanson

Institute of Special Education and Special Psychology of the Raoul Wallenberg International University for Family and Child, Saint Petersburg, Russia

E-mail: iakelmanson@hotmail.com

Artificial illumination in the dark time is currently widely used in industrialized countries and poses a serious ecological problem, known as "light pollution", which may lead to disturbed biological rhythms. One of the most important and prominent rhythmic phenomena in humans is the alternation of sleep and wakefulness accompanied by certain fluctuations in physiological and psychical parameters. Several other biological rhythms with periodicity close to 24 hours, known as the circadian rhythms, have also been described. Circadian rhythms develop during early ontogenesis under influences of endogenous factors on certain anatomical structures. The circadian alternations of sleep and wakefulness should be normally entrained into the alternations of the light and dark periods of the day. Disorders in the circadian rhythm of the sleep-and-wake cycle present clinical and biological challenges in children and adolescents. Major clinical forms of circadian rhythm disorders, such as advanced and delayed sleep phase type, irregular sleep-wake type, free-running or non-entrained type, jet lag type, and shift-work type are reviewed in this paper. The main causes of these disorders, their potential negative consequences for children, and possible approaches to their diagnosis, prevention and correction are discussed.

Key words: chronotype, circadian rhythms, melatonin, phototherapy, sleep.

Введение

В промышленно развитых странах интенсивное применение искусственного освещения, особенно в темное время суток, создает серьезную экологическую проблему, получившую название «световое загрязнение» среды (light pollution). Приводя к нарушению суточных ритмов, в том числе цикла бодрствование-сон, «световое загрязнение» может способствовать развитию ряда соматических заболеваний [18, 51]. Чем раньше возникают такие нарушения, тем

к более серьезным последствиям они могут привести в дальнейшем, поэтому «световое загрязнение» имеет особое значение для детей и подростков. Поиск способов предупреждения и коррекции нарушений, которые могут возникать в силу указанных причин, основаны на изучении фундаментальных основ организации суточных ритмов человека и животных. В представленном обзоре рассматриваются важнейшие сведения по указанной проблеме применительно к развивающемуся организму.

Организация циркадианных ритмов у человека

Наиболее значимым и заметным ритмическим феноменом, наблюдаемым в организме человека, является ритм сна-бодрствования и связанные с ним изменения физических и психических процессов [6], так называемые циркадианные ритмы. Термин «циркадианный» означает «вокруг дня» и используется для обозначения процессов, которые меняются с периодичностью приблизительно в 24 часа, и у человека многие физиологические процессы колеблются именно с указанной периодичностью [80]. Формирование циркадианных ритмов обеспечивается при участии эндогенных факторов с вовлечением определенных анатомических структур, выполняющих роль своеобразных внутренних «часов», – так называемых циркадианных пейсмекеров.

Воздействие света на циркадианную систему представлено на рис. 1.

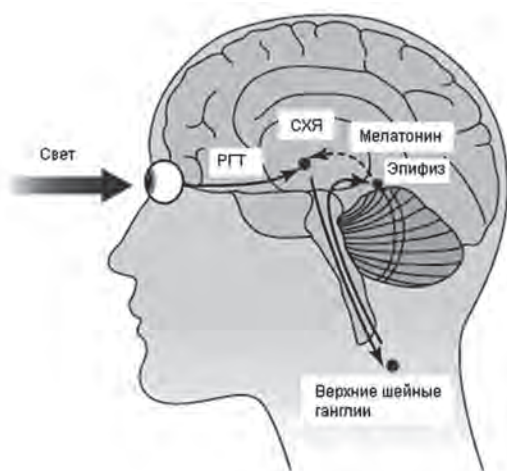


Рис. 1. Анатомические структуры, участвующие в формировании циркадианных ритмов:
РГТ – ретиногипоталамический тракт;
СХЯ – супрахиазматическое ядро

Важнейшим циркадианным пейсмекером у млекопитающих является супрахиазматическое ядро (СХЯ), расположенное в переднем отделе гипоталамуса. Это ядро представляет собой парные образования, локализующиеся по обе стороны третьего желудочка мозга, выше зрительного перекреста. СХЯ содержит клетки, которые способны осуществлять независимую от внешних факторов электрическую осцилляцию с периодом, несколько превышающим 24 часа [5]. Длина такого периода получила обозначение τ (tau), и его средняя продолжительность составляет у человека 24,2 часа. У отдельных индивидов длина периода несколько меньше, у других – больше. Поскольку длина циркадианного периода у человека превышает 24 часа, для синхронизации суточных ритмов с темным и светлым временем суток внешние стимулы должны обеспечивать небольшой ежедневный «сдвиг» на более раннее время. Такие внешние стимулы получили название *Zeitgeber* (нем.: «задающий время»), и их задача – синхронизация (entrainment) СХЯ с чередованием темного и светлого времени суток.

Наиболее сильным синхронизатором для человека является свет, непосредственно не связанный со зри-

тельным восприятием (так называемое невизуальное восприятие света). Световые стимулы при этом достигают СХЯ через ретиногипоталамический тракт (РГТ). РГТ представляет собой моносинаптический путь, соединяющий фоточувствительные ганглионарные клетки сетчатки глаза, содержащие меланопсин, с ЦНС. Невизуальное восприятие света также обуславливает и реакцию зрачков на свет. Важно отметить, что у некоторых пациентов, страдающих слепотой, может иметься остаточная сохранный функция ганглионарных клеток сетчатки, несмотря на нарушение функции «зрительных» клеток: колбочек и палочек. Хотя ганглионарные клетки являются важнейшими фотосенсорными элементами, обеспечивающими формирование циркадианных ритмов, палочки и колбочки также отчасти принимают участие в восприятии невизуальной световой информации за счет взаимодействия с ганглионарными клетками сетчатки [24].

Основным нейротрансмиттером ганглионарных клеток сетчатки является глутамат. Эти клетки также выделяют питуитарный пептид, активирующий аденилциклазу (pituitary adeny cyclase-activating peptide, PACAP), который выступает в качестве котрансмиттера и оказывает сходный эффект на нейроны СХЯ. Эффект глутамата обеспечивается за счет его воздействия на *N*-метил-D-аспарататные (NMDA) рецепторы, что сопровождается последующим повышением внутриклеточного уровня кальция и оксида натрия в нейронах СХЯ. PACAP-содержащие волокна ганглионарных клеток сетчатки также имеют проекционные связи с интергенулярным листком (intergeniculate leaflet, IGL), а тот, в свою очередь, передает сигналы в СХЯ. Нейроны, входящие в состав IGL, используют в качестве котрансмиттеров гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейропептид Y. Нейроны, входящие в состав IGL, могут опосредовать ряд воздействий на СХЯ, связанных с физической активностью, приводящих к сдвигу фазы наступления сна. Не случайно наряду с воздействием света физическая, социальная активность и прием пищи также относятся к числу важнейших синхронизаторов [6].

Еще одной важной структурой, отвечающей за регуляцию цикла сон-бодрствование, является шишковидная железа (эпифиз), которая в темное время суток выделяет гормон, называемый **мелатонином** [16]. При отсутствии света дорсальные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВГ), отвечающего за регуляцию автономных функций, обеспечивают тоническую стимуляцию шишковидной железы [53]. Нейроны ПВГ являются глутаматэргическими и проецируются в симпатические преганглионарные нейроны интермедиолатерального клеточного столба верхнегрудного отдела спинного мозга. Преганглионарные симпатические нейроны обеспечивают холинергическую проекционную связь с постганглионарными нейронами, расположенными в верхнем шейном ганглии. Постганглионарные нейроны являются норадренергическими и имеют проекционные связи с шишковидной железой. Высвобожденные норадреналина стимулирует шишковидную железу за счет воздействия на α - и β -адренорецепторы (прежде всего β_1 -адренорецепторы). Норадренергическая стимуляция шишковидной железы приводит к повышению уровня циклического АМФ в клетках эпифиза (пинеалоцитах), что индуцирует экспрессию

фермента серотонин-N-ацетилтрансферазы, также известного как арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза (AA-NAT). Этот фермент катализирует этап синтеза мелатонина, лимитирующий его скорость, и, как следствие, уровень данного фермента определяет выработку мелатонина.

При наличии света некоторые нейроны СХЯ непосредственно ингибируют нейроны ПВГ, отвечающие за стимуляцию шишковидной железы и выработку мелатонина. Таким образом, свет тормозит выработку мелатонина, а отсутствие ингибирования (отсутствие света) позволяет осуществлять выработку мелатонина. Не случайно мелатонин иногда именуют гормоном темноты. Мелатонин, выделяемый шишковидной железой, воздействует по механизму отрицательной обратной связи на нейроны СХЯ. Мелатонин не является абсолютно необходимым фактором для формирования у человека циркадианных ритмов, так как удаление шишковидной железы сопровождается минимальным эффектом. В СХЯ имеется высокая плотность двух типов мелатониновых рецепторов (MT1 и MT2). Рецептор MT1 сопряжен с белком G и активирует протеинкиназу C. Когда мелатонин связывается с MT1-рецептором нейронов СХЯ, снижаются активирующие сигналы СХЯ. MT2-рецепторы сопряжены с G-протеином, и возбуждение этих рецепторов приводит к ингибированию выработки гуанинциклазы и сдвигу циркадианной фазы.

