



Протасова Е.Н.

Функциональная активность мозга пациентов с хронической профессиональной ртутной интоксикацией на фоне лечения инсомнических нарушений

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665826, Ангарск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. У пациентов с хронической ртутной интоксикацией инсомнические расстройства распространены значительно больше, чем в общей популяции. Стойкие эмоциональные расстройства в сочетании с тяжёлыми нарушениями сна могут способствовать прогрессированию когнитивной дисфункции у пациентов в отдалённом постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации.

Цель исследования — анализ динамики показателей электроэнцефалографии и исследование когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией для оптимизации лечения инсомнии.

Материалы и методы. Были обследованы две группы по 30 пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, работавших на предприятиях ООО «Усольехимпром» и ОАО «Саянскимпласт». В первую группу (средний возраст $56 \pm 0,7$ года) вошли пациенты, получавшие лечение по первой схеме, во вторую группу (средний возраст $57,1 \pm 3$ года) — получавшие терапию по второй схеме. До и после лечения проведены нейрофизиологические исследования: полисомнография, электроэнцефалография и исследование когнитивных вызванных потенциалов P300.

Результаты. После реализации схемы терапии в первой группе отмечалась положительная динамика основных показателей полисомнографии (уменьшение времени засыпания и времени бодрствования в постели, увеличение общего времени сна и представленности дельта-сна, увеличение индекса эффективности сна), электроэнцефалографии (снижение индекса дельта-ритма и возрастание индекса альфа-ритма) и когнитивных вызванных потенциалов (уменьшение латентности и увеличение амплитуды P300). Во второй группе была зарегистрирована положительная динамика только трёх нейрофизиологических показателей: уменьшение латентного периода первой стадии сна, снижение индекса дельта-ритма и уменьшение латентности P300.

Ограничения исследования. Результаты нельзя распространять на работников в целом, так как в группу входили только мужчины.

Заключение. По данным нейрофизиологических исследований, улучшение показателей полисомнографии на фоне лечения инсомнии у пациентов в отдалённом постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации сопровождалось улучшением концентрации внимания и увеличением темпа психомоторной реакции.

Ключевые слова: сон; инсомния; хроническая ртутная интоксикация; когнитивные вызванные потенциалы; когнитивные нарушения

Соблюдение этических стандартов. Работа не ущемляла прав и не подвергала опасности благополучие обследованных работников, была выполнена в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и приказом Минздрава России № 200Н (от 01.04.2016 г.). Исследования проведены с информированного согласия обследуемых, одобренного в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике (протокол № 19 от 03.04.2018 г.).

Для цитирования: Протасова Е.Н. Функциональная активность мозга пациентов с хронической профессиональной ртутной интоксикацией на фоне лечения инсомнических нарушений. Гигиена и санитария. 2024; 103(9): 973–979. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-973-979> <https://elibrary.ru/mxngmp>

Для корреспонденции: Протасова Елена Николаевна, e-mail: kor.052@mail.ru

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания.

Поступила: 16.05.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликовано: 16.10.2024

Elena N. Protasova

The functional activity of the brain in patients with occupational chronic mercury intoxication against background of the treatment of insomnia disorders

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. In patients with chronic mercury intoxication, insomnia disorders are much more common than in the general population. Persistent emotional disorders in combination with severe sleep disturbances may contribute to the progression of cognitive dysfunction in patients in the late post-exposure period of chronic mercury intoxication.

The purpose of the study was to analyze the trend in electroencephalography indices and study cognitive evoked potentials in patients with occupational chronic mercury intoxication to optimize the treatment of insomnia.

Materials and methods. Two groups of 30 patients with occupational chronic mercury intoxication, who worked at the enterprises of Usolyekhimprom LLC and Sayanskhimplast OJSC, were examined. In the first group of patients received the first treatment option, the average age was 56 ± 0.71 years, in the second group, cases received the second treatment regimen, were of 57.1 ± 3 years. Before and after treatment, there were carried out neurophysiological studies including polysomnography, electroencephalography, and a study of cognitive evoked potentials P300.

Results. After the implementation of the treatment regimen in the first group, positive changes in the main indices of polysomnography were revealed as follows: decrease in the time of falling asleep and time of wakefulness in the bed, increase in total sleep time and the representation of delta sleep, increase in the sleep efficiency index, etc., electroencephalography (decrease in the delta index — rhythm and an increase in the alpha rhythm index), and cognitive evoked potentials (decreased latency and increased P300 amplitude). In the second group, there were registered positive alterations only in three neurophysiological indices: a decrease in the latent period of the 1st stage of sleep, a decline in the delta rhythm index and a fall in P300 latency.

Limitations. The results cannot be generalized to workers as the group included only men.

Conclusion. According to neurophysiological studies, improvement in polysomnography parameters during the treatment of insomnia in patients in the late post-contact period of chronic mercury intoxication was accompanied by an improvement in concentration and an increase in the rate of psychomotor response.

Keywords: sleep; insomnia; chronic mercury intoxication; cognitive evoked potentials; cognitive impairment

Compliance with ethical standards. The work does not both infringe on the rights and endanger the well-being of the examined workers in accordance with the requirements of biomedical ethics imposed by the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2000) and Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 266 (dated June 19, 2003). The studies were carried out with the informed consent of the subjects, approved in accordance with the established procedure by the Committee on Biomedical Ethics (protocol No. 19 dated 03.04.2018).

