

На правах рукописи

Пчелина Полина Валерьевна

**Изучение возможностей неспецифических методов лечения при  
хронической инсомнии**

14.01.11. – Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Москва – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

**Полуэктов Михаил Гурьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Якупов Эдуард Закирзянович** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, заведующий кафедрой

**Фёдорова Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра неврологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России), г. Москва.

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.07 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119021, Москва, Зубовский б-р, 37/1. и на сайте организации [www.sechenov.ru](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208. 040. 07.  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Дамулин Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Инсомния – распространенный клинический синдром, который характеризуется субъективным ощущением недостаточности ночного сна.

Распространенность эпизодических жалоб на нарушения сна в популяции достигает 33%, увеличиваясь до 50-65% среди людей старше 65 лет. (M.M.Ohayon и соавт., 2002). Результаты отечественных исследований распространенности инсомнических жалоб соответствуют данным мировой литературы. От 20 до 45% респондентов отмечают частые или постоянные нарушения ночного сна (А.М.Вейн и соавт., 1989; А.В. Голенков и соавт., 2011).

Хроническая инсомния (ХИ), наблюдается у 4,4-6,4% людей в популяции (R.C.Kessler и соавт., 2012),

ХИ ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний (A.Vgontzas и соавт., 2009), риском развития артериальной гипертензии на 5-20%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 20 лет – на 45% (F.Sofi и соавт., 2014). Ряд ученых предполагает, что хроническое сокращение времени сна может играть роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением патологического белка (M.Nedergaard, 2013; L.Xie и соавт., 2013).

ХИ имеет коморбидность с тревожными и депрессивными расстройствами, и лечение одного из коморбидных расстройств зачастую оказывает благоприятный эффект на другое расстройство, что было показано в исследовании E. Mason и A. Harvey (2014). При обследовании пациентов с нарушениями сна у 50% выявляются ассоциированные симптомы психического неблагополучия (О.В.Котова, 2012), в 19,3–33% - клинически значимое тревожное расстройство (G.Paradimitriou и соавт., 2005).

Патогенез ХИ складывается из 3 групп факторов: предрасполагающих, провоцирующих и поддерживающих (A.Spielman и соавт., 1987). Предрасполагающие факторы создают неблагоприятный фон и повышенную

реакцию на стрессовые события. Провоцирующие факторы вызывают острую инсомнию. В хронизации инсомнии ведущую роль играют поддерживающие факторы, представленные неправильным поведением в течение ночи и на следующий день, дисфункциональными убеждениями в отношении нарушений сна и нарушением рефлекса расслабления при укладывании.

В настоящее время существует два основных направления лечения ХИ: лекарственная и нелекарственная терапия. К наиболее часто назначаемым лекарственным препаратам со снотворным эффектом, относятся бензодиазепины, Z-препараты, антигистаминные препараты, антидепрессанты, некоторые растительные препараты. Среди методов нелекарственной терапии ведущее положение занимает когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (далее КПТ-И), которая является методом выбора по данным зарубежных руководств (S.Schutte-Rodin и соавт., 2008).

Оба направления терапии имеют свои преимущества и недостатки: фармакотерапия сопряжена с риском развития побочных эффектов, привыкания и зависимости от препарата, а также со сложностями подбора действующего препарата.

КПТ-И, которая лишена перечисленных недостатков лекарственной терапии, и, по данным многочисленных исследований, является более эффективным методом, чем назначение снотворных, может показаться слишком трудозатратной и длительной.

Существует и общая проблема для описанных методик. Несмотря на большое количество исследований различных методик лечения на разных выборках, и многообещающие результаты изменения средних значений количественных характеристик сна, введение в научную практику критерия эффективности лечения породило вопросы о причинах резистентности к терапии более трети пациентов с инсомнией. Так, исследование эффективности совместного применения КПТ и снотворного показало, что на лечение ответили всего 60% испытуемых (С.М.Morin и соавт., 2009).

## **Степень разработанности темы**

Сравнительные исследования эффективности снотворных и КППТ-И или других комбинаций нелекарственных методов лечения показывают сопоставимую или даже лучшую эффективность КППТ-И. Несмотря на большое количество исследований различных методик лечения на разных выборках, и многообещающие результаты изменения средних значений количественных характеристик сна, введение в научную практику критерия эффективности лечения породило вопросы о причинах резистентности к терапии более трети пациентов с инсомнией. Так, исследование эффективности совместного применения КППТ и снотворного показало, что ответ на лечение был всего у 60% испытуемых (С.М. Morin и соавт., 2009).

## **Цель и задачи**

**Цель:** разработать нелекарственную методику лечения ХИ и оценить эффективность её применения.

### **Задачи:**

- Разработать структурированную методику терапии инсомнии (СМТ-И), объединяющую информационно-образовательную программу, методы поведенческой терапии и релаксационные методики.
- Провести комплексную оценку неврологического, психологического и соматического статуса больных ХИ.
- Провести лечение современным снотворным средством и СМТ-И в различной последовательности.
- Сравнить эффективность лечения этими методами.
- Оценить влияние лечения на характеристики сна, психологические и вегетативные показатели.
- Оценить влияние на эффективность лечения антропометрических, психологических и сомнологических особенностей больных инсомнией
- Изучить востребованность пациентами различных составляющих метода СМТ-И

## Научная новизна

В представленной работе разработана простая в применении и не требующая специального психотерапевтического образования структурированная программа, включающая образовательный компонент и методики поведенческой коррекции для лечения хронической инсомнии. В качестве релаксационного компонента программы используется аудиозапись, содержащая музыкальные композиции и формулы аутотренинга. Кроме того, в рамках работы были созданы такие вспомогательные и диагностические материалы, как памятка для пациентов и форма дневника сна, удобная для ведения.