СХЯ способствует поддержанию состояния бодрствования за счет активирующих сигналов в дневное время суток и способствует поддержанию сна за счет снижения активирующих влияний в ночное время. Это так называемый циркадианный процесс (процесс С) регуляции цикла сон-бодрствование. Другим важнейшим фактором, влияющим на склонность к наступлению сна, является «накопленное бодрствование» (то есть время, прошедшее с момента окончания предыдущего периода сна). Это так называемый гомеостатический процесс (давление сна, процесс S), нарастающий в процессе бодрствования и снижающийся после сна. Указанная двухкомпонентная модель предполагает, что по мере нарастания давления сна до определенного момента одновременно усиливаются циркадианные сигналы, что способствует поддержанию бодрствования, однако затем интенсивность этих циркадианных сигналов снижается, что способствует наступлению сна (рис. 2).

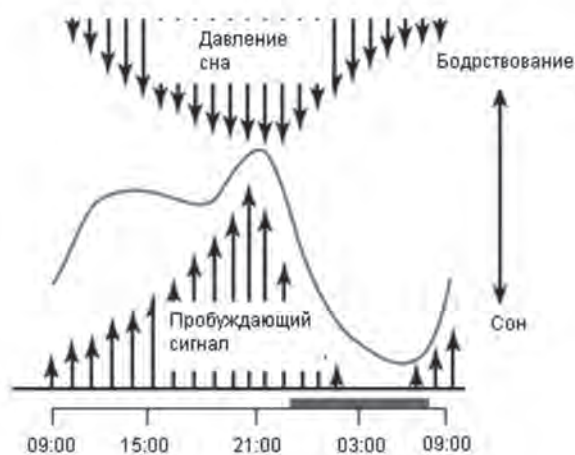


Рис. 2. Взаимодействие циркадианного и гомеостатического компонентов в формировании цикла сон-бодрствование (по [12] с модификациями)

Циркадианный пейсмейкер, предположительно, начинает функционировать уже в последние месяцы внутриутробного развития плода [2]. Так, у недоношенных детей, родившихся на сроках гестации 28–34 недели, были выявлены циркадианные ритмы регуляции температуры тела и чередования эпизодов покоя и двигательной активности; эта периодика составляла около 25 часов [46]. В то же время у новорожденных детей отсутствует суточная ритмика выработки мелатонина. Такая ритмичность формируется лишь к 3 месяцам, а окончательно устанавливается лишь к концу первого года жизни или даже позднее [10].

Способность к бодрствованию в норме достигает своего максимума у детей старшего возраста и взрослых в ранние утренние часы. В послеполуденные часы отмечается снижение активности (от 14:00 до 16:00 часов), а самый низкий уровень активности отмечается с 16:00 до 18:00 часов. Взаимодействие разнонаправленных процессов (гомеостатического давления сна и циркадианного пробуждающего сигнала) позволяет человеку бодрствовать в дневные часы и спать в ночное время. Секреция мелатонина в ночное время оказывает ингибирующее влияние на СХЯ, что способствует поддержанию сна за счет уменьшения пробуждающих сигналов.

Для оценки периодических колебаний в организме требуются определенные маркеры циркадианной фазы. К числу таких важнейших маркеров относятся **минимальные значения ядерной температуры тела** (minimal core body temperature, CBT_{min}), измеряемой в прямой кишке, и **начало выделения мелатонина с наступлением сумерек** (dim light melatonin output, DLMO). Минимальная температура тела отмечается примерно за 2 часа до спонтанного пробуждения человека от ночного сна (у большинства индивидов – в 04:00–05:00 часов утра). Снижение температуры тела во время сна совпадает с повышением уровня мелатонина в плазме. Выделение мелатонина на фоне снижения освещенности начинается примерно за 2–3 часа до отхода ко сну [35]. Ориентировочно можно рассчитать время CBT_{min} следующим образом: $DLMO + 7$ часов. В свою очередь DLMO можно определить по изучению концентрации мелатонина в слюне или плазме крови через определенные интервалы времени при сумеречном освещении в вечерние часы. Можно также осуществлять динамическое наблюдение за уровнем метаболитов мелатонина в моче (6-сульфатоксимелатонина). Пик выделения мелатонина может быть использован в качестве циркадианного маркера, и он фиксируется примерно за 2 часа до CBT_{min} . Если циркадианный ритм (CBT_{min} или DLMO) перемещается на более поздние часы по сравнению с принятой нормой, это отражает **задержку фазы сна**, а перемещение на более ранние часы – **опережение фазы сна**. Постоянно нарастающая задержка DLMO свидетельствует о так называемом нарушении циркадианных ритмов сна по типу **свободно текущих** (free-running type, CRSD-FRT) [60].

Использование ядерной температуры тела в качестве маркера циркадианных ритмов осложняется тем, что прием пищи, двигательная активность и сон могут влиять на время CBT_{min} . В лабораторных условиях для преодоления этих влияний пациента

минимум в течение суток, предшествовавших исследованию, кормят малыми порциями пищи через равные промежутки времени и предлагают в состоянии бодрствования находиться на постельном режиме. На DLMO может повлиять прием ряда лекарственных препаратов, таких как бета-адреноблокаторы и кофеин, при этом наблюдается маскирование DLMO.

Воздействие света на человека в определенные моменты суток оказывает существенное влияние на фазу наступления сна. Воздействие света до момента CBT_{min} приводит к задержке фазы наступления сна, а после момента CBT_{min} – к опережению фазы наступления сна (рис. 3) [11, 35, 45, 64]. Таким образом, воздействие света в ранние утренние часы приводит к ежедневному опережению фазы наступления сна, что компенсирует естественную склонность человека к задержке фазы наступления сна, связанную с превышением τ 24 часов. Выраженность сдвига циркадианных ритмов (также именуемая изменением фазы) зависит не только от времени воздействия света, но и от интенсивности и продолжительности этого воздействия. Кроме того, эффект зависит и от имевшего место предшествующего воздействия света. Так, даже малая интенсивность света может вызывать существенный сдвиг циркадианных ритмов у пациента, находившегося ранее в течение нескольких дней в темной комнате. Люди, ежедневно в течение определенного времени подвергающиеся воздействию естественного света вне помещения (освещенность свыше 10000 люкс), нуждаются в высокой интенсивности света для искусственного сдвига фазы циркадианных ритмов. В то же время исследования, проведенные среди лиц, находившихся в затемненном помещении, выявили, что создание освещенности в 550 люкс было вполне достаточным для сдвига фазы сна, а дальнейшее повышение интенсивности светового воздействия уже существенно не влияло на сдвиг фазы сна и подавление выработки мелатонина [41, 82].

С точки зрения возможности сдвига циркадианной фазы естественный дневной свет является значительно более эффективным воздействием, чем искусственное освещение в помещении. Однако в тех случаях, когда воздействие внешнего естественного освещения оказывается практически невозможным, для терапевтического сдвига фазы сна методом светового воздействия (фототерапии) можно использовать специальные светильники искусственного света, создающие освещенность около 2500 люкс. Видимый световой спектр охватывает диапазон волн длиной от 380 (фиолетовый цвет) до 760 нм (красный цвет), однако голубой цвет (длина волны 460 нм) характеризуется максимальной способностью к сдвигу фазы [41]. По-видимому, это связано с тем, что пигмент меланопсин характеризуется максимальной поглощающей способностью именно этой части спектра. Исходя из сказанного, лечебные лампы для фототерапии «обогащены» именно голубой частью спектра, хотя имеются данные о том, что их эффективность существенно не отличается от тех ламп, которые используют белый свет [66]. Не исключено, что новые конструкции ламп, использующих светодиоды с монохроматическим излучением синего света, окажутся более эффективными. Как интермиттирующее (продолжительность каждого сеанса фототерапии по 15 минут), так и непрерывное воздействие света в течение нескольких часов могут быть в равной степени эффективными [28, 56]. Это обстоятельство имеет значение для тех ситуаций, когда пациент не может длительное время непрерывно сидеть перед лампой. Связь между временем воздействия света и выраженностью сдвига фазы лучше всего отражается так называемой **кривой фазового ответа** (phase response curve, PRC). Такая кривая строится путем отображения степени сдвига фазы в зависимости от времени светового воздействия при постоянной интенсивности света. Согласно принятым правилам, положительная часть вертикальной оси отражает опережение фазы, а негативный сегмент оси – за-

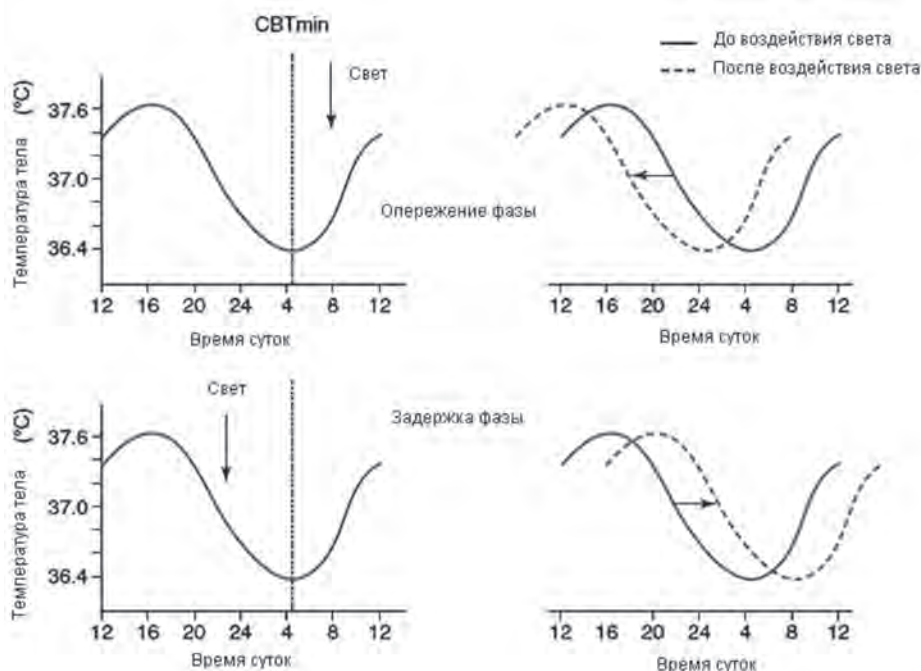


Рис. 3. Влияние воздействия света на сдвиг фазы сна (по [12])

держку фазы. Выраженность сдвига фазы зависит от близости времени светового воздействия к моменту CBT_{min} (рис. 4). Максимальный эффект смещения фазы наступления сна достигается при воздействии света приблизительно за 3–4 часа до суточного минимума температуры тела (в этом случае формируется задержка фазы) или 3–4 часа спустя после этого минимума (возникает опережение фазы). Воздействие света в середине дня оказывает минимальный эффект с точки зрения сдвига фазы [35].