For citation: Protasova E.N. The functional activity of the brain in patients with occupational chronic mercury intoxication against background of the treatment of insomnia disorders. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(9): 973–979. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-9-973-979> <https://elibrary.ru/mxngmp> (In Russ.)

For correspondence: Elena N. Protasova, E-mail: kor.052@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. This work was carried out within the framework of state assignment.

Received: May 16, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: October 16, 2024

Введение

Большой объём экстрацептивной информации, интенсивная умственная нагрузка и эмоциональный стресс, различные факторы бытовой и производственной среды влекут за собой изменение эмоционального ответа, а в дальнейшем — увеличение числа тревожных расстройств и частоты возникновения бессонницы [1].

Инсомния широко распространена среди взрослого населения. По имеющимся данным, распространённость бессонницы в общей популяции достигает 9–15% и имеет множество негативных социальных и медицинских последствий [2, 3].

Структура ночного сна при старении претерпевает следующие изменения: увеличение латентности сна; увеличение количества пробуждений и продолжительности 1-й стадии сна; снижение длительности 3-й и 4-й стадий фазы медленного сна [4]. Известно, что у людей старшей возрастной группы бессонница может сопровождаться удлинением времени реакции, снижением памяти и общей слабостью [5].

Благодаря открытию L. Хё и соавт. [6] в настоящее время установлена взаимосвязь клиренса патологического амилоидного белка и развития болезни Альцгеймера. Согласно данным исследования, по сравнению с состоянием бодрствования скорость элиминации патологического амилоидного белка во время сна увеличивается более чем на 60%.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что изменённая структура сна влечёт за собой развитие ряда патофизиологических реакций, способствующих формированию различных патологических состояний во время сна и в период бодрствования индивида [7].

На основании Программы ООН по окружающей среде (ЮНЕП) металлическая ртуть названа глобальным источником загрязнения вследствие её токсичности, стойкости и способности к биоаккумуляции в экосистемах [8]. Обеспокоенность загрязнением окружающей среды соединениями ртути в результате деятельности человека имеет объективную основу и в настоящее время. Поэтому проблема профессиональных нейроинтоксикаций сохраняет большую медико-социальную значимость.

Воздействие нейротропных веществ на клетки центральной нервной системы вызывает формирование неврологических симптомов и синдромов, характеризующих определённую стадию нейроинтоксикации. Ранние стадии хронической нейроинтоксикации характеризуются функциональными нарушениями центральной нервной системы [8, 9] и развитием расстройств сна. Впоследствии возникает нарушение функции нейронов лимбико-ретикулярного комплекса, гипоталамических и экстрапиримидных структур, отвечающих за поведенческие реакции, эмоции и мотивацию, способность к обучению, организацию кратковременной и долговременной памяти и сон [9]. Формирование

органического поражения клеток центральной и периферической нервной системы приводит к прогрессированию инсомнических расстройств [9].

Согласно результатам проведённых ранее исследований, нарушения сна при хронической профессиональной ртутной интоксикации (ХРИ) выявлялись на основании анамнеза почти в 100% случаев [10]. Указанная частота жалоб у пациентов с ХРИ значительно превышала данный показатель в общей популяции. При объективном обследовании группы пациентов с ХРИ, средний возраст которых составлял $56 \pm 0,7$ года (средняя возрастная группа согласно действующей классификации ВОЗ), частота выявляемости инсомнических нарушений также составляла 100%. Нарушения сна при ХРИ носили смешанный характер и сопровождались развитием пресомнических, интрасомнических и постсомнических нарушений [11], что свидетельствовало о тяжёлом течении инсомнии и необходимости её терапевтической коррекции. При токсическом поражении мозга нейротропными ядами основными психопатологическими проявлениями являются эмоциональные и когнитивные расстройства [12]. Нарушения высшей нервной деятельности проявлялись снижением концентрации внимания и объёма зрительной памяти, темпа психомоторной реакции.

В проведённых ранее исследованиях были выявлены более значимые изменения КВП (увеличение латентности P300) в группе обследуемых в отдалённом периоде ХРИ по сравнению с обследуемыми с впервые установленным диагнозом профессиональной ХРИ [13] и стажированными работниками, не имеющими подтверждённого диагноза профессиональной ХРИ.

Вероятно, стойкие эмоциональные расстройства в сочетании с тяжёлыми нарушениями сна могут способствовать прогрессированию когнитивной дисфункции у пациентов в отдалённом постконтактном периоде ХРИ.

Цель исследования — анализ динамики показателей электроэнцефалографии и исследование когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с хронической профессиональной ртутной интоксикацией для оптимизации лечения инсомнии.