В работе впервые проведена сравнительная оценка эффективности нелекарственных методов и снотворного средства в российской популяции, выявлено преобладание эффекта нелекарственной терапии как непосредственно после лечения, так и после 2-х недельного периода наблюдения. Введение критерия эффективности терапии позволило продемонстрировать преобладание «респондеров» (пациентов, отвечающих на лечение) на СМТ-И над количеством «респондеров» на терапию снотворным средством в два раза.

Впервые исследование нелекарственных методов и снотворного при хронической инсомнии имело кроссоверный (перекрестный) дизайн, что позволило оценить эффективность этих методов при лечении каждого отдельного пациента.

Кроме того, впервые был проведен анализ антропометрических, сомнологических, психометрических и личностных характеристик пациентов с ХИ на предмет выявления предикторов ответа на терапию. Было показано, что большинство объективных характеристик сна, таких как продолжительность сна, индекс эффективности сна, не влияют на эффективность лечения. Достоверно связанными с ответом на терапию показателями оказались более молодой возраст испытуемых, бóльшая тяжесть инсомнии, бóльшая представленность 1 стадии фазы медленного сна, а также такие личностные характеристики, как низкий уровень эмпатии, контроля импульсов и контроля эмоций.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные нами данные позволяют рекомендовать поведенческие методики в качестве метода выбора при лечении ХИ в отечественной популяции, так как они продемонстрировали более высокую эффективность, чем лечение снотворным препаратом (зопиклон) как в отношении влияния на выраженность инсомнии, так и по количеству ответивших на лечение («респондеров»). Полученная, тем не менее, невысокая частота положительных ответов на лечение, может быть обусловлена низким уровнем доверия российской популяции к возможностям психотерапии, что ставит вопрос о необходимости повышения информированности о возможностях применения нелекарственных методов лечения ХИ как в медицинской среде, так и среди населения.

Наши результаты дискредитируют полисомнографическое исследование в качестве метода выявления предикторов эффективности лечения. В то же время возраст и показатель шкалы ИТИ оказались теми характеристиками, которые легко оцениваются в клинической практике, и могут быть использованы в качестве предикторов эффективности лечения с использованием поведенческих методик. Эти результаты согласуются с данными зарубежных исследователей (С.А.Еспіе и соавт., 2001).

В проведенной работе было продемонстрировано наличие симпатической гиперактивности у больных инсомнией, что является подтверждением «гиперактивационной теории» этого заболевания. При этом отсутствие ответа на лечение свидетельствует о том, что такое свойство больных инсомнией является биологическим фактором, предрасполагающим к развитию этого заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту**

- СМТ-И является эффективным нелекарственным методом лечения хронической инсомнии, поскольку сопровождается улучшением состояния не менее чем у одной трети пациентов.
- Применение СМТ-И имеет преимущество перед лечением зопилоном, которое заключается в более выраженном и дольше сохраняющемся эффекте

улучшения сна, а также в улучшении эмоционального состояния пациентов и устранении дисфункциональных убеждений о собственном сне.

- Определены антропометрические, сомнологические и психологические особенности больных инсомнией, при которых СМТ-И наиболее эффективна. Это более молодой возраст и тяжесть инсомнии; бóльшая представленность 1 стадии медленного сна; низкий уровень эмпатии, контроля эмоций и импульсов.

### **Методы исследования**

Проведенное проспективное сравнительное рандомизированное исследование имело перекрестный (кроссоверный) дизайн. Это подразумевало, что каждый испытуемый прошел два курса лечения в случайной последовательности. Для оценки фоновых характеристик пациентов использовались клинические, нейрофизиологические, психометрические, лабораторные методы. Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи параметрических и непараметрических методов анализа в зависимости от типа распределения с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала с применением современных методов обследования и лечения пациентов с ХИ, а также подробного статистического анализа полученных данных с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Материалы диссертации доложены и обсуждены: на Всероссийской научной конференции молодых ученых в рамках Нейрофорума «Неделя неврологии в Казани» (г. Казань, 13-17 февраля 2017 г.), на 13-ой конференции «Вейновские чтения» (9-11 февраля 2017, г. Москва), на 23rd Congress of the European Sleep Research Society в Болонье (постерный доклад, 14 сентября 2016г, Болонья), на 2-я Всероссийская конференция «Клиническая



сомнология»(26-27 февраля 2016, Москва) на 12 открытом семинаре «Сон и его расстройства» 28 октября 2015 г., Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) 7.12.17 Протокол №12

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в планировании исследования, анализе зарубежных и отечественных научных публикаций по теме работы, в проведении исследования, статистической обработке и обобщении полученных результатов. Автор самостоятельно осуществляла сбор психометрических, антропометрических, нейрофизиологических и лабораторных данных на протяжении всего исследования, а также проводила занятия с испытуемыми по структурированной методике терапии инсомнии. В научных публикациях и докладах, выполненных в соавторстве с научным руководителем, автор провела анализ результатов исследования, статистическую обработку полученных данных, формулирование выводов. В сотрудничестве с научным руководителем написано несколько обзорных статей по теме научной работы, одна статья с результатами исследования. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследований используются в работе отделения медицины сна УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова при обследовании и лечении пациентов с ХИ, и при подготовке врачей, проходящих цикл тематического усовершенствования «Актуальные вопросы сомнологии» и «Практическая сомнология» на кафедре нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Представленная диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.11 – «нервные болезни», а также области исследования, согласно пункту 12 паспорта научной специальности «нервные болезни» (Неврология нарушений сна и бодрствования)

### **Публикации**

Основное содержание диссертационного исследования отражено в научных работах соискателя, в том числе в 8 статьях по теме диссертации, среди которых 2 обзорных статьи и 2 статьи с результатами исследования, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 135 страницах текста, состоит из введения, 3 глав – обзора литературы, эмпирической части (материалы и методы, полученные результаты), обсуждения результатов; выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Библиографический указатель содержит 145 источников литературы: 30 отечественных и 115 иностранных источника. В работу вошли 10 таблиц, 5 диаграмм

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Набор пациентов с установленным диагнозом ХИ согласно критериям 3-й версии Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) [1] производился на базе отделения медицины сна Университетской клинической больницы №3 (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова).