С учетом сказанного, становится очевидным, что избыточность светового воздействия на организм человека и несогласованность времени этого воздействия с естественным чередованием темного и светлого времени суток может сопровождаться нарушениями цикла сон-бодрствование. Именно это и является прямым последствием «светового загрязнения» (light pollution), повышающем риск развития ряда соматических заболеваний [18, 51].

Относительно небольшие дозы мелатонина, назначаемого в качестве лекарственного препарата (0,3–0,5 мг), также могут смещать циркадианную фазу сна, если препарат назначается в определенное время суток. Эффект экзогенного мелатонина минимален, если препарат назначается в темное время суток, когда плазменный уровень собственного эндогенного мелатонина, вырабатываемого эпифизом, и так высок [17, 26]. Мелатонин, назначаемый в более высоких дозах (3–5 мг), может не столько влиять на циркадианный ритм, сколько вызывать прямой снотворный эффект [77], однако такой снотворный эффект незначителен, так как мелатонин обладает коротким периодом полувыведения. Эффект назначения мелатонина может быть также охарактеризован кривой фазового ответа (PRC), при этом такая кривая находится в противофазе со световой кривой, то есть фаза смещена на 12 часов [17, 26] (рис. 5).

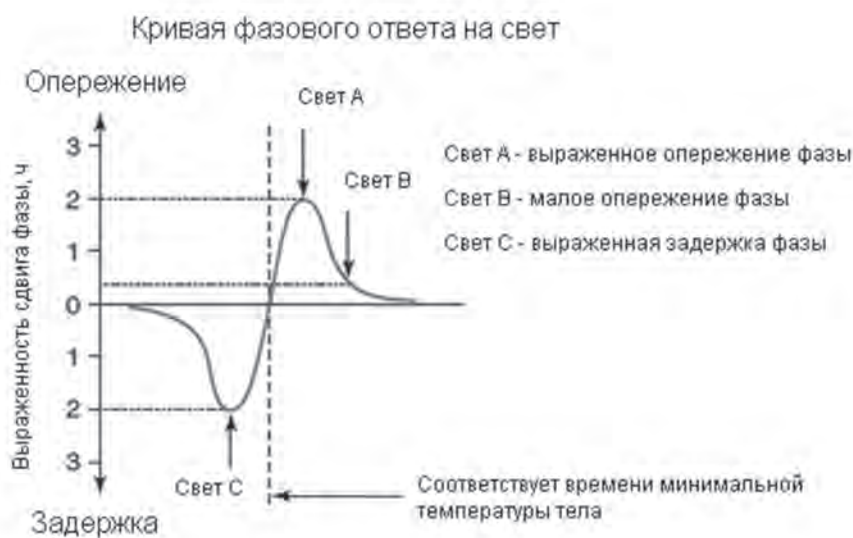


Рис. 4. Кривая фазового ответа на свет (по [12])

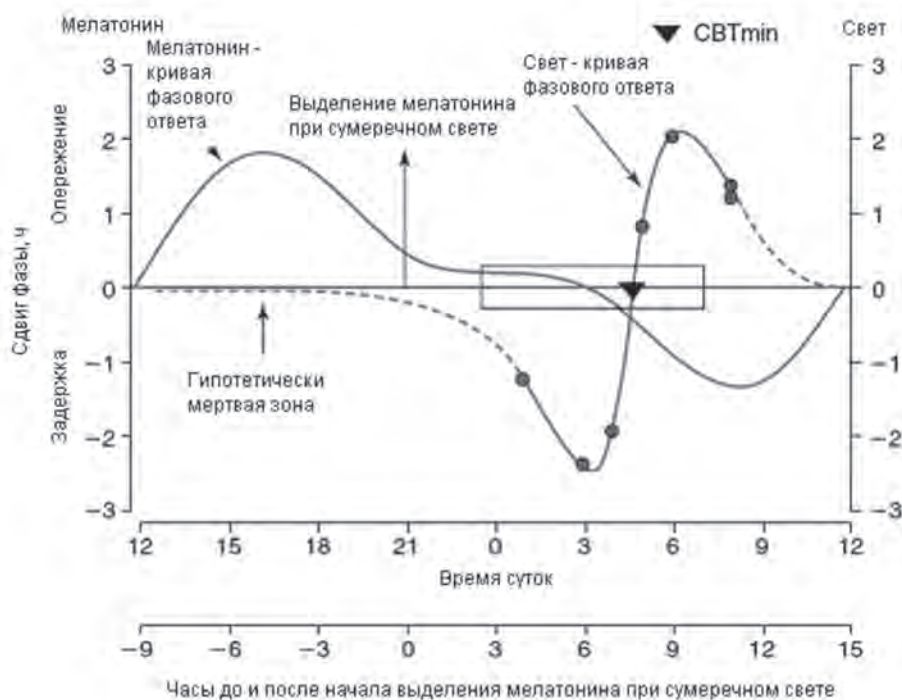


Рис. 5. Сочетанный эффект назначения мелатонина и света на сдвиг фазы сна (по [12])

Если мелатонин назначается в ранние вечерние часы до DLMO, это приводит к опережению фазы сна. Если же препарат назначается к концу предполагаемой ночи и началу дневного времени, то можно отметить задержку фазы. Как можно было бы предположить, кривая изменения фазы в ответ на назначение мелатонина имеет и определенный плоский участок (отсутствие сдвига фазы), который соответствует периоду между DLMO и CBT_{min} , так как в это время уже высок уровень эндогенного мелатонина. Переломный пункт кривой (переход от опережения фазы к задержке фазы) наблюдается ночью, но по времени он может не совпадать с моментом CBT_{min} . Кроме того, форма кривой зависит от дозы назначаемого препарата. При этом можно отметить, что максимальная задержка фазы наступления сна, вызываемая назначением мелатонина, наблюдается при назначении препарата несколько часов спустя после CBT_{min} . Таким образом, назначение мелатонина 1–2 часа спустя после спонтанного пробуждения пациента приводит к максимальной задержке фазы. Однако в клинической практике мелатонин редко назначают в утренние часы, так как связанный с этим снотворный эффект препарата в дневное время суток оказывается нежелательным. Исключения могут составлять те случаи, когда утренний сон желателен для пациента, например, если он работает в ночную смену. В целом, резюмируя эффекты взаимодействия света и мелатонина на циркадианную периодику сна, можно отметить, что яркий свет «отодвигает», а мелатонин «притягивает» циркадианную фазу (рис. 6).

Варианты нарушений циркадианных ритмов сна и бодрствования

С клинической точки зрения большой интерес вызывают различные варианты нарушений циркадианных ритмов сна и бодрствования. Нарушения сна, в том числе и циркадианных ритмов сон-бодрствования, – нередкая ситуация в детском возрасте [2, 4]. Международная классификация расстройств сна (ICSD-2) выделяет критерии диагностики нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствования. При этом у пациента, как правило, должны выявляться рассогласования эндогенных циркадианных ритмов и действия экзогенных факторов, влияющих на время наступления сна и его продолжительность. Такие нарушения должны сопровождаться жалобами паци-

ента на расстройства сна (бессонницу, повышенную сонливость или их сочетание). Наконец, такие расстройства могут сочетаться и с нарушениями социального функционирования, трудовой деятельности, успеваемости. Так, если у пациента наблюдается определенная задержка фазы сна, но такое положение его вполне устраивает и не создает дискомфорта, данную ситуацию не следует рассматривать как нарушения циркадианных ритмов [7]. В соответствии с принятой классификацией, выделяют следующие важнейшие варианты нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствования.

1. Задержка фазы сна (Delayed Sleep Phase Type, Delayed Sleep Phase Disorder, DSPD).
2. Опережение фазы сна (Advanced Sleep Phase Type, Advanced Sleep Phase Disorder, ASPD).
3. Нерегулярный ритм сон-бодрствования (Irregular Sleep-Wake Type, Irregular Sleep-Wake Rhythm, ISWR).
4. Нарушения циркадианных ритмов по типу свободно текущих (несинхронизированных, синдром не-24-часового периода сон-бодрствования) (Free-Running Type, FRT, Non-entrained Type, non-24-hr Sleep-Wake Syndrome, Free-Running Sleep Disorder).
5. Нарушения, связанные с длинными перелетами (Jet Lag Type, Jet Lag Disorder).
6. Нарушения, связанные со сменной работой (Shift-Work Type, Shift-Work Disorder, SWD).
7. Нарушения, связанные с медицинскими состояниями (Due to Medical Condition).
8. Другие, не обозначенные причины (Other CRSD Not Otherwise Specified, NOS).
9. Другие, связанные с применением лекарств или веществ (Other, CRSD Due to Drug or Substance).