Материалы и методы

Были обследованы две группы по 30 пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией, работавших на предприятиях ООО «Усольехимпром» и ОАО «Саянскхимпласт». В первую группу (средний возраст $56 \pm 0,7$ года) вошли пациенты, получавшие лечение по первой схеме, во вторую группу (средний возраст $57,1 \pm 3$ года) — получавшие терапию по второй схеме. В первой группе для лечения инсомнических расстройств применяли комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий общие рекомендации по гигиене сна, ежедневный однократный приём антидепрессанта

«Триттико» в дозировке 100 мг и адаптогенного препарата «Мелаксен» в дозировке 3 мг на ночь в течение 14 дней [14]. Рекомендации по гигиене сна включали соблюдение режима сна и питания перед сном, режима физических нагрузок, ограничение употребления стимуляторов (кофе, тонизирующих напитков, шоколада). Выбор данной схемы лечения учитывал два ведущих подхода терапии инсомнических расстройств, основанных как на устранении причин инсомнии, так и на нормализации собственного сна [14, 15]. Вторая схема лечения наряду с рекомендациями по гигиене сна включала приём снотворного препарата «Золпидем» — производного имидазопиридина. «Золпидем» был назначен в дозировке 10 мг ежедневно однократно перед сном в течение 14 дней [15]. Выбор данного препарата учитывал теорию голографической модели строения сна и хорошие результаты применения у пациентов со стрессовыми расстройствами [16]. Для изучения сна и выраженности инсомнии до и после лечения пациентам было предложено заполнить анкету балльной оценки субъективных характеристик сна. Результат 22 балла и более мог свидетельствовать об отсутствии инсомнии, показатель 19–21 балл считался условной нормой, а результат менее 19 баллов был признаком нарушений сна.

Анализ изменения функциональной активности мозга у пациентов с профессиональной ХРИ на фоне лечения инсомнии осуществляли путём полисомнографического исследования (ПСГ) с последующей оценкой полученной гипнограммы (в соответствии с рекомендациями Американской академии медицины сна) [17, 18], электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования по стандартной методике (Гнездицкий В.В., 2000; Зенков Л.Р., 2002) и анализа когнитивных вызванных потенциалов Р300 (КВП Р300) до и после реализации описанных схем терапии [19]. Регистрацию ЭЭГ, КВП и ПСГ выполняли на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4» («Нейрософт», Иваново).

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows v.6 Ru (лицензия № AXXR004E642326FA, правообладатель лицензии — ФГБНУ ВСИМЭИ). Для каждого параметра определяли медиану (*Me*) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Статистическую значимость межгрупповых различий рассчитывали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Для сравнения количественных данных парных выборок был применен тест Вилкоксона. За уровень статистической значимости различий был принят $p < 0,05$ [20].

Исследование не ущемляло прав и не подвергало опасности благополучие обследованных работников, соответствовало требованиям биомедицинской этики, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и приказом Минздрава России № 200Н (от 01.04.2016 г.). Исследования проведены с информированного согласия обследуемых, одобренного в установленном порядке Комитетом по биомедицинской этике (протокол № 19 от 03.04.2018 г.) [20].

Результаты

У обследованных пациентов II стадия профессиональной ХРИ регистрировалась в 97,7% случаев, III стадия — в 2,3% случаев. Частота встречаемости токсической энцефалопатии составила 90% [95%-й ДИ 78–95], органического расстройства личности — 80% [95%-й ДИ 69–90], астенического расстройства — 30% [95%-й ДИ 19–45] и вегетативной дисфункции — 55,6% [95%-й ДИ 35–70] [20]. Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на трудности инициации и поддержания сна, раннее пробуждение, неудовлетворительное самочувствие в утренние часы (головные боли и тяжесть в голове), снижение внимания и памяти на текущие события, общую слабость и понижение работоспособности [15].

Анализ результатов анкетирования для выявления субъективных характеристик сна в группе I до лечения выявил снижение суммарной оценки у 93,3% пациентов [95%-й ДИ 84,4–102,2], среднее число баллов — 16 (14–17). В группе II среднее число баллов также было 16 (13–17), а результат менее 19 баллов был отмечен у 93,3% пациентов [95%-й ДИ 84,4–102,2].

Результаты объективного исследования ночного сна пациентов группы I до лечения показали значительные отклонения его качественных и количественных показателей от нормы, а именно увеличение времени засыпания (35 (30,5–47) мин при норме менее 30 мин), уменьшение продолжительности сна (общее время сна 339,5 (305–374) мин при норме 360–540 мин). Выявлено увеличение числа активаций (микробождений, МТ) — 2,9 (1,9–3,6)% от общего времени сна (ОВС) при норме менее 2% и увеличение общего времени бодрствования внутри сна (Wake) — 18,7 (11,3–23,5)% от времени периода сна (ВПС) при норме 5–10%. Также зафиксировано уменьшение числа циклов сна — 3 (2–4) при норме 4–6, снижение индекса эффективности сна — 70,95 (60,7–78,2)% при норме 85–100% и увеличение интегративного индекса качества сна (ИКС) — 17,8 (13,4–27,5) при норме 1–9 [11].

До лечения результаты полисомнографии у пациентов группы II выявили следующие нарушения структуры ночного сна: увеличение латентного периода сна — 38,7 (25–65) мин при норме менее 30 мин; уменьшение общего времени сна (ОВС) — 343 (292–396) мин при норме 360–540 мин; увеличение МТ — 3,8 (2,9–4,8)% от ОВС при норме менее 2% и Wake 20,6 (8–30,5)% от ВПС при норме 5–10%; уменьшение числа циклов сна — 3 (2–3) при норме 4–6; понижение индекса эффективности сна — 70,5 (58,6–83,4)% при норме 85–100%) и увеличение ИКС — 21,1 (10,7–31,8) при норме 1–9 [21].