В исследование не включались следующие больные ХИ: принимающие препараты, влияющие на сон, отказывающиеся или не имеющие возможности прекратить прием этих препаратов, как минимум, за 1 неделю до начала исследования и на весь период исследования; злоупотреблявшие лекарственными средствами, алкоголем, наркотическими веществами в анамнезе; с ранее

диагностированными эндогенными психическими заболеваниями; с деменцией; в период беременности и лактации; работающие посменно; имеющие иные заболевания, влияющие на глубину и продолжительность сна: СОАС средней и тяжелой степени (индекс апноэ-гипопноэ  $\geq 15$  эпиз/час), СБН (синдром беспокойных ног), СПДК (синдром периодических движений конечностей во сне) с индексом периодических движений конечностей  $\geq 15$  эпиз/час), выраженный болевой синдром; имеющие тяжелые хронические заболевания, а также соматические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, не позволяющие принимать участие в исследовании.

Всем пациентам было проведено скрининговое клинико-психологическое обследование со сбором анамнеза, оценкой неврологического статуса и личностных характеристик с использованием Торонтской алекситимической шкалы, пятифакторного опросника личности. Кроме того проводилась оценка выраженности нарушений сна (Индекс тяжести инсомнии (ИТИ) (С. Morin и соавт., 2011), Питтсбургский индекс качества сна (ПИКС) (J.D. Buysse и соавт., 1989) и поддерживающих факторов инсомнии (Индекс гигиены сна (ИГС) (D.F. Mastin и соавт., 2006), Шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна (ЩДУС) (С. Morin и соавт., 1993) и оценка выраженности тревожно-депрессивных расстройств (Шкала тревоги Спилбергера (С.D. Spielberger и соавт., 1983), шкала депрессии Бека (А.Т. Beck, 1961). Всем пациентам проводилось полисомнографическое исследование (ПСГ) на аппаратно-программном комплексе Нейрон-Спектр-4ВП с регистрацией 6-ти каналов электроэнцефалограммы, 2-х каналов электроокулограммы, 1-го канала электромиограммы (ЭМГ) подбородочных мышц, 2-х каналов ЭМГ передних большеберцовых мышц с двух сторон, ЭКГ, показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации), положения тела в постели с параллельным видеомониторингом. Расшифровка данных проводилась согласно критериям Американской академии

медицины сна 2007 г. (С.Iber и соавт., 2007) с добавлениями от 2012 г (R.V. Berry и соавт., 2012).

Кроме того, пациентам проводилась лабораторная оценка степени активации вегетативной нервной системы с использованием реактивов  $\beta$ -АРМ-АГАТ по методике (Р.И.Стрюк и соавт., 2003).

Рандомизация испытуемых в группы последовательности лечения проводилась карточным методом. Фармакотерапия была представлена назначением снотворного средства (зопиклон) в дозировке 7,5 мг за 30 минут до укладывания в течение двух недель и лечение с применением структурированной методики терапии инсомнии с элементами поведенческой терапии.

СМТ-И состояла из 2-х занятий продолжительностью в 1 час 1 раз в неделю. На занятиях с пациентом проводился структурированный опрос об особенностях его нарушений сна; структурированная образовательная беседа; обсуждение методики ограничения времени нахождения в постели и установление индивидуального режима; обсуждение методики контроля внешней стимуляции; обсуждение правил гигиены сна, выдача памятки, включающей правила гигиены сна и теоретические аспекты механизмов, поддерживающих и нарушающих сон; обсуждение распространенных стратегий поведения при нарушениях сна, вызванных определенными дисфункциональными убеждениями; обсуждение релаксационных методик и предоставление авторской обучающей записи «Сеанс релаксации и отдыха при бессоннице» А.А.Табидзе (Научный центр «Психотерапевтическая педагогика» Минобрнауки РФ) для ежедневного прослушивания в наушниках после укладывания в постель и выключения света.

После каждого из курсов испытуемые проходили 2-х недельный период динамического наблюдения, когда не использовался ни один из методов лечения, что давало возможность оценить стабильность терапевтического эффекта.

За главный (первичный) критерий эффективности терапии принималось: снижение показателя ИТИ на 8 баллов и более в сравнении с показателем перед началом лечения. Критерий ремиссии расценивался как достижение показателя ИТИ 7 баллов и менее (при условии, что до начала терапии показатель ИТИ

превышал 7 баллов). Отсутствие ответа на лечение фиксировалось при снижении показателя ИТИ менее, чем на 8 баллов в сравнении с показателем перед началом лечения.

Повторное заполнение опросников (ИТИ, ПИКС, шкала депрессии Бека, шкала тревоги Спилбергера, ШДУС, ИГС), а также повторное лабораторное определение степени симпатической активации осуществлялись до и после каждого из курсов лечения, а также после 2-х недельного периода наблюдения без лечения. Таким образом, общая продолжительность участия в исследовании составляла 8 недель, для каждого из пациентов предполагалось проведение 6 визитов, в которые входили полисомнография и скрининговое обследование, два индивидуальных занятия с врачом, и 5 заполнений опросников. Также на протяжении всего исследования пациенты ежедневно заполняли дневники сна, где отмечали время засыпания, время пробуждения, количество ночных пробуждений и их длительность. Во время последнего визита больными оценивалась эффективность методов, включенных в СМТ-И, по пятибалльной шкале.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-психологическая характеристика обследованной группы

Обследовано 42 пациента (14 мужчин, 28 женщин, в возрасте от 29 до 80 лет, средний возраст 54 года), их средний возраст составил  $50,8 \pm 14,7$  лет, средняя продолжительность заболевания  $8,7 \pm 8,0$  лет. Результаты, полученные при первичном анкетировании, приведены в табл.1.