При обследовании пациентов с подозрениями на нарушения циркадианных ритмов сна необходимо ориентироваться, прежде всего, на данные анамнеза, а также данные дневника сна, который следует вести минимум в течение 7 дней. В случае необходимости следует ориентироваться на данные специальных исследований, в частности регистрации двигательной активности пациента в течение суток (актиграфии). Следует также учитывать информацию об индивидуальном хронотипе пациента (так называемые «жаворонки» и «совы»). Проведение полисомногра-

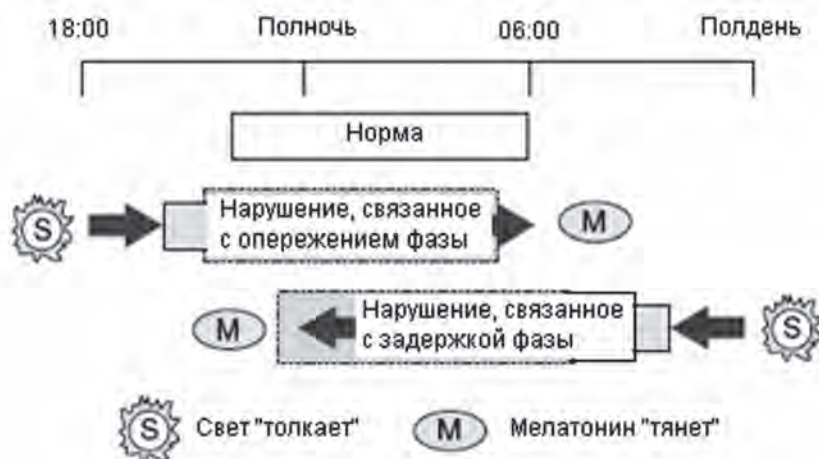


Рис. 6. Влияние солнечного света и мелатонина на циркадианные фазы у лиц с опережением и задержкой фазы сна (по: [11])

фического исследования, предусматривающего комплексную регистрацию многочисленных физиологических параметров во время сна, как правило, не показано, если не предполагается наличие каких-то дополнительных расстройств, например, нарушений дыхания во время сна. Исследованию дневника сна придается особое значение. Различные варианты расстройств циркадных ритмов, полученные на основе дневника сна, представлены на рис. 7.

Задержка фазы сна

Пациенты, страдающие нарушением, связанным с задержкой фазы сна, предъявляют жалобы на невозможность заснуть в приемлемое время, что является своеобразным вариантом инсомнии (бессонницы), связанной с нарушением наступления сна. Если таким пациентам дать возможность следовать своему выбранному графику сна и бодрствования, они будут иметь достаточную продолжительность сна и чувствовать себя отдохнувшими при пробуждении [7, 11, 28, 45]. Однако в силу социальных потребностей такие лица часто вынуждены вставать раньше, чем им того бы хотелось, и часто чувствуют сонливость в дневное время суток. Вот почему они жалуются на трудности при пробуждении и повышенную дневную сонливость вследствие короткой продолжительности сна. В отличие от лиц, у которых задержка сна связана с вынужденными внешними обстоятельствами, пациенты с задержкой фазы сна не могут заснуть раньше оптимального для них времени за исключением тех ситуаций, когда они сильно страдают от дефицита сна. Задержка фазы сна является наиболее распространенным вариантом циркадианных расстройств сна. Данная патология чаще всего выявляется у подростков и молодых взрослых лиц, и распространенность указанной патологии в этих возрастных группах достигает 7–16%. На долю лиц с задержкой фазы сна приходится примерно 10% всех пациентов, обследующихся по поводу инсомний. Семейные случаи данного расстройства выявляются примерно у 40% пациентов [7].

Показано, что задержка фазы сна нередко генетически обусловлена и связана с патологией генов, регулирующих циркадианные ритмы у человека, в частности: *hPer3* [9, 21, 72], *AA-NAT* [31]. Еще одной причиной может быть индивидуальное, присущее данному пациенту, увеличение периода τ . Воздействие яркого света в вечерние часы (в том числе вследствие «светового загрязнения»), приводящее к сдвигу фазы сна на более позднее время, или, напротив, недостаточное воздействие света в утренние часы могут усугубить указанное расстройство. Использование дневников сна и актиграммы, как правило, позволяет документировать стабильную задержку фазы наступления сна, причем в типичных случаях сон наступает в интервале от 01:00 до 06:00 часов, а пробуждение от сна – поздно утром или в полуденные часы (от 10:00 до 14:00). При необходимости пациента посещать школу ему приходится пробуждаться раньше желаемого времени, что приводит к недосыпанию. В выходные, праздничные дни и во время каникул пациент спит до поздних утренних или полуденных часов. Изучение хронотипа пациента при помощи опросников выявляет ночной хронотип («совы»). Максимальная секреция мелатонина (DLMO) у этих пациентов запаздывает; как и следует ожидать, с существенным опозданием фиксируется и минимальная ядерная температура тела (CBT_{min}). При этом некоторые исследователи выявляли, что минимум ядерной температуры тела у пациентов с задержкой фазы сна наблюдается в более ранние часы сна по сравнению с клинически здоровыми лицами [71, 75]. Так, у лиц с задержкой фазы сна минимальная температура тела выявляется примерно в середине времени сна, тогда как у здоровых пациентов – ближе к последней трети периода сна [75]. Другие исследователи не выявили такой специфики времени регистрации минимальной температуры тела у лиц с задержкой фазы сна [49].

Лечение задержки фазы сна включает хронотерапию (модификацию графика сна), использование яркого утреннего света, назначение мелатонина в вечерние часы.

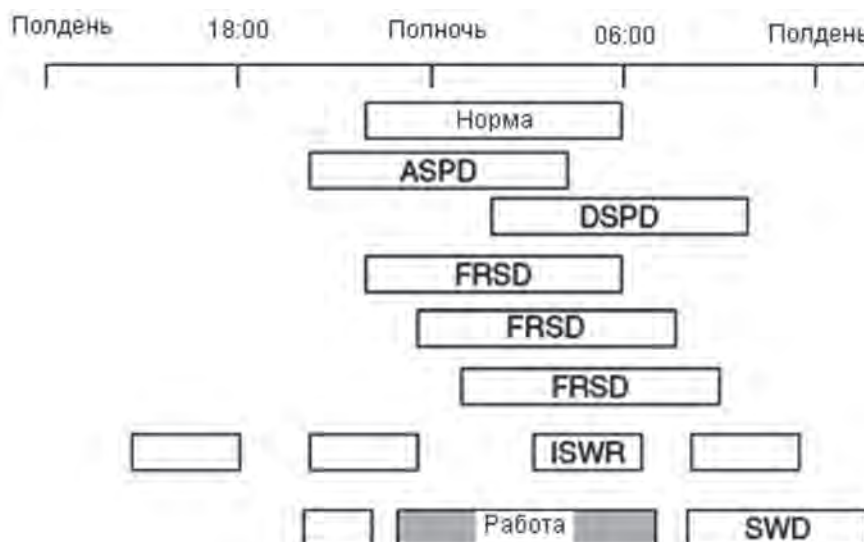


Рис. 7. Схема различных вариантов нарушений циркадного ритма сна, полученных на основе дневников сна:

ASPD – опережение фазы сна; DSPD – задержка фазы сна; FRSD – нарушения циркадианных ритмов по типу свободно текущих; ISWR – нерегулярный тип; SWD – нарушения, связанные со сменной работой. (По: [11; 45]). Ненадписанные прямоугольники обозначают отдельные фрагменты сна.

Хронотерапия предполагает постепенный сдвиг времени наступления сна до достижения оптимального времени засыпания [25]. Данный метод предполагает постепенный сдвиг времени наступления сна ребенка на все более поздние часы с «шагом» 3 часа. Например, если ребенок обычно засыпает лишь в час ночи, то время укладывания ребенка спать сдвигают ежедневно: сначала до 04:00 часов, затем до 07:00 часов и т. п. Ребенку не позволяют спать в иное время суток. Такие пошаговые сдвиги осуществляют до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое время сна (например, 22:00 часа). Очевидно, такой метод лечения требует, чтобы ребенок как минимум в течение недели не посещал детские учреждения, и практически реализовать этот подход проще всего во время каникул. Нарушается и ночной сон самих родителей, которые должны подстраиваться к режиму сна ребенка, что также создает трудности и неудобства. Вот почему хронотерапия используется как крайний метод поведенческой терапии.

Чаще в качестве терапевтического воздействия используют фототерапию. Оптимальное время, доза и продолжительность назначения яркого света для лечения задержки фазы сна окончательно не определены, однако типичные рекомендации предполагают создание освещенности от 2500 до 10000 люкс в утренние часы продолжительностью 1–2 часа. Детям обеспечивают яркое освещение в утренние часы (между 06:00 и 09:00), продолжительностью 1–2 часа, освещенностью 2500 люкс. Ребенок, сидя перед лампой, может заниматься своими делами. В вечернее время освещенность, напротив, ограничивают. Подобный метод может способствовать сдвигу времени наступления сна ребенка на более ранние часы [13]. Наступление сна наблюдается на 1,5 часа раньше у пациентов, которым назначалась фототерапия в течение 5 дней [76].