Качественный анализ показателей ЭЭГ пациентов обеих групп в 100% случаев обнаруживал общемозговые изменения умеренной или выраженной степени в виде общей дезорганизации ритмов и превалирования медленноволновой активности в лобных отделах. Выявлялась дисфункция структур верхних отделов ствола мозга с восходящей активацией диэнцефальной области. У некоторых пациентов имелись пароксизмальные очаги в виде гиперсинхронной островолновой активности, преимущественно в височных отделах. При анализе суммарной мощности частотных диапазонов дельта-, тета-, альфа- и бета-активности в центральных отведениях справа и слева в обеих группах доминирующим был дельта-ритм частотой 1–4 Гц с максимальным индексом до 51,85 (37,6–63%) в группе I и 52,9 (37,4–67,3)% в группе II. Патологический ритм тета-диапазона частотой 4–8 Гц регистрировался реже, в группе I с индексом до 10,1 (8,1–11,6)%, в группе II — до 8,05 (5,8–10,7)%. Максимальная мощность альфа-волн частотой 8–14 Гц в группе I составила 24,05 (12,6–36,5)%, в группе II — до 22,2 (11,5–33,3)%. Таким образом, доминирующая частота ритмов ЭЭГ у пациентов с ХРИ соответствовала низкочастотному спектру патологических ритмов δ - и θ -диапазона и отражала степень морфофункциональных изменений головного мозга (табл. 1).

Анализ средних показателей КВП в обеих группах выявил у обследуемых достоверное увеличение латентности и уменьшение амплитуды Р300 по сравнению с нормой ($p < 0,05$) (табл. 2).

По результатам анкетирования, отражающего субъективные характеристики сна, после применения первой схемы терапии среднее число баллов у пациентов группы I соответствовало норме [22 (20–23)], а снижение суммарной оценки наблюдалось лишь у 13,3 (1,16–25,49)% обследуемых.

До и после применения первой схемы терапии статистически значимые различия имели следующие средние показатели ПСГ-исследования: уменьшение латентного периода I-й стадии с 35 до 26 мин; снижение МТ во время сна с 3 до

Таблица 1 / Table 1

Показатели индексов ритмов ЭЭГ (%), *Me* (LQ–UQ)
EEG rhythms indices (%), *Me* (LQ–UQ)

Группа Groups	Сторона Side	α -ритм α -rhythm	$\beta 1$ -ритм $\beta 1$ -rhythm	Δ -ритм Δ -rhythm	Θ -ритм Θ -rhythm	$\beta 2$ -ритм $\beta 2$ -rhythm
I (<i>n</i> = 30)	Слева / Left	18.6 (11.5–32.3)	8 (4.5–10)	51.85 (37.6–63)	10.1 (8.1–11.6)	6.8 (3.9–10.6)
	Справа / Right	24.05 (12.6–36.5)	6.85 (4.7–8.7)	48.3 (35–64.4)	9.6 (6.7–14)	5.7 (4.1–7.7)
II (<i>n</i> = 30)	Слева / Left	19.5 (11.7–30.2)	6.9 (4.8–10)	52.9 (37.4–67.3)	7.9 (6.5–10.9)	6.2 (4.3–11.5)
	Справа / Right	22.2 (11.5–33.3)	6.2 (3.7–11.1)	48.4 (37–72.7)	8.05 (5.8–10.7)	5.2 (3.1–8)

Таблица 2 / Table 2

Средние значения латентности (мс) и амплитуды (мкВ) P300, *Me* (LQ–UQ)
Average latency (ms) and P300 amplitude (mcV) values in the examined groups, *Me* (LQ–UQ)

Группа Groups	Латентность, мс / Latency, ms		Амплитуда, мкВ / Amplitude, mcV	
	Слева / Left	Справа / Right	Слева / Left	Справа / Right
I (<i>n</i> = 30)	304 (292–320)*	311 (298–326)*	1.33 (0.84–2.51)*	1.92 (1.03–3.67)*
II (<i>n</i> = 30)	324 (286–330)*	304 (286–328)*	3.26 (1.52–5.03)*	3.31 (0.93–5.56)*

Примечание. * различие между показателями пациентов и соответствующей возрастной нормой достоверно, $p < 0.05$, U -критерий Манна – Уитни.

Note: * the difference between patient indices and the corresponding age norm is significant, $p < 0.05$, Mann – Whitney U -test.