Таблица 1

### Фоновые психометрические и сомнологические характеристики

Опросник	Шкала депрессии Бека, балл	Шкала тревоги Спилбергера, балл	Торонтская алекситимическая шкала, балл	ИТИ, балл	ПИКС, балл
Значение	$12,1 \pm 6$ У 6 выраженная депрессия, у 6 – депрессия умеренной тяжести, у 12 субдепрессия	$45,3 \pm 8,1 / 49,0 \pm 7,$ ситуативная/личностная тревожность: 5 - высокий уровень тревожности	$49,5 \pm 12,9$ у 5 - клинически выраженная алекситимия	$18,8 \pm 4,6$ умеренная выраженность инсомнии	$14,0 \pm 3,1$ При норме до 5 баллов

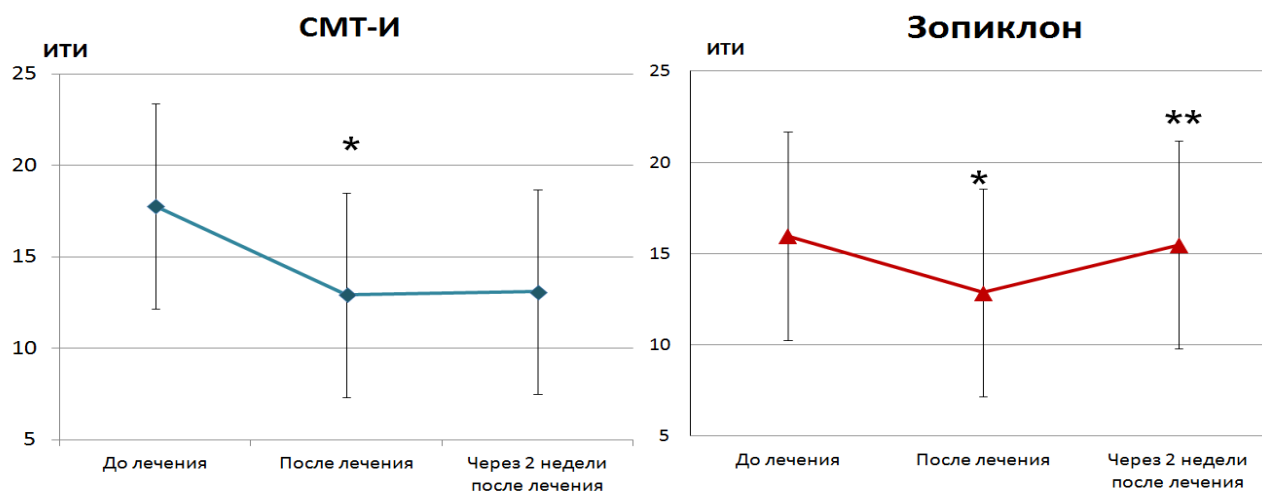
Большая часть сопутствующих заболеваний была представлена расстройствами тревожно-депрессивного ряда – у 20 (47%) пациентов, в связи с чем им назначались антидепрессанты; гипертонической болезнью (n=7), хроническим аутоиммунным тиреоидитом (n=3), мерцательной аритмией (n=1).

Оценка эффективности СМТ-И по опросникам качества сна показала достоверное снижение ИТИ сразу после лечения с  $17,7 \pm 5,1$  до  $12,9 \pm 5,1$  ( $p=,0001$ ) баллов и достоверное снижение ПИКС с  $13,4 \pm 3,6$  до  $10,5 \pm 4,5$  ( $p=,002$ ) баллов. При этом низкий уровень ИТИ сохранялся и после 2-х недельного периода динамического наблюдения и составил  $13,1 \pm 6,0$  ( $p=0,02$ ) баллов.

Относительное изменение среднего показателя по сравнению с исходным составило -27% (-4,8 баллов) для ИТИ и -21% (-2,9 баллов) для ПИКС, то есть степень выраженности инсомнии на фоне СМТ-И снизилась.

В соответствии с критерием эффективности количество «респондеров» на СМТ-И составило 13 человек сразу после терапии 31%. После 2-х недельного наблюдения количество «респондеров» составляло 19% (n=7). Ремиссии ХИ после курса СМТ-И достигло 4 человека (9,7%), через 2 недели их количество возросло до 5 человек (12%).

Эффект терапии зопиклоном проявлялся в виде достоверного снижения ИТИ сразу после лечения с  $15,9 \pm 5,8$  до  $12,9 \pm 6,1$  ( $p=0,002$ ) баллов, однако за время динамического наблюдения этот индекс вновь увеличился до  $15,5 \pm 4,6$  баллов ( $p=0,005$ ) (рис.1).



\*достоверность отличий значений в фоне и в конце лечения,  $p < 0,05$ .

\*\*достоверность отличий значений сразу после лечения и через 2 недели после лечения,  $p < 0,05$

Рисунок.1. Эффективность СМТ-И и зопиклона в отношении ИТИ.

На фоне приема зопиклона средняя выраженность инсомнии по ИТИ уменьшилась на 19% (-3 балла), по ПИКС – на 5%.

Количество «респондеров» на лечение зопиклоном составило 14,6% (n=6), через 2 недели наблюдения количество «респондеров» уменьшилось до 3 (7%). Ремиссии в результате лечения достигло 5 человек (12%), через 2 недели их количество уменьшилось до 4 человек (9,7%).