С проведением фототерапии может быть связана одна проблема: яркий свет может назначаться пациенту в неподходящий момент времени по отношению к его суточному температурному минимуму. Например, если пациент регулярно просыпается в 11:00, его минимальная суточная температура ядра тела может наблюдаться в 08:00–09:00 часов. Таким образом, воздействие яркого света в период от 06:00 до 08:00 часов (то есть до суточного температурного минимума) может приводить к дальнейшей задержке фазы сна. Вот почему фототерапию следует начинать за 1–2 часа до естественного времени пробуждения пациента, а далее световое воздействие нужно начинать каждый день на 30 мин–1 час раньше [13]. Естественное время пробуждения пациента можно оценить, дав ему возможность выспаться по потребности, лучше в выходные дни. Начало лечения в выходные дни позволяет обеспечить адекватное воздействие света в более поздние часы, чем это можно было бы сделать в будние дни. После начала фототерапии пациенту рекомендуют каждый день стараться ложиться спать на 30 мин–1 час раньше. Когда удается достигнуть оптимального времени засыпания пациента, можно продолжить «поддерживающую» фототерапию с частотой 1–2 дня в неделю.

Для лечения задержки фазы сна предлагаются и различные схемы назначения мелатонина. Целью является назначение мелатонина до момента максимального его суточного высвобождения, что направ-

лено на более раннее наступление фазы сна. Используются дозы 0,3 и 3,0 мг препарата, и выраженность сдвига фазы сна на более ранние часы зависит от времени назначения мелатонина (чем раньше назначается, тем больше эффект) [49]. Примечательно, что назначение мелатонина в большей степени влияет на время пробуждения пациента, чем на время засыпания. Предлагается также использовать мелатонин в дозе 5 мг за 5 часов до DLMO, что также оказывается эффективным, в частности, у детей с неврологическими заболеваниями [33, 50, 74]. Современные рекомендации предполагают назначение препарата либо в дозе 0,3–5,0 мг за 2–3 часа до DLMO или за 5–7 часов до обычного времени отхождения ко сну. Сочетание фототерапии и назначения мелатонина оказывается более эффективным, чем применение какого-то одного метода изолировано [54]. Побочные эффекты назначения мелатонина невелики: в ряде случаев они проявляются в виде головной боли, головокружения, тошноты, сонливости. В высоких дозах мелатонин может нарушать выработку половых гормонов [16]. Исходя из указанных обстоятельств, некоторые клиницисты не рекомендуют длительно использовать мелатонин у детей и подростков.

Опережение фазы сна

Еще одним вариантом нарушений циркадианных ритмов сон-бодрствование является опережение фазы сна. Полагают, что это достаточно редкое нарушение, если для его диагностики используются строгие критерии. Чаще наблюдаются отдельные проявления опережения фазы сна, в частности, изолированные ранние утренние пробуждения. Нередко пациенты способны сохранять состояние бодрствования, но не способны достаточно продолжительно спать. Ранние утренние пробуждения могут сочетаться и с симптомами депрессии [3]. Распространенность указанного нарушения недостаточно хорошо изучена, однако полагают, что она составляет примерно 1% у лиц среднего возраста, и частота данной патологии увеличивается с возрастом, встречаясь с одинаковой частотой среди мужчин и женщин. Реже указанная патология наблюдается у детей и подростков. Описаны семейные случаи данного нарушения, которые связывают с мутацией гена «циркадианных часов» *hPer2* [69]. Диагностические критерии предполагают, что период сна приходится на более ранние часы по сравнению с желаемым временем укладывания спать и пробуждения. Для документирования данной патологии необходимо использование дневника сна или актиграфии минимум в течение 7 дней. Пациенты жалуются на невозможность сохранять бодрствование в вечерние часы для выполнения необходимой работы и на пробуждение в ранние утренние часы [59].

Дифференциальный диагноз предполагает исключение нарушения гигиены сна (сон в вечернее или полуденное время), избыточного употребления кофеина и психостимулирующих препаратов и наличия депрессии, которая может сопровождаться лишь ранними утренними пробуждениями. При исследовании хронотипа у пациентов выявляется утренний тип – «жаворонки». Анализ дневника сна выявляет стабильное опережение периода: время начала сна приходится на интервал от 18:00 до 21:00 часов и пробуждения – на интервал от 02:00 до 05:00 часов. Ис-

следование циркадианных маркеров (ядерной температуры тела или начала сумеречного выделения мелатонина) выявляет опережение этих феноменов. Лечение может предполагать проведение хронотерапии с постепенным смещением фазы сна на более раннее время до достижения желаемого времени сна [48]. Однако для большинства пациентов такая терапия оказывается неэффективной. Более эффективным представляется назначение яркого света в вечерние часы: с 19:00 до 21:00 часов. В одном из исследований пациентам назначался свет, создающий освещенность 4000 люкс, в течение 11 последовательных дней, затем 2 раза в неделю в течение 3 месяцев (поддерживающее лечение) [37]. Еще одним подходом к лечению опережения фазы сна является избегание света в ранние утренние часы, которое само по себе способствует опережению фазы сна. Потенциально эффективным могло бы быть назначение мелатонина в ранние утренние часы, однако такой подход затруднителен, так как потребовал бы пробуждения пациентов и их активного функционирования в это время, что противоречило бы задачам терапии.

Нерегулярный ритм сон-бодрствование

Это нарушение характеризуется отсутствием четкого чередования периодов сна и бодрствования. В типичном случае периоды сна и бодрствования неправильно распределены в течение суток [7]. Распространенность указанного нарушения точно не изучена. Чаще всего оно выявляется у пожилых пациентов, страдающих деменцией, или у молодых пациентов с симптоматикой умственной отсталости, пребывающих в специализированных учреждениях [1]. Данному нарушению способствуют несоблюдение гигиены сна, недостаточное воздействие внешних синхронизаторов, прежде всего света, недостаточность физических упражнений и социальной активности [81]. У некоторых пациентов отмечается снижение циркадианной амплитуды активирующих сигналов, формирующихся в супрахиазматическом ядре. Динамическое изучение актиграфии в течение минимум 7 дней у детей старшего возраста и подростков, страдающих таким расстройством, выявляет множественные нерегулярные эпизоды сна (минимум 3) на протяжении суток. При этом общая продолжительность сна нормальная для соответствующего возраста. Диагноз предполагает наличие жалоб на повышенную дневную сонливость или инсомнию (при этом жалобы часто предъявляют родители или лица, осуществляющие уход за пациентом, а не сам пациент). Лечение данной патологии направлено на консолидацию периодов сна и бодрствования. Определенную пользу оказывает воздействие света в дневные часы [8]. Применение препаратов мелатонина в большинстве случаев оказывается неэффективным у взрослых пациентов с интеллектуальными нарушениями [65]. Однако имеются данные об эффективности применения мелатонина у детей с задержкой психического развития: лечение в течение 4 недель с назначением мелатонина в дозе 3 мг способствовало увеличению продолжительности сна с 5,9 до 7,3 часа и повышению эффективности сна (отношению времени сна к общему времени пребывания в постели) с 69,3 до 88% [52]. Лечение также предполагает использование яркого света в течение дня, структурированную дневную активность и снижение воздействия шума

и света в ночное время суток. Применяются также снотворные препараты.

Несинхронизированные ритмы сна и бодрствования

Нарушения циркадианного ритма сон-бодрствование **по типу свободно текущих** (не-24-часовых) характеризуются прогрессивной ежедневной задержкой наступления сна. Имеются периоды, когда пациенты могут жаловаться на инсомнию, ранние утренние пробуждения, дневную сонливость, что зависит от соотношения внутренних циркадианных ритмов и времени суток. Эти жалобы возникают, когда циркадианные ритмы сон-бодрствование не совпадают по фазе с общепринятым временем сна и бодрствования. Например, когда СВТ_{min} приходится на дневное время, отмечается сонливость в дневные часы и инсомния в ночное время. Если циркадианная фаза совпадает с нормальным периодом сон-бодрствование, жалобы могут отсутствовать. Ежедневно отмечается сдвиг наступления сна на 1–2 часа [7, 38].

С учетом ведущей роли света в синхронизации циркадианного пейсмекера с 24-часовой продолжительностью суток не удивительно, что несинхронизированность циркадианных ритмов весьма типична для слепых пациентов [40]. Данное патологическое состояние, предположительно, наблюдается у 1/3–2/3 лиц с тотальной слепотой (что в целом составляет 1% лиц с нарушениями зрения). Около 70% из них имеют жалобы на хронические расстройства сна. Реже несинхронизированные циркадианные ритмы наблюдаются у зрячих индивидов [30].

Причиной нарушения синхронизации цикла сон-бодрствование у слепых пациентов является отсутствие функционирующего пути сетчатка – ретиногипоталамический тракт – супрахиазматическое ядро гипоталамуса. Неспособность к синхронизации приводит к тому, что пейсмекер возвращается к своему исходному не-24-часовому периоду. Это во многих случаях приводит к хроническому нарушению цикла сон-бодрствование, сопровождающемуся периодами хорошего сна, чередующимися с периодами плохого сна и повышенной сонливости в дневные часы. Затем вновь наступает период хорошего сна, и такая симптоматика приобретает циклический характер, поскольку внутренние не-24-часовые циркадианные периоды не согласуются с 24-часовой социальной дневной активностью. Клинические проявления могут формироваться в любом возрасте, начиная с рождения, и обычно совпадают по времени или возникают вскоре после утраты световосприятия [40]. Заболевания, сопровождающиеся повреждением ганглионарных клеток (например, глаукома), приводящие к повреждению зрительного нерва (например, ретинопатия недоношенности), а также требующие удаления глазного яблока (например, ретинобластома, травма) с максимальной вероятностью приводят к формированию данного нарушения. Характер субъективно предъявляемых пациентом жалоб зависит от его возраста.

Как правило, исследователи, изучающие данное нарушение у лиц, страдающих слепотой, используют в качестве маркеров циркадианного периода физиологические показатели, такие как уровень мелатонина и его метаболитов, кортизола или температуру тела, измеренные в лабораторных или домашних услови-

ях, а не полагаются исключительно на жалобы пациентов. Средний циркадианный период этих маркеров составляет приблизительно 24,5 часа (от 23,8 до 25,1 часа) [43].