Таблица 3 / Table 3

Средние показатели полисомнографии, электроэнцефалографии и исследования когнитивных вызванных потенциалов пациентов до и после лечения, *Me* (Q_{25} – Q_{75})
Average indices of polysomnography, electroencephalography and cognitive evoked potentials (CEP) studies in patients before and after treatment, *Me* (Q_{25} – Q_{75})

Показатель Index	Группа / Group I (<i>n</i> = 30)		Группа / Group II <i>n</i> = 30	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Общее время сна, мин / Total sleep time, minutes	339 (305–374)	395 (349–420)*	343 (292 ± 396)	337 (260 ± 394)
Время засыпания, мин / Sleep time, minutes	35 (30–47)	26 (21–31)*	38.7 (25 ± 65)	25.5 (17.5 ± 46.5)*
Бодрствование внутри сна, % / Waking inside a dream, %	18 (11–23)	9 (5–15)*	20.6 (8 ± 30.5)	18.2 (7.6 ± 34.3)
1-я стадия сна, % / Sleep stage 1, %	3 (1–3)	2 (1–2)	2.7 (1.9 ± 3.4)	2 (1.1 ± 4.7)
2-я стадия сна, % / Sleep Stage 2, %	56 (52–61)	53 (50–60)	55.8 (52.4 ± 62.8)	56.9 (52.5 ± 63.2)
Дельта-сон, % / Delta sleep, %	18 (11–22)	21 (16–24)*	18.3 (13.5 ± 27.8)	16.7 (13.6 ± 20.8)
Фаза быстрого сна, % / REM sleep phase, %	18 (17–22)	22 (17–26)*	16.5 (13.2 ± 19.9)	19.3 (14.4 ± 23)
Время движения, % / Driving time, %	3 (2–4)	2 (1–2)*	3.8 (2.9 ± 4.8)	3.7 (2.3 ± 5)
Индекс эффективности сна, % / Sleep efficiency index, %	71 (61–78)	82 (72–87)*	70.5 (58.6 ± 83.4)	76.9 (55.5 ± 84.6)
Число циклов сна / Number of sleep cycles	3 (2–4)	3 (3–4)	3 (2 ± 3)	3 (2 ± 4)
Индекс качества сна / Integrative sleep quality index	18 (13–27)	11 (9–15)*	21.1 (10.7 ± 31.8)	16.4 (10.9 ± 33.3)
C3 Delta, % (левое центральное отведение / left central lead)	51.85 (37.6–63)	34.7 (21–58.2)*	52.9 (37.4–67.3)	42.3 (32.2–50.2)*
C3 Theta, % (левое центральное отведение / left central lead)	10.1 (8.1–11.6)	10.5 (6.6–13.5)	7.9 (6.5–10.9)	12.4 (9.7–14.6)
C3 Alpha, % (левое центральное отведение / left central lead)	18.6 (11.5–32.3)	28.05 (20.7–44.2)*	19.5 (11.7–30.2)	23.5 (14.8–37.4)
C3 Beta1, % (левое центральное отведение / left central lead)	8 (4.5–10)	7.4 (6.3–10.7)	6.9 (4.8–10)	8.05 (6.1–10.8)
C4 Delta, % (правое центральное отведение / right central lead)	48.3 (35–64.4)	36.3 (23.8–52.6)*	48.4 (37–72.7)	42.1 (30.9–56.3)
C4 Theta, % (правое центральное отведение / right central lead)	9.6 (6.7–14)	11.15 (6.4–13)	8.05 (5.8–10.7)	10.3 (7.5–11.8)
C4 Alpha, % (правое центральное отведение / right central lead)	24.05 (12.6–36.5)	29.7 (23.4–45.2)*	22.2 (11.5–33.3)	26.5 (17.6–36.9)
C4 Beta1, % (правое центральное отведение / right central lead)	6.85 (4.7–8.7)	8.3 (5.7–11.5)	6.2 (3.7–11.1)	7.05 (4.8–9.7)
Латентность P300 слева, мс / P300 latency on the left, ms	304 (292–320)	293 (282–304)*	324 (286–330)	302 (286–312)*
Латентность P300 справа, мс / P300 latency on the right, ms	311 (298–326)	300 (290–310)*	304 (286–328)	301 (284–316)*
Амплитуда P300 слева, мкВ / P300 amplitude on the left, mcV	1.33 (0.84–2.51)	1.4 (1.1–3.2)*	3.26 (1.52–5.03)	3.2 (1.6–5)
Амплитуда P300 справа, мкВ / P300 amplitude on the right, mcV	1.92 (1.03–3.67)	2.1 (1.3–3.4)*	3.31 (0.93–5.56)	3.3 (1.1–5.4)

Примечание. * различия с показателями до лечения статистически достоверны, $p < 0.05$, критерий Вилкоксона.

Note: Wilcoxon test, statistically significant * differences with corresponding indices before treatment, $p < 0.05$.

2% (от ОВС); уменьшение Wake с 18 до 9% (от ОВС); увеличение индекса дельта-сна с 18 до 21% (от ОВС); увеличение продолжительности ОВС с 339 до 395 мин; увеличение представленности REM-сна с 18 до 22% (от ОВС); возрастание индекса эффективности сна (ОВС/ВК — общее время сна / время, проведённое в кровати) с 71 до 82% и снижение ИКС с 18 до 11 [15, 21] (табл. 3).

До и после применения первой схемы терапии сравнение средних показателей ЭЭГ и КВП выявило статистически значимые различия следующих значений: снижение индекса дельта-ритма в левых центральных отведениях с 51,85 до 34,7% и в правых центральных отведениях с 48,3 до 36,3%, возрастание индекса альфа-ритма в левых центральных отведениях с 18,6 до 28,05% и в правых центральных отведениях с 24,05 до 29,7%, уменьшение латентности P300 слева с 304 до 293 мс и латентности P300 справа с 311 до 300 мс, увеличение амплитуды P300 слева с 1,33 до 1,4 мкВ и справа с 1,92 до 2,1 мкВ.

По результатам анкетирования, отражающего субъективные характеристики сна, у пациентов группы II после реализации схемы терапии, включающей приём препарата «Золпидем», среднее число баллов было равно 18 (15–22), а снижение суммарной оценки наблюдалось у 53,3 (35,4–71,1)% обследуемых.

До и после применения 2-й схемы терапии сравнение средних показателей ПСГ-исследования выявило статистически значимое снижение латентного периода 1-й стадии с 38,7 до 25,5 мин [21] (см. табл. 3).

Сравнение средних показателей ЭЭГ и КВП пациентов до и после применения второй схемы терапии выявило следующие статистически значимые различия: снижение индекса дельта-ритма в левых центральных отведениях с 52,9 до 42,3%, уменьшение латентности P300 слева с 324 до 302 мс и латентности P300 справа с 304 до 301 мс.

Таким образом, на фоне лечения нарушений сна положительная динамика показателей ЭЭГ и КВП свидетельствовала об улучшении распознавания стимулов, запоминания и облегчения мыслительных процессов, связанных с принятием решения.

Обсуждение

На основании проведённых ранее нейрофизиологических исследований установлено, что значительное активирующее влияние ретикулярной формации на стволовые структуры мозга и таламус у пациентов с ХРИ вызывало нарушение таламических связей с корой и подкорковыми образованиями. Последующее развитие дегенеративно-дистрофических изменений со стороны лимбической системы, ретикулярной формации, гипоталамических и экстрапиримидных структур, осуществляющих регуляцию цикла «бодрствование — сон» [22], влекло прогрессирование нейроинтоксикации.

Установлено, что после депривации сна наблюдается усиление обмена катехоламинов и серотонина, а также снижение концентрации в плазме крови адренкортикотропного гормона, в результате чего повышается эмоциональная и вегетативная лабильность, возрастает тревожность. Данные изменения сопровождалось функциональными неврологическими расстройствами (нистагмоз, тремор рук, дисдиадохокinesis), снижением мотивации и ассоциативной памяти [23]. С учётом данных о депривации сна, а также наличия сновидений при пробуждении из фазы медленного сна сделано предположение о том, что медленный сон (особенно Δ -сон) необходим для обеспечения определенного уровня когнитивной деятельности индивида [24]. Согласно гипотезе Дж. Хобсона, межнейронное взаимодействие гигантоклеточного поля покрышки и голубого пятна в ФБС обеспечивает модулирование информационных процессов в гиппокампе. Установлено, что гиппокамп и лимбико-ретикулярный комплекс в целом игра-

ют ведущую роль в реализации процессов запоминания и обработки информации [25].

Клиническое значение расстройств сна для функции памяти и когнитивных расстройств при физиологическом старении, а также при развитии нейродегенеративных процессов сложно переоценить [26]. Так, величайшим открытием стало упомянутое выше исследование L. Хие и соавт., согласно которому сон не только является основополагающим механизмом систематизации информации, полученной во время бодрствования, но и способствует выведению вредных белков, то есть непосредственно препятствует старению организма [6].

По результатам проведённых ранее исследований когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с ХРИ мнестико-интеллектуальные нарушения у них имели преимущественно подкорковый тип (изменения со стороны гиппокампа и таламуса) [27].

Прежде при лечении нарушений сна у пациентов с ХРИ не учитывали характера диссомнии. В профпатологической практике применялись антидепрессанты и препараты со снотворным эффектом без последующей оценки эффективности терапии нарушений сна. Коррекция психических нарушений при ХРИ выполнялась без учёта наличия диссомнии [27].

В нашем исследовании была поставлена задача определить эффективную схему лечения указанных расстройств у пациентов с ХРИ с учётом особенностей инсомнических нарушений, наличия прогрессирующей когнитивной дисфункции в отдалённом периоде ХРИ и фармакологических особенностей действия лекарственных препаратов.

В проведённом исследовании мелаксен являлся стабилизатором циркадных ритмов, а антагонист рецепторов серотонина тразодон оказывал благоприятное воздействие на лимбико-ретикулярный комплекс. Поскольку оптимальный результат при лечении диссомнии достигнут с использованием первого комплекса (мелаксен + тразодон) [21], можно предположить, что положительная динамика нейрофизиологических параметров ЭЭГ и КВП на фоне терапии способствует облегчению протекания электрических процессов работы мозга, связанных с механизмами восприятия информации и её обработки. Полученный результат подтверждает и то, что основной причиной инсомнических и когнитивных нарушений у пациентов в отдалённом периоде ХРИ являются изменения со стороны лимбической системы и ретикулярной формации головного мозга.

Таким образом, положительный результат применения первой схемы терапии реализовался не только в изменениях физиологической структуры и качества ночного сна, но и в улучшении показателей высших корковых функций мозга. Выявлена зависимость нейрофизиологических параметров ЭЭГ и КВП от выраженности качественных и количественных нарушений показателей структуры ночного сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ.

Заключение

Проявления смешанных инсомнических нарушений у пациентов среднего возраста в отдалённом периоде ХРИ имели сходство с проявлениями инсомнии у лиц пожилого и старческого возраста в общей популяции.

Смешанный характер инсомнии и прогрессирующая когнитивная дисфункция позволяют предположить возможность развития процесса преждевременного старения клеток головного мозга у пациентов среднего возраста в отдалённом периоде ХРИ. По данным нейрофизиологических исследований, улучшение показателей ПСГ на фоне лечения диссомнии у пациентов в отдалённом периоде ХРИ сопровождалось улучшением концентрации внимания, распознавания стимулов и увеличением темпа психомоторной реакции.

Литература

(п.п. 2, 6, 7, 17, 18, 23, 25 см. References)

- Вейн А.М., Хехт К. *Сон человека. Физиология и патология*. М.: Медицина; 1989. <https://elibrary.ru/yztal>
- Полуэтов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016; (2): 41–51. <https://elibrary.ru/yosomh>
- Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэтов М.Г. Расстройства сна у пожилых пациентов. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2015; (2): 4–9. <https://elibrary.ru/ubhwvd>
- Полуэтов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голеньков А.В., Гольбин А.Ц. и др. *Сомнология и медицина сна*. М.: Медфорум; 2016: 298–318. <https://elibrary.ru/wmvqgh>
- Трахтенберг И.М., Коршун М.И., Козлов К.П. Ртуть как глобальный химический загрязнитель. *Токсикологический вестник*. 2006; (3): 2–8. <https://elibrary.ru/hvtvjf>
- Трошин В.В. Вопросы патогенеза и классификации хронических энцефалопатий от воздействия производственных нейротоксикантов (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2009; 49(7): 21–6. <https://elibrary.ru/krrjtj>
- Андреева О.К., Колесов В.Г., Лакхман О.Л. Поражение нервной системы в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2002; (3): 72–5. <https://elibrary.ru/qcgxuh>
- Катаманова Е.В., Сливницкая Н.В., Корчуганова Е.Н., Шевченко О.И. Диагностические критерии нарушений сна у пациентов в отдаленном периоде хронической ртутной интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1155–60. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1155-1160> <https://elibrary.ru/vhbyek>
- Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Лакхман О.Л., Брежнева И.А. Динамика изменений биоэлектрической активности головного мозга у больных с хронической ртутной интоксикацией. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; (1–1): 62–6. <https://elibrary.ru/oifonz>
- Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Андреева О.К., Брежнева И.А. Нейрофизиологические критерии диагностики нейроинтоксикаций. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011; 13(1–7): 1702–5. <https://elibrary.ru/plvswh>
- Полуэтов М.Г., Аристакесян Е.А., Бузунов Р.В., Ватаев С.И., Голеньков А.В., Гольбин А.Ц. и др. *Сомнология и медицина сна*. М.: Медфорум; 2016: 382–401. <https://elibrary.ru/wmvqgh>
- Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницкая Н.В., Казакова П.В. Оценка комплексного подхода к лечению нарушений сна у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019; 59(5): 291–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-5-291-296>
- Сукиасян С.Г., Манасян Н.Г., Бабаханян А.А., Киракосян А.Л. Эффективность ивадала при расстройствах сна у больных посттравматическими стрессовыми расстройствами. *Психиатрия*. 2004; (5): 55–6. <https://elibrary.ru/pwhfpz>
- Гнездицкий В.В. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
- Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницкая Н.В., Кудяева И.В., Казакова П.В. Дифференциально-диагностические особенности инсомнических нарушений при хронической ртутной интоксикации. В кн.: *Сборник докладов третьего международного симпозиума «Ртуть в биосфере: эколого-геохимические аспекты»*. Новосибирск; 2022; 90–4. <https://elibrary.ru/viilth>
- Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницкая Н.В. Фармакотерапия инсомнии у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(10): 1132–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1132-1138> <https://elibrary.ru/ueypsr>
- Руквишников В.С., Лакхман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Кудяева И.В., Бодиевская Г.М. и др. Токсические энцефалопатии в отдаленном постконтактном периоде профессиональных нейроинтоксикаций (клинико-экспериментальные исследования). *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; 50(10): 22–30. <https://elibrary.ru/mxfskv>
- Борбелли А. *Тайна сна*. М.: Знание; 1989.
- Преображенская И.С. Расстройства сна и их значение в развитии когнитивных нарушений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; (4): 49–54. <https://elibrary.ru/rwllox>
- Лакхман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И. *Диагностика и лечение профессиональных нейроинтоксикаций*. Иркутск; 2014: 6–11. <https://elibrary.ru/tyvqlx>
- Vein A.M., Hecht K. *A Man's Dream. Physiology and Pathology [Son cheloveka. Fiziolgiya i patologiya]*. Moscow: Meditsina; 1989. <https://elibrary.ru/yztal> (in Russian)
- Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B., Dolenc Groselj L., Ellis J.G., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017; 26(6): 675–700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskii E.V., Zakharov A.V., Kelmanson I.A., et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Neurologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*. 2016; (2): 41–51. <https://elibrary.ru/yosomh> (in Russian)
- Lyashenko E.A., Levin O.S., Poluektov M.G. Sleep and cognitive disorders in elderly people. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2015; (2): 4–9. <https://elibrary.ru/ubhwvd> (in Russian)
- Poluektov M.G., Aristakesyan E.A., Buzunov R.V., Vataev S.I., Golenkov A.V., Golbin A.Ts., et al. Insomnia. In: *Somnology and Medicine [Somnologia i meditsina sna]*. Moscow: Medforum; 2016: 298–318. <https://elibrary.ru/wmvqgh> (in Russian)
- Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342(6156): 373–7. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- Ong J.C., Arnedt J.T., Gehrman P.R. Insomnia diagnosis, assessment and evaluation. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2016: 785–93.
- Trakhtenberg I.M., Korshun M.I., Kozlov K.P. Mercury as a global chemical pollutant. *Toksikologicheskii vestnik*. 2006; (3): 2–8. <https://elibrary.ru/hvtvjf> (in Russian)
- Troshin V.V. Pathogenesis and classification of chronic encephalopathy due to occupational neurotoxic chemicals (review of literature). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; 49(7): 21–6. <https://elibrary.ru/krrjtj> (in Russian)
- Andreeva O.K., Kolesov V.G., Lakhman O.L. Damage to the nervous system in the long-term period of chronic mercury intoxication. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2002; (3): 72–5. <https://elibrary.ru/qcgxuh> (in Russian)
- Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V., Korchuganova E.N., Shevchenko O.I. Diagnostic criteria of sleep disorders in patients with long-term chronic mercury intoxication. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(10): 1155–60. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1155-1160> <https://elibrary.ru/vhbyek> (in Russian)
- Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Lakhman O.L., Brezhneva I.A. Dynamics of changes in bioelectric brain activity in patients with chronic mercury intoxication. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2011; (1–1): 62–6. <https://elibrary.ru/oifonz> (in Russian)
- Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Andreeva O.K., Brezhneva I.A. Neurophysiological criteria for neurointoxication diagnostics. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2011; 13(1–7): 1702–5. <https://elibrary.ru/plvswh> (in Russian)
- Poluektov M.G., Aristakesyan E.A., Buzunov R.V., Vataev S.I., Golenkov A.V., Golbin A.Ts., et al. *Somnology and Sleep Medicine [Somnologia i meditsina sna]*. Moscow: Medforum; 2016: 382–401. <https://elibrary.ru/wmvqgh> (in Russian)
- Korchuganova E.N., Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V., Kazakova P.V. Evaluation of an integrated approach to the treatment of sleep disorders in patients with occupational chronic mercury intoxication. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019; 59(5): 291–6. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-5-291-296> (in Russian)
- Sukiasyan S.G., Manasyan N.G., Babakhanyan A.A., Kirakosyan A.L. Efficacy of Ivadal for sleep disorders in patients with post-traumatic stress disorder. *Psikiatriya*. 2004; (5): 55–6. <https://elibrary.ru/pwhfpz> (in Russian)
- Berry R.B., Quan S.F., Abreu A.R. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, Terminology and Technical Specification. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- The International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Gnezdiitskii V.V. *Inverse EEG Task and Clinical Electroencephalography [Obrotnaya zadacha EEG i klinicheskaya elektroentsefalografiya]*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (in Russian)
- Korchuganova E.N., Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V., Kudaeva I.V., Kazakova P.V. Differential diagnostic features of insomnia disorders in chronic mercury intoxication. In: *Collection of Reports of the Third International Symposium «Mercury in the Biosphere: Ecological and Geochemical Aspects» [Sbornik докладov tret'ego mezhdunarodnogo simpoziuma «Rtut' v biosfere: ekologo-geokhimicheskie aspekty»]*. Novosibirsk; 2022; 90–4. <https://elibrary.ru/viilth> (in Russian)
- Korchuganova E.N., Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V. Pharmacotherapy of insomnia in patients with occupational chronic mercury intoxication. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99(10): 1132–8. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1132-1138> <https://elibrary.ru/ueypsr> (in Russian)
- Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayakhmetov S.F., Kudaeva I.V., Bodienkova G.M., et al. Toxic encephalopathies in distant post-contact period of occupational neurointoxications (clinical and experimental studies). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; 50(10): 22–30. <https://elibrary.ru/mxfskv> (in Russian)

References

Original article

23. Rechtschaffen A., Bergmann B.M., Everson C.A., Kushida C.A., Gilliland M.A. Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*. 1989; 12(1): 68–87.
24. Borbeli A. *The Mystery of Sleep [Taina sna]*. Moscow: Znanie; 1989. (in Russian)
25. Hobson J.A. *The Reciprocal Interaction Model of Sleep Cycle Control: Implication for PGO Wave Generation and Dream Amnesia. Sleep and Memory*. New York: Academic Press; 1977.
26. Preobrazhenskaya I.S. Sleep disorders and their significance in the development of cognitive impairments. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2013; (4): 49–53. <https://elibrary.ru/rwllax> (in Russian)
27. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I. *Diagnosis and Treatment of Occupational Neurointoxication [Dagnostika i lechenie professional'nykh neurointoksikatsii: Uchebnoe posobie]*. Irkutsk; 2014: 6–11. <https://elibrary.ru/tyvqlx> (in Russian)

Сведения об авторе

Протасова Елена Николаевна, зав. отд. функциональной диагностики клиники ФГБНУ ВСИМЭИ, 665827, Ангарск, Россия. E-mail: kor.052@mail.ru

Information about the author

Elena N. Protasova, MD, head of the Department of Functional Diagnostics of the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9247-4072> E-mail: kor.052@mail.ru