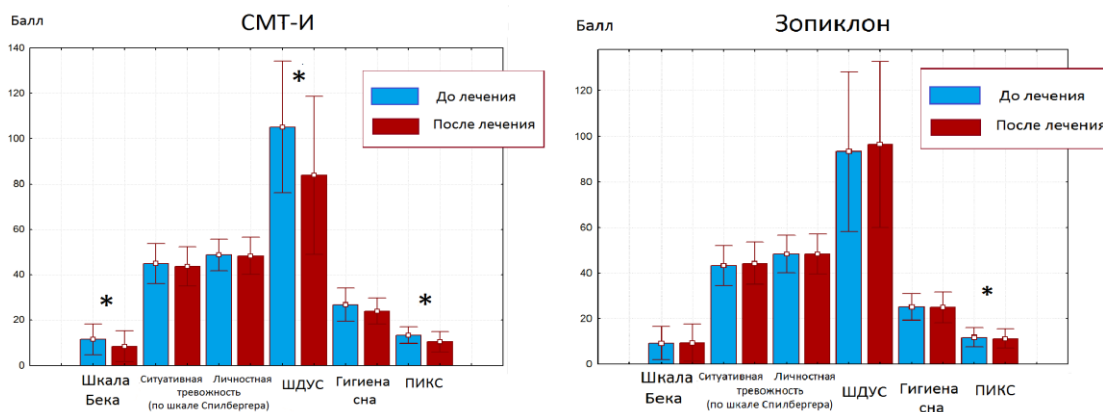
Достоверных различий между количеством «респондеров» на оба вида лечения, а также количеством пациентов, достигших ремиссии после терапии, нет. Вместе с тем отмечается тенденция к уменьшению различий между количеством «респондеров» на СМТ-И и зопиклон и к увеличению количества пациентов, достигших ремиссии после СМТ-И, в отличие от применения зопиклона.

Анализ влияния СМТ-И на показатели эмоционального состояния показал достоверное снижение значений по шкале депрессии Бека с  $11,5 \pm 6,8$  до  $8,4 \pm 6,8$ ,  $p=0,04$  баллов; однако снижение показателей по шкалам ситуативной и личностной тревожности Спилбергера было недостоверным (с  $45,1 \pm 8,8$  до  $43,8 \pm 8,6$  баллов,  $p=0,53$  и с  $48,7 \pm 6,9$  до  $48,3 \pm 8,1$  баллов,  $p=0,82$  соответственно).

На фоне терапии зопиклоном показатели психометрических опросников достоверно не изменялись: по шкалам ситуативной и личностной тревоги Спилбергера (с  $43,2 \pm 8,5$  до  $44,3 \pm 9,1$  баллов,  $p=0,58$  и с  $48,3 \pm 8,1$  до  $48,3 \pm 8,6$  баллов,  $p=1,0$  соответственно); по шкале депрессии Бека (с  $9,3 \pm 7,3$  до  $9,4 \pm 8,2$  баллов,  $p=0,92$ )

Эффективность СМТ-И в отношении поддерживающих факторов инсомнии проявлялась статистически значимым снижением показателей ШДУС с  $105,2 \pm 29,0$  до  $83,8 \pm 34,8$  ( $p=0,004$ ) баллов. Уменьшение среднего показателя по шкале ИГС не достигло статистической значимости (с  $26,8 \pm 7,4$  до  $24,0 \pm 5,6$  баллов,  $p=0,06$ ).

На фоне лечения зопиклоном значение ШДУС увеличилось с  $93,2 \pm 35,0$  до  $96,4 \pm 36,4$  ( $p=0,69$ ) баллов, значение ИГС уменьшилось с  $25,2 \pm 5,9$  до  $25,0 \pm 6,9$  ( $p=0,85$ ) баллов, однако различия не были достоверными. (рис.2)



\*достоверность отличий значений в фоне и в конце лечения,  $p < 0,05$ .

Рисунок 2. Динамика показателей психометрических и сомнологических опросников на фоне терапии

Обращает на себя внимание повышенный средний уровень симпатической активации у больных ХИ, оцениваемый посредством методики  $\beta$ -АРМ, превышающий норму (20 ед.) в два раза и более ( $40,1 \pm 18,4$  ед.). Однако, сравнение результатов  $\beta$ -АРМ до и после применения каждого из видов лечения не выявило достоверных различий фоновых и конечных показателей: На фоне СМТ-И этот показатель увеличился с  $41,0 \pm 18,6$  до  $43,2 \pm 18,6$  ед. ( $p = 0,67$ ); на фоне приема зопиклона – с  $40,8 \pm 19,4$  до  $42,8 \pm 16,8$  ед. ( $p = 0,65$ ). Относительный уровень изменения показателя бета-адренореактивности на фоне лечения колеблется в пределах от -50% до +50% и не имеет четко выраженной динамики.

Для анализа дневников сна было отобрано только 26 должным образом заполненных отчетов. Количественная оценка не выявила статистически значимых различий между показателями сна согласно данным этих дневников до лечения и после. Вместе с тем, у ряда испытуемых эффективность сна на фоне лечения возросла на 10%. На фоне СМТ-И этот результат был зафиксирован у 8 (19%) испытуемых, на фоне применения зопиклона – у 2 испытуемых (5%) (различия недостоверны).

**Сравнительный анализ фоновых характеристик «респондеров» и «нореспондеров»**

Анализ возрастных характеристик и результатов фонового анкетирования не выявил значимой разницы между «респондерами» и «нореспондерами» на



лечение зопиклоном. «Респондеры» на СМТ-И отличались от «нонреспондеров» более молодым возрастом:  $42,4 \pm 15,7$  и  $54,7 \pm 12,7$  лет, соответственно, при  $p=0,01$ . Кроме того, «респондеры» на СМТ-И имели более высокий фоновый показатель ИТИ:  $21,5 \pm 2,4$  против  $17,5 \pm 4,9$  баллов,  $p=0,008$  (табл.2).