Однако следует отметить, что ритм сон-бодрствование у таких незрячих пациентов не выглядит полностью несинхронизированным, что связано с наличием иных, не световых «замещающих временных указателей», в числе которых – строгая регламентация режима дня, физические упражнения, прием пищи и социальные взаимодействия [47]. Вот почему не все пациенты, имеющие не-24-часовые циркадианные ритмы, предъявляют субъективные жалобы на нарушения сна [68], и некоторые имеют период ритма сон-бодрствование, близкий к 24 часам [43]. Кроме того, в небольшом числе случаев (около 5%) пациенты могут сохранить циркадианную фоторецепцию даже при отсутствии зрения [36, 79]. Этим слепые пациенты отличаются от зрячих пациентов, имеющих несинхронизированный цикл сон-бодрствование, у которых цикл имеет более длинный период, близкий к 25 часам. Лабораторные исследования показали, что такие длинные периоды наблюдаются у зрячих лиц тогда, когда они имеют свободный доступ к свету и неограниченную возможность спать. Эти пациенты имеют тенденцию ложиться спать каждый день все позднее и позднее, подвергаясь воздействию света все в более поздние часы, что приводит к систематической ежедневной задержке фазы сна и формированию отчетливого 25-часового периода сон-бодрствование [70].

Можно в целом отметить, что у слепых пациентов нарушения синхронизации связаны с внутренними причинами, физически обусловлены и необратимы (хотя и могут быть скорректированы); при этом нарушения не связаны с какими-то психическими расстройствами. В то же время у зрячих пациентов нарушения синхронизации вызваны поведенческими расстройствами, могут быть связаны с психическими нарушениями, являются транзиторными и обратимыми.

Если принять во внимание, что для диагностики несинхронизированного ритма требуется наличие жалоб пациента на дефицит сна и повышенную дневную сонливость, можно предположить, что у лиц с полной слепотой и не-24-часовым периодом при отсутствии субъективных жалоб на расстройства сна формально нет оснований для диагностики патологии. Однако такой взгляд был бы ошибочным, так как у этих пациентов потенциально имеются иные многочисленные нарушения, связанные с изменениями циркадианного периода (например, когнитивных функций, настроения, метаболизма), которые могут проявляться даже при отсутствии отчетливых жалоб на нарушения сна. Показано, что формирование периода активности и показатели различных когнитивных функций определяются фазовым отношением периодов сна и бодрствования [14, 34, 78], причем эти закономерности в полной мере относятся и к пациентам, страдающим слепотой [42]. Пробуждение пациента в момент времени, не соответствующий циркадианной фазе, даже при относительно удовлетворительном качестве сна может сопровождаться нарушением функционирования в дневные часы [42].

Лечение расстройства, связанного с отсутствием синхронизации, представляет собой сложную задачу.

С учетом того, что большинство пациентов не обладают способностью реагировать на свет, наиболее перспективным представляется назначение препаратов мелатонина [40]. Рекомендуемые дозы различны: более ранние исследования указывали на эффективность 5 мг [44] и 10 мг [60] препарата, в дальнейшем было выявлено, что назначение препарата и в более низких дозах ($\leq 0,5$ мг) оказывается не менее, а может быть, и более эффективным [29, 39]. Клинический эффект от назначения мелатонина может возникать тогда, когда прием препарата по времени совпадает с опережением фазы на кривой PRC. Если лечение было изначально назначено с целью вызвать опережение фазы, синхронизация может наблюдаться уже в течение нескольких дней, и пациент ощущает положительный эффект. Если же по времени препарат назначен несвоевременно, то эффект может формироваться с задержкой или вообще не отмечаться [29, 44]. Индивидуальная длина циркадианного периода также может оказывать влияние на эффект применения мелатонина, и чем больше она превышает 24 часа, тем труднее достичь эффекта [81]. Исследования, проведенные среди слепых пациентов, страдавших выраженной бессонницей вследствие смещения фаз суточных ритмов, показали, что 3 недели регулярного использования утром комплекса «замещающих временных указателей» (точный подъем, холодный душ, обильный завтрак, 20 минут на велоэргометре) привели к выраженному улучшению синхронизации циркадианных ритмов. В течение последующих 4 недель эта синхронизация сохранялась и совпадала с улучшением субъективного качества сна [6].

Джет-лаг

Актуальной проблемой стали нарушения ритма сон-бодрствование, связанные с перелетами на большие расстояния, и в современных условиях с подобными ситуациями приходится сталкиваться не только взрослым, но также детям и подросткам. Подобные нарушения получили наименование jet lag. Они связаны с разбалансировкой внутренних циркадианных ритмов и внешнего времени, возникающей в связи с быстрым перемещением в новый часовой пояс. При этом у пациента должны отмечаться жалобы на нарушения сна и/или функциональные нарушения в дневное время суток. Исследования свидетельствуют о том, что jet lag начинает проявляться при смещении минимум на два часовых пояса [7, 58].

Десинхронизация может приводить к нарушению сна, бодрствования и работоспособности. Выраженность дисфункций зависит от числа пересеченных часовых поясов, направления путешествия (перелеты с востока на запад переносятся лучше, чем в противоположном направлении); степени недосыпания во время перелетов, наличия синхронизаторов с местным временем (воздействия естественного света в пункте назначения). Перелеты с востока на запад переносятся лучше потому, что организм оказывается в состоянии опережения фазы сна по сравнению с локальным временем. В подобных условиях адаптироваться легче, так как организм сам по себе имеет внутренне присущую ему задержку фазы (τ больше 24 часов). Напротив, при перелетах с запада на восток организм оказывается в ситуации задержки фазы, поэтому человеку труднее адаптироваться к новому часовому поясу с опережением фазы. Пока-

зано, что последующая адаптация к условиям нового часового пояса идет со скоростью 1 день адаптации на каждый час изменения часового пояса. При ночных перелетах неизбежно возникает и некоторый дефицит сна. В этой ситуации путешественнику может помочь короткий сон по прибытии на место назначения. Доступ к естественному освещению на месте нового назначения зависит от времени года, погоды и графика работы. Рекомендуется принимать пищу по местному графику. Важно отметить, что перелет на 6 часовых поясов и более может вызвать сдвиг фазы в противоположном направлении (то есть к «неправильной» адаптации), что именуется как **антидромная ресинхронизация (antidromic re-entrainment)**. Например, после перелета с запада на восток с пересечением 9 часовых поясов минимальная температура тела путешественника (CBT_{min}), отмечавшаяся в 05:00 по старому часовому поясу, будет фиксироваться в 14:00 по новому часовому поясу. В этой ситуации воздействие на него утреннего солнечного света в новом часовом поясе приведет к задержке фазы, поскольку воздействие света будет происходить до CBT_{min} . В то же время для путешественника как раз необходимо обратное: формирование опережения фазы сна. Вот почему некоторые исследователи считают, что любые перелеты, захватывающие свыше 8–10 часовых поясов, следует рассматривать как эквивалент перелету с востока на запад, и мероприятия в этих случаях должны быть направлены на профилактику прогрессирующей задержки фазы сна. Симптомы, ассоциированные с jet lag, включают дневную утомляемость или сниженную бодрость, невозможность заснуть ночью (при перелете с запада на восток), ранние утренние пробуждения (при перелете с востока на запад). Прочие симптомы могут включать дезориентацию, патологию желудочно-кишечного тракта (нарушение аппетита), нарушение времени дефекации, повышенное мочеотделение, нарушения менструального цикла, нарушения метаболического ответа (на инсулин и другие гормоны), патологию сердечно-сосудистой системы. Симптоматика может ухудшиться на фоне стрессов, связанных непосредственно с перелетами.

Было предложено несколько подходов к лечению jet lag в зависимости от направления перелета. При этом для выбора оптимальной тактики важнейшей проблемой является определение времени минимальной температуры тела, а также возможность соблюдения гигиены сна на месте перелета с учетом требуемой социальной активности индивида. К числу общих мер по соблюдению гигиены сна можно отнести сон в затемненном, тихом помещении; при необходимости использовать беруши и затемняющие накладки на глаза. Если перелет долгий, может помочь сон во время полета в соответствии с предполагаемым временем сна в пункте прибытия. В целом следует избегать дневного сна в пункте прибытия, так как дневной сон устраняет световую стимуляцию, что может затруднить адаптацию, если дневной сон наблюдается именно в то время, когда солнечный свет мог бы способствовать сдвигу циркадианных ритмов в нужном направлении. Однако нужно помнить, что дневной сон может быть необходим для поднятия работоспособности, если это требуется в силу определенных социально обусловленных обстоятельств. При перелете с запада на восток у пациента отме-

чается задержка фазы сна, и требуется сдвиг фазы в сторону опережения. Подходом к решению проблемы является профилактическое осуществление сдвига фазы в сторону опережения на 1 час ежедневно при помощи воздействия яркого света в утренние часы еще до начала перелета [27, 55]. По прибытии в пункт назначения следует обеспечить наличие света в утренние часы (при условии, что он будет воздействовать после момента CBT_{min}), избегать яркого света в вечерние часы (чтобы не спровоцировать задержку фазы сна). Может оказаться эффективным назначение мелатонина до момента CBT_{min} . Назначение снотворных препаратов может способствовать наступлению сна, однако не улучшает ощущения бодрости пациента на следующий день [32]. Даже в тех случаях, когда индивид обеспечен достаточным временем сна, можно ожидать снижения бодрости к моменту CBT_{min} . Психостимуляторы (например, кофеин) могут способствовать поддержанию состояния бодрости в дневное время суток на новом месте. Исследования выявили эффективность армодафинила (R изомера модафинила), назначение которого способствовало повышению бодрости пациентов после перелета с запада на восток с пересечением шести часовых поясов [57]. При перелетах с востока на запад у пациента отмечается опережение фазы по сравнению с местным временем (требуется формирование задержки фазы). Можно предпринять попытки обеспечить задержку фазы до начала путешествия (позже лечь спать и позже вставать), при этом использовать яркий свет в вечернее время в течение 1–3 часов. В пункте прибытия следует избегать воздействия яркого света в утренние часы, если это происходит вскоре после момента CBT_{min} , чтобы избежать опережения фазы сна. Воздействие света в вечерние часы (до момента CBT_{min}) может оказаться полезным, так как способствует задержке фазы сна. Прием мелатонина перед сном до момента CBT_{min} может обладать гипнотическим действием, но приводит к сдвигу фазы сна в неправильном направлении (способствует опережению фазы сна). Поэтому при назначении мелатонина таким пациентам рекомендуется его использовать в малой дозе (во избежание длительного гипнотического действия) и принимать во второй половине ночи. Прием мелатонина после пробуждения, хотя и будет способствовать сдвигу фазы сна в нужном направлении (задержке), может вызывать сонливость пациента в дневное время, что снижает эффект лечения. Особую проблему представляют случаи, когда пациенту приходится пересекать более 8 часовых поясов. Трудность в выборе верного терапевтического подхода в этом случае состоит в том, что воздействие света может произойти «по другую сторону» CBT_{min} . Исходя из сказанного, после перелетов на восток следует избегать воздействия света в очень ранние часы (чтобы не произошло неверной задержки фазы сна); при перелете на запад следует в течение 2–3 дней избегать воздействия света в сумеречное время (во избежание неадекватного опережения фазы сна) [58]. В дальнейшем свет в соответствующее время суток может способствовать адаптации.

Сменная работа

Нарушения циркадианных ритмов, **связанные со сменной работой**, актуальны преимущественно

для взрослых лиц, однако в последние годы нередко встречаются и у подростков в связи с их трудовой деятельностью. Данное нарушение характеризуется повышенной сонливостью или бессонницей, возникающей у пациентов на фоне сменной работы, приходящейся на естественное время сна. Для диагностики данное нарушение по срокам должно длиться как минимум 1 месяц. Дневник сна или актиграфия, регистрируемые минимум в течение 7 дней, выявляют рассогласования времени сна и циркадианных ритмов. От 5 до 10% работников со сменным графиком предъявляют жалобы, укладывающиеся в отчетливую симптоматику нарушений сна. Дополнительными факторами риска указанного расстройства является воздействие света в утренние часы; кроме того, чаще это расстройство выявляется у женщин. Повышенная сонливость в ночное время может быть связана как с накапливающимся давлением сна, так и, что более важно, утратой стимулирующих циркадианных сигналов. Дневники сна позволяют документировать нарушения режима дня и их негативное влияние на сон. Получить данные о времени суточного температурного минимума у пациентов редко представляется возможным. Дневной сон у лиц, работающих в ночную смену, составляет менее 5–6 часов. При этом большинство работников не имеют возможности циркадианной адаптации вследствие социальных обязательств. Как правило, они подвергаются воздействию яркого света после момента СВТ_{min} по дороге с ночной работы домой, и, как следствие, у них формируется опережение фазы сна. Воздействие яркого света перед началом смены (до момента СВТ_{min}) и избегание света в ранние утренние часы (профилактика опережения фазы сна) может потенциально сдвигать СВТ_{min} на период дневного сна [15].

Плановые эпизоды сна до выхода на смену или в начале смены могут способствовать повышению чувства бодрости во время работы [62]. Двухчасовой сон в позднее послеполуденное время до выхода на ночную смену оказывается более эффективным, чем 2-часовой сон во время смены. В тех случаях, когда удается сместить момент регистрации минимальной температуры тела на время нормального сна, достигается улучшение функционирования в ночное время и улучшение психомоторных характеристик [20]. При этом используются такие воздействия, как яркий свет во время рабочей смены, темные очки при возвращении домой и назначение мелатонина перед

сном. Можно также отметить, что те лица, у которых СВТ_{min} регистрировалась в самое позднее время, были способны полностью адаптироваться к новому графику [19]. Циркадианная фаза при этом оценивалась по показателю максимального сумеречного выделения мелатонина, а СВТ_{min} рассчитывался как DLMO + 7 часов.

Мелатонин, назначаемый до утреннего сна после ночной смены, приводит к минимальному изменению общей продолжительности сна и мало влияет на изменения циркадианных показателей, вызванных воздействием света [19, 67]. Выявлено также существенное опережение фазы при назначении мелатонина в ранние вечерние часы пациентам, которые рассчитывали на удлинение периода сна до выхода в ночную смену [63]. Была сопоставлена эффективность короткого сна в различные временные интервалы до выхода на ночную смену: 50 мин в 13 часов, 50 мин в 16 часов, 30 мин в 13 часов и 30 мин в 16 часов, а также полное отсутствие сна с точки зрения улучшения работоспособности испытуемых. Кратковременный сон улучшал показатель времени реакции во второй половине ночи. Сон в более раннее время сопровождался повышением бодрости испытуемых, оцененной при помощи показателя латентности сна [61]. В другом исследовании было показано улучшение показателей бодрствования (по данным множественного теста латентности сна) при кратковременном сне перед выходом в ночную смену, что дополнительно усиливалось при назначении кофеина [62]. Психостимулирующий препарат модафинил, назначаемый перед выходом в ночную смену в дозе 200 мг, также призван улучшить показатели бодрствования пациентов во время ночной смены [22]. Еще больший эффект может быть достигнут при использовании армодафинила [23]. Сон в дневное время суток у лиц, находящихся на сменной работе, улучшается и при назначении снотворных препаратов, в частности триазолама [73].

Заключение

Нарушения циркадианных ритмов сон-бодрствование в детском и подростковом возрасте являются актуальной экологической и клинко-биологической проблемой. Профилактика этих нарушений, их своевременное распознавание и коррекция являются существенным резервом улучшения связанного со здоровьем качества жизни.

Литература

1. Кельмансон И.А. Расстройства сна у детей с умственной отсталостью // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 15–20.
2. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. – 392 с.
3. Кельмансон И.А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 32–40.
4. Кельмансон И.А., Адулас Е.И. Нарушения сна у детей раннего возраста // Росс. вестник перинатол. педиатр. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 30–37.
5. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2011. – 240 с.
6. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина / Пер. с нем. – М.: Арнебия, 2006. – 144 с.

7. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. – Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005. – 297 p.
8. *Ancoli-Israel S., Martin J.L., Kripke D.F.* et al. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50. – P. 282–289.
9. *Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J.* et al. A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26. – P. 413–415.
10. *Ardura J., Gutierrez R., Andres J., Agapito T.* Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children // *Horm Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 66–72.
11. *Barion A., Zee P.C.* A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders // *Sleep Med.* – 2007. – Vol. 8. – P. 566–577.
12. *Berry R.B.* Fundamentals of sleep medicine. – Philadelphia, PA : Elsevier/Saunders, 2012. – 661 p.
13. *Bjorvatn B., Pallesen S.* A practical approach to circadian rhythm sleep disorders // *Sleep Med. Rev.* – 2009. – Vol. 13. – P. 47–60.
14. *Boivin D.B., Czeisler C.A., Dijk D.J.* et al. Complex interaction of the sleep-wake cycle and circadian phase modulates mood in healthy subjects // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54. – P. 145–152.
15. *Boivin D.B., James F.O.* Circadian adaptation to night-shift work by judicious light and darkness exposure // *J. Biol. Rhythms.* – 2002. – Vol. 17. – P. 556–567.
16. *Brzezinski A.* Melatonin in humans // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 186–195.
17. *Burgess H.J., Revell V.L., Eastman C.I.* A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans // *J. Physiol.* – 2008. – Vol. 586. – P. 639–647.
18. *Chepesiuk R.* Missing the dark: health effects of light pollution // *Environ. Health Perspect.* – 2009. – Vol. 117. – P. A20–A27.
19. *Crowley S.J., Lee C., Tseng C.Y.* et al. Combinations of bright light, scheduled dark, sunglasses, and melatonin to facilitate circadian entrainment to night shift work // *J. Biol. Rhythms.* – 2003. – Vol. 18. – P. 513–523.
20. *Crowley S.J., Lee C., Tseng C.Y.* et al. Complete or partial circadian re-entrainment improves performance, alertness, and mood during night-shift work // *Sleep.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1077–1087.
21. *Czeisler C.A., Duffy J.F., Shanahan T.L.* et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 2177–2181.
22. *Czeisler C.A., Walsh J.K., Roth T.* et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 476–486.
23. *Czeisler C.A., Walsh J.K., Wesnes K.A.* et al. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study // *Mayo Clin Proc.* – 2009. – Vol. 84. – P. 958–972.
24. *Dijk D.J., Archer S.N.* Light, sleep, and circadian rhythms: together again // *PLoS Biol.* – 2009. – Vol. 7. – P. e1000145.
25. *Durand V.M.* When Children Don't Sleep Well: Interventions for Pediatric Sleep Disorders: Therapist Guide. – Oxford, New York : Oxford University Press, 2008. – 148 p.
26. *Eastman C.I., Burgess H.J.* How to travel the world without jet lag // *Sleep Med. Clin.* – 2009. – Vol. 4. – P. 241–255.
27. *Eastman C.I., Gazda C.J., Burgess H.J.* et al. Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – P. 33–44.
28. *Gronfier C., Wright K.P., Jr., Kronauer R.E.* et al. Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 287. – P. E174–E181.
29. *Hack L.M., Lockley S.W., Arendt J., Skene D.J.* The effects of low-dose 0.5-mg melatonin on the free-running circadian rhythms of blind subjects // *J. Biol. Rhythms.* – 2003. – Vol. 18. – P. 420–429.
30. *Hayakawa T., Uchiyama M., Kamei Y.* et al. Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – P. 945–952.
31. *Hohjoh H., Takasu M., Shishikura K.* et al. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome // *Neurogenetics.* – 2003. – Vol. 4. – P. 151–153.
32. *Jamieson A.O., Zammit G.K., Rosenberg R.S.* et al. Zolpidem reduces the sleep disturbance of jet lag // *Sleep Med.* – 2001. – Vol. 2. – P. 423–430.
33. *Kayumov L., Brown G., Jindal R.* et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome // *Psychosom Med.* – 2001. – Vol. 63. – P. 40–48.
34. *Kerkhof G.A.* The 24-hour variation of mood differs between morning-and evening-type individuals // *Percept. Mot. Skills.* – 1998. – Vol. 86. – P. 264–266.
35. *Khalsa S.B., Jewett M.E., Cajochen C., Czeisler C.A.* A phase response curve to single bright light pulses in human subjects // *J. Physiol.* – 2003. – Vol. 549, Pt 3. – P. 945–952.
36. *Klerman E.B., Shanahan T.L., Brotman D.J.* et al. Photic resetting of the human circadian pacemaker in the absence of conscious vision // *J. Biol. Rhythms.* – 2002. – Vol. 17. – P. 548–555.
37. *Lack L., Wright H., Kemp K., Gibbon S.* The treatment of early-morning awakening insomnia with 2 evenings of bright light // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – P. 616–623.
38. *Lewy A.J., Bauer V.K., Ahmed S.* et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol. 15. – P. 71–83.
39. *Lewy A.J., Emens J.S., Lefler B.J.* et al. Melatonin entrains free-running blind people