Таблица 2

**Сравнение психометрических, возрастных и анамнестических показателей «респондеров» и «нонреспондеров».**

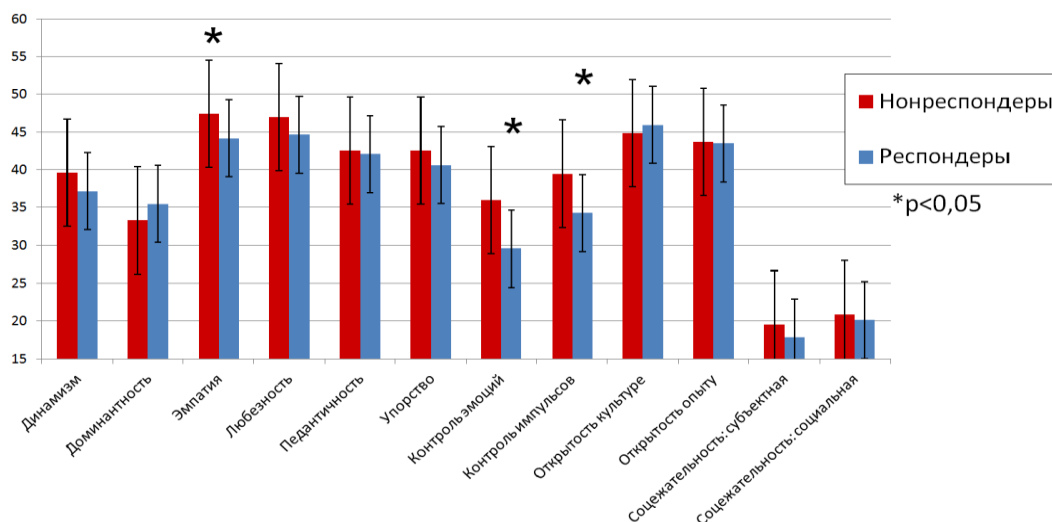
СМТ-И

Зопиклон

Показатель	Респонде ры	Нонреспон деры	р	Респонде ры	Нонреспон деры	р
п	13	28		5	36	
<b>Возраст, г</b>	<b><math>42,4 \pm 15,7</math></b>	<b><math>54,7 \pm 12,7</math></b>	<b>0,01</b>	$58,2 \pm 15,3$	$49,75 \pm 14,6$	0,17
Продолжительность инсомнии, г	$9,2 \pm 8,0$	$8,5 \pm 8,2$	0,79	$15,7 \pm 10,7$	$7,7 \pm 7,2$	0,09
Шкала депрессии Бека, балл	$12,1 \pm 5,9$	$12,1 \pm 6,4$	0,98	$10,1 \pm 3,2$	$12,4 \pm 6,4$	0,67
Ситуативная тревожность по шкале Спилбергера, балл	$45,3 \pm 9,1$	$45,3 \pm 7,8$	0,99	$41,6 \pm 8,4$	$45,9 \pm 8,0$	0,26
Личностная тревожность по шкале Спилбергера, балл	$50,3 \pm 7,3$	$48,4 \pm 7,7$	0,46	$46,2 \pm 9,4$	$49,4 \pm 7,3$	0,36
Шкала Алекситимии, балл	$45,5 \pm 10,3$	$51,4 \pm 13,7$	0,19	$44,0 \pm 8,2$	$50,4 \pm 13,3$	0,34
ШДУС, балл	$111,25 \pm 19,4$	$103,3 \pm 30,0$	0,41	$103,8 \pm 22,9$	$106,1 \pm 28,0$	0,61
Индекс гигиены сна, балл	$29,5 \pm 6,8$	$27,1 \pm 5,8$	0,24	$25,0 \pm 4,6$	$28,3 \pm 6,3$	0,32
ПИКС, балл	$14,1 \pm 3,3$	$13,9 \pm 3,1$	0,87	$12,4 \pm 3,2$	$14,2 \pm 3,1$	0,22
<b>ИТИ, балл</b>	<b><math>21,5 \pm 2,4</math></b>	<b><math>17,5 \pm 4,9</math></b>	<b>0,008</b>	$17,2 \pm 5,4$	$19,0 \pm 4,5$	0,49

Пятифакторный личностный опросник использовался для выявления личностных черт, определяющих эффективность терапии. У «респондеров» на СМТ-И оказались достоверно более низкими показатели эмпатии, контроля эмоций и контроля импульсов по сравнению с «нонреспондерами»:  $43,5 \pm 3,8$  против  $47,7 \pm 5,0$  баллов ( $p=0,01$ );  $29,5 \pm 5,4$  против  $36,0 \pm 8,6$  баллов ( $p=0,02$ ) и  $33,1 \pm 6,2$  против  $40,0 \pm 7,3$  ( $p=0,005$ ) баллов соответственно. Выявлена тенденция к

уменьшению показателя по шкале динамизма у «респондеров» на СМТ-И  $36,0 \pm 5,1$  по сравнению с «нореспондерами»  $40,1 \pm 7,6$  баллов, однако эти различия не достигли уровня достоверности (см.рис. 3). Достоверных различий личностных характеристик «респондеров» и «нореспондеров» на лечение зопиклоном выявлено не было (рис. 3).



\*достоверность отличий значений в фоне и в конце лечения,  $p < 0,05$ .

Рисунок 3. Личностные характеристики «респондеров» и «нореспондеров» на СМТ-И согласно 5-факторному опроснику личности.