- according to a physiological dose-response curve // *Chronobiol Int.* – 2005. – Vol. 22. – P. 1093–1106.
40. *Lockley S.W., Arendt J., Skene D.J.* Visual impairment and circadian rhythm disorders // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 9. – P. 301–314.
41. *Lockley S.W., Brainard G.C., Czeisler C.A.* High sensitivity of the human circadian melatonin rhythm to resetting by short wavelength light // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4502–4505.
42. *Lockley S.W., Dijk D.J., Kostj O.* et al. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind // *J. Sleep Res.* – 2008. – Vol. 17. – P. 207–216.
43. *Lockley S.W., Skene D.J., Butler L.J., Arendt J.* Sleep and activity rhythms are related to circadian phase in the blind // *Sleep.* – 1999. – Vol. 22. – P. 616–623.
44. *Lockley S.W., Skene D.J., James K.* et al. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects // *J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 164. – P. R1–R6.
45. *Lu B.S., Zee P.C.* Circadian rhythm sleep disorders // *Chest.* – 2006. – Vol. 130. – P. 1915–1923.
46. *Mirmiran M., Kok J.H., de Kleine M.J.K.* et al. Circadian rhythms in preterm infants: a preliminary study // *Early Hum. Dev.* – 1990. – Vol. 23. – P. 139–146.
47. *Mistlberger R.E., Skene D.J.* Nonphotic entrainment in humans? // *J. Biol. Rhythms.* – 2005. – Vol. 20 – P. 339–352.
48. *Moldofsky H., Musisi S., Phillipson E.A.* Treatment of a case of advanced sleep phase syndrome by phase advance chronotherapy // *Sleep.* – 1986. – Vol. 9. – P. 61–65.
49. *Mundey K., Benloucif S., Harsanyi K.* et al. Phase-dependent treatment of delayed sleep phase syndrome with melatonin // *Sleep.* – 2005. – Vol. 28. – P. 1271–1278.
50. *Nagtegaal J.E., Kerkhof G.A., Smits M.G.* et al. Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset // *J. Sleep Res.* – 1998. – Vol. 7. – P. 135–143.
51. *Navara K.J., Nelson R.J.* The dark side of light at night: physiological, epidemiological, and ecological consequences // *J. Pineal Res.* – 2007. – Vol. 43. – P. 215–224.
52. *Pillar G., Shahar E., Peled N.* et al. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children // *Pediatr. Neurol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 225–228.
53. *Reid K.J., Zee P.C.* Circadian rhythm disorders // *Semin. Neurol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 393–405.
54. *Revell V.L., Burgess H.J., Gazda C.J.* et al. Advancing human circadian rhythms with afternoon melatonin and morning intermittent bright light // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 54–59.
55. *Revell V.L., Eastman C.I.* How to trick mother nature into letting you fly around or stay up all night // *J. Biol. Rhythms.* – 2005. – Vol. 20. – P. 353–365.
56. *Rimmer D.W., Boivin D.B., Shanahan T.L.* et al. Dynamic resetting of the human circadian pacemaker by intermittent bright light // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2000. – Vol. 279. – P. R1574–R1579.
57. *Rosenberg R.P., Bogan R.K., Tiller J.M.* et al. A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness associated with jet lag disorder // *Mayo Clin. Proc.* – 2010. – Vol. 85. – P. 630–638.
58. *Sack R.L.* Clinical practice. Jet lag // *N.-Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 440–447.
59. *Sack R.L., Auckley D., Auger R.R.* et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review // *Sleep.* – 2007. – Vol. 30. – P. 1484–1501.
60. *Sack R.L., Brandes R.W., Kendall A.R., Lewy A.J.* Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people // *N.-Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1070–1077.
61. *Sallinen M., Harma M., Akerstedt T.* et al. Promoting alertness with a short nap during a night shift // *J. Sleep Res.* – 1998. – Vol. 7. – P. 240–247.
62. *Schweitzer P.K., Randazzo A.C., Stone K.* et al. Laboratory and field studies of naps and caffeine as practical countermeasures for sleep-wake problems associated with night work // *Sleep.* – 2006. – Vol. 29. – P. 39–50.
63. *Sharkey K.M., Eastman C.I.* Melatonin phase shifts human circadian rhythms in a placebo-controlled simulated night-work study // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol. 282. – P. R454–R463.
64. *Shirani A., St Louis E.K.* Illuminating rationale and uses for light therapy // *J. Clin. Sleep Med.* – 2009. – Vol. 5. – P. 155–163.
65. *Singer C., Tractenberg R.E., Kaye J.* et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26. – P. 893–901.
66. *Smith M.R., Eastman C.I.* Phase delaying the human circadian clock with blue-enriched polychromatic light // *Chronobiol Int.* – 2009. – Vol. 26. – P. 709–725.
67. *Smith M.R., Lee C., Crowley S.J.* et al. Morning melatonin has limited benefit as a soporific for daytime sleep after night work // *Chronobiol. Int.* – 2005. – Vol. 22. – P. 873–888.
68. *Tabandeh H., Lockley S.W., Buttery R.* et al. Disturbance of sleep in blindness // *Am. J. Ophthalmol.* – 1998. – Vol. 126. – P. 707–712.
69. *Toh K.L., Jones C.R., He Y.* et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome // *Science.* – 2001. – Vol. 291. – P. 1040–1043.
70. *Uchiyama M., Lockley S.W.* Non-24-hour sleep-wake syndrome in sighted and blind patients // *Sleep. Med. Clin.* – 2009. – Vol. 4. – P. 195–211.
71. *Uchiyama M., Okawa M., Shibui K.* et al. Altered phase relation between sleep timing and core body temperature rhythm in delayed sleep phase syndrome and non-24-hour sleep-wake syndrome in humans // *Neurosci. Lett.* – 2000. – Vol. 294. – P. 101–104.

72. von Schantz M., Archer S.N. Clocks, genes and sleep // *J. Roy. Soc. Med.* – 2003. – Vol. 96. – P. 486–489.

73. Walsh J.K., Sugerma J.L., Muehlbach M.J., Schweitzer P.K. Physiological sleep tendency on a simulated night shift: adaptation and effects of triazolam // *Sleep.* – 1988. – Vol. 11. – P. 251–264.

74. Wasdell M.B., Jan J.E., Bomben M.M. et al. A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities // *J. Pineal. Res.* – 2008. – Vol. 44. – P. 57–64.

75. Watanabe T., Kajimura N., Kato M. et al. Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome // *Sleep.* – 2003. – Vol. 26. – P. 657–661.

76. Watanabe T., Kajimura N., Kato M. et al. Effects of phototherapy in patients with delayed sleep phase syndrome // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1999. – Vol. 53. – P. 231–233.

77. Wyatt J.K., Dijk D.J., Ritz-de-Cecco A. et al. Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in

healthy young men and women is circadian-phase dependent // *Sleep.* – 2006. – Vol. 29. – P. 609–618.

78. Wyatt J.K., Ritz-de-Cecco A., Czeisler C.A., Dijk D.J. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. R1152–R1163.

79. Zaidi F.H., Hull J.T., Peirson S.N. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina // *Curr. Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2122–2128.

80. Zee P.C., Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders // *Sleep Med. Rev.* – 2007. – Vol. 11. – P. 59–70.

81. Zee P.C., Vitiello M.V. Circadian rhythm sleep disorder: Irregular sleep wake rhythm type // *Sleep Med. Clin.* – 2009. – Vol. 4. – P. 213–218.

82. Zeitzer J.M., Dijk D.J., Kronauer R. et al. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression // *J. Physiol.* – 2000. – Vol. 526, Pt 3. – P. 695–702.