Вопреки предположениям, сделанным на основе обзора литературы, «респондеры» и «нореспондеры» на оба метода лечения не отличались друг от друга по продолжительности и другим параметрам сна, выявленным при ПСГ, за исключением более высокой представленности 1 стадии фазы медленного сна в группе «респондеров» на СМТ-И в отличие от «нореспондеров»:  $5,5 \pm 4,8\%$  против  $3,1 \pm 1,8\%$ ,  $p = 0,02$ .

Обнаружение различий в возрасте «респондеров» и «нореспондеров» на СМТ-И обусловило необходимость проанализировать характеристики испытуемых в зависимости от возраста. Для этого они были разделены на 2 группы: в первую вошли лица молодого и зрелого возраста (18-59 лет), во вторую группа люди пожилого возраста (старше 60 лет).

Результаты сравнения полисомнографических, возрастных, фоновых психометрических и сомнологических характеристик показали, что в группе испытуемых молодого и среднего возраста сильнее, чем у пожилых, выражены

депрессивные и тревожные проявления: депрессия по шкале Бека  $13,4 \pm 5,4$  против  $8,7 \pm 6,9$  баллов,  $p=0,02$ ; ситуативная тревожность по шкале Спилбергера  $47,1 \pm 8,3$  против  $40,4 \pm 5,0$  баллов,  $p=0,02$ ; личностная тревожность по шкале Спилбергера  $50,8 \pm 6,6$  против  $43,6 \pm 7,7$  баллов,  $p=0,007$ . Кроме того, испытуемые пожилого возраста лучше соблюдали правила гигиены сна по сравнению с испытуемыми молодого и среднего возраста:  $24,6 \pm 1,3$  против  $29,1 \pm 6,1$  баллов,  $p=0,04$ .

### **Анализ отношения пациентов к компонентам методики**

По мнению пациентов наиболее эффективными компонентами СМТ-И оказались гигиена сна и беседа с врачом – методы, набравшие наибольший средний балл ( $3,5 \pm 1,5$  и  $3,4 \pm 1,6$  баллов соответственно). Это подтверждается и наибольшим среди всех методов количеством оценок эффективности «4» и «5» по пятибалльной шкале.

Менее эффективными показались больным с ХИ прослушивание релаксирующей аудиозаписи перед сном ( $3,3 \pm 1,5$  баллов), прием снотворного ( $2,9 \pm 1,6$  баллов) и ограничение времени сна ( $2,9 \pm 1,8$  баллов)

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лечение группы больных хронической инсомнией с использованием СМТ-И продемонстрировало эффективность этой методики как в краткосрочном плане, сразу после окончания курса, так и в течение 2-х последующих недель. Эффективность в отношении улучшения качества сна проявилась в снижении показателя ИТИ на 21%, а ПИКС на 27%. В зарубежных исследованиях эффективности короткого курса КПТ-И (аналог методики, применявшейся в нашем исследовании) улучшение ПИКС оказалось более выраженным (35,5%). Другие исследования применения КПТ-И продемонстрировали улучшение показателя ИТИ на 46%. В нашем исследовании количество пациентов, ответивших на лечение СМТ-И также оказалось меньшим, чем в зарубежных исследованиях: 31% против 41-71%. Относительно низкие показатели эффективности, продемонстрированные в проведенном нами исследовании, могут быть обусловлены тем, что курс лечения был очень коротким, отсутствовал

когнитивный компонент (не проводилось целевое воздействие на автоматические мысли и глубинные убеждения), а также низким уровнем доверия к нелекарственным методикам в отечественной популяции.

По сравнению с СМТ-И, на фоне применения зопиклона эффект был менее выраженным как в количественном (снижение показателя ИТИ), так и в качественном (количество «респондеров») отношении.

На фоне СМТ-И, кроме улучшения показателей сна, наблюдалось достоверное уменьшение депрессивных проявлений по шкале Бека и выраженности поддерживающих факторов по ШДУС и ИГС. Эти результаты соответствуют данным, полученным в исследовании A.G.Harvey и соавт. (2007). Объяснением такого положительного влияния может служить высокая коморбидность инсомнии и расстройств тревожно-депрессивного ряда.

В зарубежной литературе высказывается предположение, что сон является протективным состоянием в отношении действия психогенных стрессовых факторов (S.Yoo и соавт., 2012). Эта точка зрения не подтверждается результатами лечения ХИ зопиклоном – несмотря на улучшение показателей сна у больных не наблюдалось изменения результатов психологических тестов.

В проведенном исследовании мы не получили изменения показателей  $\beta$ -АРМ ни на одном из видов лечения. По-видимому, высокий уровень симпатической активации отражает предрасположенность пациентов к развитию ХИ, существующую на соматическом уровне и резистентную к терапевтическим вмешательствам. В другом исследовании было показано, что церебральная гиперактивация, проявляющаяся гиперактивностью симпатической нервной системы, является одним из предрасполагающих факторов ХИ (M.H.Bonnet и соавт., 1998).

Анализ фоновых характеристик испытуемых в зависимости от их ответа на лечение позволил выявить достоверные различия «респондеров» и «нонреспондеров». Оказалось, что пациенты, лучше отвечающие на терапию методом СМТ-И, были более молодого возраста и имели более выраженные нарушения сна по ИТИ. Эти характеристики легко оцениваются в клинической

практике и рассматриваются как предикторы эффективности СМТ-И. Еще одним предиктором эффективности СМТ-И, обнаруженным в ходе исследования, является повышение представленности 1 стадии сна. Однако для определения перспектив лечения вряд ли обосновано рутинное применение такого дорогостоящего и технически сложного метода диагностики как полисомнография. Наше исследование не подтвердило точку зрения А. Vgontzas (2009) о том, что уменьшение времени сна по данным ПСГ ассоциировано с резистентностью ХИ к нелекарственной терапии.

Обнаруженные в ходе исследования личностные особенности «респондеров» на СМТ-И включали более низкий уровень эмпатии, контроля эмоций и контроля импульсов, чем у «нонреспондеров». Если последняя из личностных особенностей может быть связана с более молодым возрастом «респондеров», то первые две коррелируют с низкой устойчивостью личности к стрессам, и, следовательно, могут служить в качестве предрасполагающих факторов развития инсомнии. Используемые в исследовании нелекарственные методы лечения, такие как информационно-образовательная беседа направлены на формирование более адаптивных стратегий ответа на стресс, вызванный нарушениями сна, что могло обусловить их более высокую эффективность у данной группы испытуемых.

Вопросы гигиены сна и информационно-образовательная часть СМТ-И, оказавшиеся наиболее востребованными пациентами, являются в то же время наиболее понятными и простыми. Этот результат соответствует данным N.Vincent и соавт., 2001.

В процессе лечения пациентов с ХИ врач неизбежно сталкивается с проблемой резистентности к терапии. Поэтому проведение исследований предикторов эффективности терапии, целесообразности назначения комбинаций различных методов, а также эффективности их последовательного назначения приобретают большое значение. Предложенная нами методика диагностики и лечения ХИ, учитывающая психологические и сомнологические особенности

пациента, позволит еще на один шаг приблизиться к реализации персонализированного подхода к лечению.

## ВЫВОДЫ

1) Применение комплексной структурированной методики терапии инсомнии (СМТ-И) приводит к уменьшению выраженности проявлений хронической инсомнии.

2) Эффективность лечения с использованием СМТ-И превышает эффективность зопиклона (уменьшение на 27% против 19% по шкале тяжести инсомнии).

3) Через 2 недели после окончания СМТ-И полученный эффект улучшения сна остается прежним, в то время как эффект лечения зопиклоном уменьшается.

4) Применение СМТ-И сопровождается уменьшением выраженности депрессивных проявлений и дисфункциональных убеждений, мешающих сну; в то время как лечение зопиклоном не сопровождается такими изменениями.

5) У больных с хронической инсомнией повышен уровень симпатической активации. Лечение лекарственными и нелекарственными методами не сопровождается его изменением.

6) Предикторами эффективности лечения методом СМТ-И являются: по данным клинического обследования – более молодой возраст и бóльшая тяжесть инсомнии; по данным психометрии – более низкий уровень эмпатии, контроля эмоций и импульсов; по результатам полисомнографии – увеличение представленности 1 стадии сна.

7) Элементами СМТ-И, наиболее востребованными больными с инсомнией, являются образовательная программа и соблюдение правил гигиены сна.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве метода выбора при лечении хронической инсомнии следует использовать СМТ-И, включающую информационно-образовательную программу, методы поведенческой терапии и релаксационные методы. При проведении методики СМТ-И следует использовать памятку по улучшению сна и релаксационную аудиозапись, разработанные в рамках исследования.

2. Начинать использовать СМТ-И следует с ознакомления пациентов с механизмами развития нарушений сна и с правилами гигиены сна, как с наиболее востребованными компонентами методики.

3. СМТ-И более эффективна у больных молодого и среднего возраста и при значительной выраженности инсомнии, поэтому целесообразно учитывать эти факторы при назначении терапии. В качестве дополнительных предикторов эффективности СМТ-И можно использовать повышение представленности первой стадии сна по данным полисомнографии, низкий уровень эмпатии и контроля эмоций по данным личностных опросников

### Список публикаций

1. Полуэктов М.Г., **Пчелина П.В.** Возможности коррекции инсомнии (бессонницы) без применения снотворных препаратов // Лечащий врач. - 2014. - № 5. – С.14-18

2. Полуэктов М.Г., **Пчелина П.В.** Вторична ли вторичная инсомния // Медицинский совет. – 2014. - №18. – С.51-57

3. Полуэктов М.Г., **Пчелина П.В.** Возможности диагностики расстройств сна в амбулаторной практике врача-невролога // Эффективная фармакотерапия. – 2014. - № 49. – С. 14-22.

4. **Пчелина П.В.**, Полуэктов М.Г. Эффективность методов поведенческой и лекарственной терапии хронической инсомнии: обзор литературы // Медицинский алфавит. – 2016 – Т.1, № 1. – С. 6-10.

5. Полуэктов М.Г., **Пчелина П.В.** Современные представления о механизмах развития и методах лечения хронической инсомнии // РМЖ. – 2016. - № 7. – С. 448–452.

6. **Пчелина П.В.**, Полуэктов М.Г. Сравнительное исследование эффективности Зопиклона и методов когнитивно-поведенческой терапии при хронической инсомнии // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.** – 2017. – Т.117, № 2. – С. 48-55

7. С.Л.Центерадзе, Полуэктов М.Г., **Пчелина П.В.** Случай сочетанного применения когнитивно-поведенческой терапии и зопиклона при хронической инсомнии // **Фарматека.** – 2017. - № 18. – С. 8-12.

### **Список сокращений**

$\beta$ -АРМ – бета-адренореактивность мембран эритроцитов

ИГС – индекс гигиены сна

ИТИ – индекс тяжести инсомнии

КПТ-И когнитивно-поведенческая терапия инсомнии

ПИКС – Питтсбургский индекс качества сна

ПСГ – полисомнографическое исследование

СБН – синдром беспокойных ног

СМТ-И – структурированная методика терапии инсомнии

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

СПДК – синдром периодических движений конечностей

ХИ – хроническая инсомния

ШДУС – шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна

ЭМГ – электромиограмма

ЭОГ – электроокулограмма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма