



<https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-4-51-59>

Нейробиология сна и инсомния у детей с опухолями центральной нервной системы

Н.А. Андреева, Э.В. Кумирова

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Элла Вячеславовна Кумирова k_ella2004@mail.ru

Инсомния — распространенный симптом у детей со злокачественными заболеваниями, особенно у пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС). Однако этому осложнению уделяется мало внимания в ходе терапии злокачественных новообразований. Инсомния нарушает качество жизни ребенка и его ближайшего окружения. В представленной статье подробно рассматриваются этиология, патогенез и диагностика данного симптома и предлагаются методы лечения этой патологии с описанием 2 клинических случаев, подтверждающих многообразную природу инсомнии при опухолях ЦНС. Таким образом, акцентируется важность индивидуального подхода к терапии инсомнии.

Ключевые слова: педиатрия, нарушения сна, инсомния, опухоли центральной нервной системы, терапия инсомнии, орексин

Для цитирования: Андреева Н.А., Кумирова Э.В. Нейробиология сна и инсомния у детей с опухолями центральной нервной системы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(4):51–9.

Neurobiology of sleep and insomnia in children with CNS tumors

N.A. Andreeva, E.V. Kumirova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Insomnia is a common symptom in children with malignant diseases and especially in children with tumors of the central nervous system (CNS). However, little attention is paid this complication during the therapy of malignant neoplasms. Insomnia violates the quality of life of children and their immediate surroundings. In this article, the etiology, pathogenesis, and diagnostics are discussed in detail, and methods for treating this pathology are presented with two clinical cases confirming the diverse nature of insomnia in CNS tumors. Thus, the importance of an individual approach to the therapy of insomnia is emphasized.

Key words: pediatrics, sleep disorders, insomnia, CNS tumors, insomnia therapy, orexin

For citation: Andreeva N.A., Kumirova E.V. Neurobiology of sleep and insomnia in children with CNS tumors. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(4):51–9.

Информация об авторах

Н.А. Андреева: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: andre180593@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Information about the authors

N.A. Andreeva: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: andre180593@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of Department of Neurooncology Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Вклад авторов

Н.А. Андреева: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Э.В. Кумирова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научная редакция статьи, написание текста рукописи

Authors' contributions

N.A. Andreeva: design of the article, the analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript, composing a resume

E.V. Kumirova: design of the article, the analysis of scientific material, scientific editing of the article, writing the text of the manuscript

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Нарушение сна (инсомния) у онкологических пациентов диагностируется в 2–3 раза чаще, чем в обычной популяции [1, 2]. Так, среди относительно здорового взрослого населения инсомния встречается в 13–33 % случаев, тогда как у 30–50 % больных онкологические заболевания инициально ассоциируются с этим симптомом. В то же время известно, что у 23–44 % онкологических пациентов инсомния выявляется через 2–5 лет после диагностики злокачественного новообразования (ЗНО) [3].

В структуре причин нарушений сна у детей преобладают опухоли головного мозга, это примерно 90 % всех случаев ЗНО [3]. Эта цифра достаточно велика, так как опухоли мозга у детей составляют около 20 % всех ЗНО, занимая 2-е место в структуре детских онкологических заболеваний [4].

Нарушения сна могут развиваться как задолго до постановки диагноза, презентирова симптомом заболевания, так и во время лечения или даже через некоторое время после окончания терапии. Среди детей, излечившихся от новообразований центральной нервной системы (ЦНС), много тех, которые, став взрослыми, страдают от инсомнии. Однако до сих пор нет данных о распространенности и корреляции патологии в этой популяции. Известны негативные последствия не леченной инсомнии, которая считается независимым негативным предиктором исхода онкологического заболевания [3, 5].

Причин инсомнии много и они очень разнообразны (рис. 1). Нарушения цикла сон–бодрствование ведут к возникновению дисбаланса в организме и, как следствие, к нарушению качества жизни пациента, что может отсрочить терапию основного заболевания. Кроме того, показано, что нарушения сна у растущего организма влияют на психическое, когнитивное, эмоциональное и социальное развитие ребенка [3, 6], поэтому чрезвычайно важно сохранить нормальный режим сна больного как во время терапии, так и после ее завершения.

Чтобы разобраться в сущности проблемы, нужно определиться с физиологией цикла сон–бодрствование и патофизиологией инсомнии.

В жизни человека присутствуют 2 основных процесса: бодрствование и сон. Сон состоит из 2 фаз – медленной и быстрой, в сумме составляющей 90–100 мин. Причем в первой трети всего периода сна доминирует медленная фаза, в последней трети – быстрая. За период сна происходит смена 3–4 таких циклов.

В соответствии с рекомендациями A. Kales и A. Rechtschaffen в фазе медленного сна (NREM – от англ. *non rapid eye movement*, нет быстрых движений глаз) до 2007 г. выделяли 4 стадии: RK1 (Rechtschaffen и Kales), RK2, RK3, RK4 [7]. В 2007 г. Американская академия медицины сна (AASM, American Academy of Sleep Medicine) соединила RK3 и RK4 и разделила фазу NREM-сна на 3 стадии: N1 (RK1), N2 (RK2), N3 (RK3 + RK4) [8]. В основе выделения данных

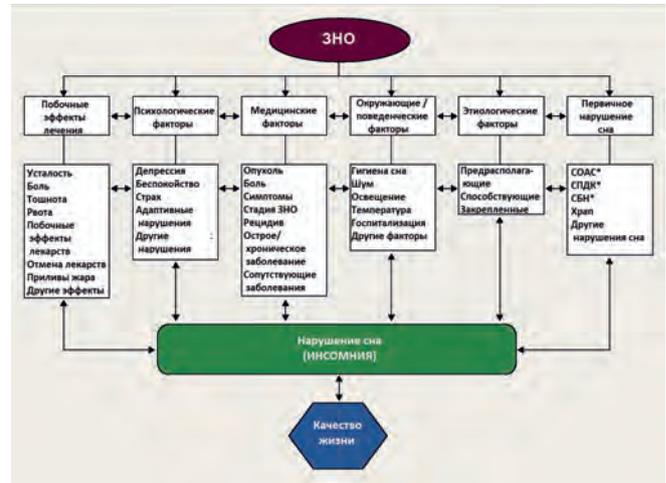


Рис. 1. Факторы, приводящие к нарушению сна у пациентов со ЗНО [3]: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, СПДК – синдром периодических движений конечностей, СБН – синдром беспокойных ног

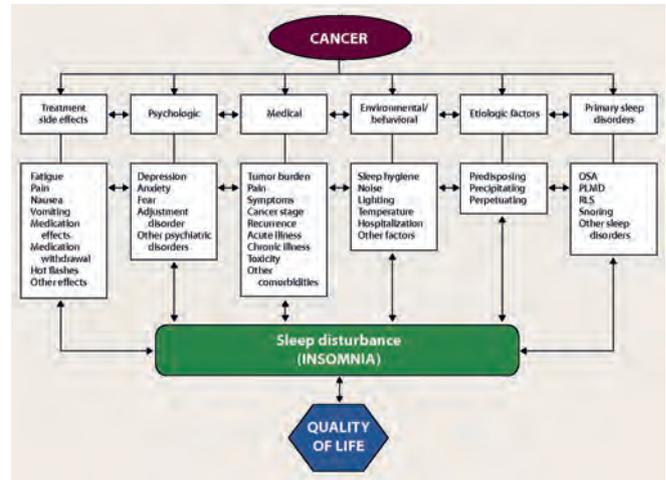


Fig. 1. Factors leading to sleep disorders in patients with malignant tumors [3]: OSA – obstructive sleep apnea syndrome, PLMD – periodic limb movement disease, RLS – restless legs syndrome

стадий NREM-сна, а также REM-сна (от англ. *rapid eye movement*, быстрое движение глаз) лежат основной ритм электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время конкретной стадии и тонус отдельных групп мышц на электроокулограмме и электромиограмме верхних и нижних конечностей.

Первая стадия NREM-сна (N1) – SREM (от англ. *slow rolling eye movements*, медленные качающиеся движения глаз), длительность 5–10 мин [9, 10].

Вторая стадия медленного сна (N2) – легкий сон, занимающий 45–55 % общего времени сна. В этой стадии на ЭЭГ фиксируются так называемые сонные веретена, в этот момент происходит отключение сознания. В паузы между веретенами, возникающими примерно 2–5 раз в минуту, человека легко разбудить [9, 10].

Далее следует медленноволновой сон (N3), или дельта-сон, который состоит из 3-й (сон умеренно глубокий) и 4-й (глубокий) стадии. При этом на ЭЭГ определяются так называемые дельта-волны [9, 10].

Быстрая фаза сна – REM-сон – характеризуется дисинхронной ЭЭГ, когда регистрируются разные типы волн, характерные как для сна, так и для пери-

ода бодрствования. Первый эпизод REM-сна наступает через 70–90 мин с момента засыпания и длится 5–10 мин. По ходу сна длительность последующих эпизодов REM нарастает, достигая нескольких десятков минут в утренние часы. У взрослого человека доля REM-фазы составляет 20–25 % общего времени сна. Для быстрого сна также характерна переоценка временных интервалов: человек может спать всего минуту, а по субъективным впечатлениям кажется, что прошел час [9, 10].

Недостаток сна (менее 5 ч в сутки, гипосомния, или изменение соотношений длительности NREM-REM-фаз сна) в течение нескольких недель считается фактором риска развития бессонницы [9].

Необходимость во сне меняется с возрастом человека. Так, новорожденным требуется 16 ч сна в день, в 3–5 лет – 10 ч. Детям дошкольного возраста необходим как дневной, так и ночной сон, тогда как взрослым достаточно ночного сна в 7,5–8 ч в день, но в старческом возрасте необходимость в дневном сне снова возвращается [9].

У новорожденных детей примерно 50 % всего времени составляет REM-сон, но к 6 годам это время снижается до 25 %, как у взрослых. Новорожденные дети сразу засыпают, и у них начинается REM-фаза или активный сон, который сопровождается беспокойными подергиваниями рук, ног и лицевой мускулатуры. NREM-REM-цикл устанавливается к 3-месячному возрасту, к 10 годам устанавливается типичный «взрослый» цикл сна [9].

Состояние бодрствования поддерживается активирующими кору больших полушарий мозга подкорковыми структурами. Мозг обеспечивает сознание, когда в нем в избытке выделяются нейромедиаторы бодрствования. Бодрствование контролируется восходящей системой ретикулярной формации. Центр бодрствования находится в латеральном гипоталамусе и представляет собой группу нейронов, выделяющих медиатор – гипокретин (орексин). Выделяют 2 типа орексина – А и В, которые опосредованно действуют через 2 рецептора, связанных с трансмембранным G-белком клеток. При этом рецептор 1-го типа связывается только с орексином А, а рецептор 2-го типа является неселективным [9–11].

Орексиновых нейронов немного, но их аксоны сильно ветвятся и иннервируют множество клеток в коре и активирующих системах головного мозга. Орексиновые нейроны выделяют все основные нейромедиаторы: ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), мозговые амины [11].

Орексиновые нейроны тесно взаимодействуют с нейронами, содержащими меланинконцентрирующий гормон. Эта система является тормозной по отношению к нейронам орексина. Клетки неактивны во время бодрствования и максимально активны во время быстрого сна [9–11].

Цикличность процесса сон–бодрствование происходит благодаря существованию циркадных ритмов.

Циркадные ритмы имеют эндогенное происхождение и называются внутренними часами. Центральный пейсмекер локализован в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса, получающего информацию через ретиногипоталамический тракт, который, в свою очередь, посылает информацию в другие части гипоталамуса, верхний шейный ганглий (ВШГ) и эпифиз, где синтезируется мелатонин. Через мультисинаптические связи и через норадренергические пути эпифиза СХЯ контролирует активность ВШГ. Этот механизм позволяет в светлое время суток подавлять продукцию мелатонина эпифизом, соответственно он синтезируется только в темное время суток. Мелатонин реципрокно активизирует ВШГ через мелатониновые рецепторы (MT1, MT2). Серотонинергические пути из ядра шва модулируют ВШГ через рецепторы 5-HT2c. Максимальная секреция мелатонина происходит в промежутке с 3 до 5 ч утра. Усиленная продукция мелатонина в течение ночи способствует восстановлению гомеостаза нейронов и периферических тканей [9, 10].

Молекулярные механизмы действия мелатонина в ЦНС плохо изучены. Известно, что мелатонин увеличивает концентрацию ГАМК в мозге и потенцирует ее ингибиторный эффект. Таким образом, активность ГАМК-А-рецепторов зависит от концентрации мелатонина, и она больше ночью. Также мелатонин уменьшает допаминергическую передачу в стриатуме, что ведет к уменьшению высвобождения нейронами глутамата [10].

В ночное время наблюдается высокий уровень мелатонина и низкий серотонина, что также влияет на циркадный ритм. Нарушение циркадного ритма более характерно для пациентов с опухолями ЦНС вследствие дисбаланса синтеза этих гормонов. Более того, онкологические заболевания в целом, и особенно новообразования ЦНС с локализацией в гипоталамусе, в частности в СХЯ, и эпифизе, возможно, влияют на нормальный циркадный ритм [6].

Циклическая активность нейронов СХЯ регулируется специальными генами, которые, изменяя свою активность в течение 24 ч, задают ритм экспрессии других генов, отвечающих за клеточные процессы, и таким образом модулируют циркадные ритмы. Описаны основные циркадные гены: *Period1-3 (Per)*, *cryptochrome (Cry1, Cry2)*, *Clock*, *brain and muscle ARNT-like 1 (Bmal 1)* [10]. Комбинированное действие положительной и отрицательной обратных связей создает молекулярные сигналы, которые надежно повторяются точно во времени, формируя 24-часовой цикл в СХЯ. Эти сигналы запускают каскады внутриклеточных событий, включая изменение мембранного потенциала, определяя возбудимость и пейсмекерную активность нейронов [10].

Центральные гены циркадного ритма поддерживают тканевую гомеостаз и участвуют в развитии опухоли. Нарушения центрального ритма коррелируют с различными формами рака у человека. Это доказательство

того, что дисфункции связей биологических часов патогенетичны для рака. Главный циркадный водитель ритма находится в СХЯ, он поддерживает эндогенные ритмы и контролирует множество периферических ритмов. Есть данные о том, что нарушения циркадного ритма ускоряют опухолевую прогрессию, поэтому, возможно, восстановление циркадного ритма позволит улучшить прогноз основного заболевания [12].

Другой механизм, предположительно участвующий при рак-опосредованном повреждении циркадного ритма, реализуется через гипоталамическое повреждение, которое приводит к дисфункции гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы и/или СХЯ. При этом количество кортизола в ночное время меньше нижней границы нормы, что само по себе плохо влияет на сон, а в дальнейшем может приводить к нарушениям циркадного ритма. Проведенные исследования позволяют предположить, что нарушение уровня кортизола опосредовано через снижение выработки кортикотропин-рилизинг гормона приводит к снижению секреции адренокортикотропного гормона и, в конечном итоге, к снижению продукции кортизола [6].

AASM определяет инсомнию как неспособность инициировать или поддерживать сон, включая неадекватную продолжительность сна, раннее пробуждение, или плохое качество сна, связанное с чувством неполного восстановления организма и чувством невысыпания утром, приводящее к общей неудовлетворенности сном и нарушению дневного функционирования [13].

В Руководстве по психиатрическим нарушениям DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 2013) [14] нет специальной классификации инсомнии для педиатрической практики. Нарушения сна определяются по общим критериям для детей и взрослых, хотя в некоторых случаях развитие нарушений сна у детей очень специфично.

Так, в DSM-5 инсомния классифицируется как транзиторная, острая и хроническая проблема [14].

Транзиторная инсомния длится не более недели и является следствием тех же факторов, которые вызывают острую инсомнию. Ее последствия – сонливость и нарушение психомоторного поведения – аналогичны последствиям лишения сна.

Острая инсомния – это неспособность к полноценному фазовому сну, продолжающаяся не более месяца. Инсомния выявляется при трудностях с засыпанием или поддержанием сна, или когда сон имеет неудовлетворительное качество. Эти проблемы возникают, несмотря на адекватные возможности и условия для сна, и именно они чаще приводят к проблемам с дневным функционированием. Острая бессонница также известна как краткосрочная инсомния или инсомния, связанная со стрессом.

Хроническая инсомния длится более месяца. Она развивается в результате разных причин или же может

быть первичным нарушением. Люди с высоким уровнем гормонов стресса или изменением уровня цитокинов чаще других имеют хроническую инсомнию, в результате чего развивается мышечная усталость и/или умственная усталость, галлюцинации, двоение в глазах.

Существует и другая классификация инсомнии – Международная классификация нарушений сна ICSD-III (International Classification of Sleep Disorders, 2013) [13], которую применяют в некоторых странах, в том числе и в России.

В соответствии с этой классификацией выделяют:

- кратковременные нарушения сна (до 3 мес);
- хроническое нарушение сна (более 3 мес);
- другие нарушения сна [13].

Инсомния – это клинический диагноз. Для его постановки необходимо наличие как минимум одного из 3 симптомов:

- затруднения с засыпанием (у детей к таковым относят также и невозможность самостоятельно заснуть без присутствия родителя/воспитателя);
- затруднения с поддержанием сна, в частности невозможность быстро вернуться ко сну после пробуждения ночью;
- пробуждение ранним утром с последующей неспособностью заснуть.

Существуют также добавочные критерии (необходим как минимум один):

- нарушения сна, приводящие к социальным, профессиональным, образовательным, поведенческим или иным жизненно важным проблемам;
- затруднения с засыпанием, возникающие как минимум 3 ночи в неделю;
- сложности со сном, длящиеся как минимум 3 мес;
- трудности с засыпанием, несмотря на наличие подходящих условий и обстоятельств для сна;
- нарушения сна, которые не спровоцированы лекарствами и прочими психоактивными веществами (алкоголь, никотин, наркотики);
- сопутствующая психиатрическая или неврологическая патология, не объясняющая наличие инсомнии [14].

Существует мнемоника, позволяющая быстро оценить наличие нарушений сна: BEARS (B – bedtime issues, проблемы со сном; E – excessive daytime sleepiness, чрезмерная дневная сонливость; A – night awakenings, ночные просыпания, R – regularity and duration of sleep, регулярность и продолжительность сна; S – snoring, храп) [9].

Выделяют следующие факторы риска для развития инсомнии, вызванной ЗНО:

- предрасполагающие (женский пол, старший возраст, гипертоническая болезнь, индивидуальный или семейный анамнез нарушений сна, индивидуальный или семейный анамнез нарушений в мотивационно-волевой и эмоциональных сферах сознания, наличие текущего диагноза нарушения настроения или желаний);
- способствующие (психофизиологический дистресс, иммунологические или терморегуляторные

изменения, трансплантация костного мозга, боль, гастроинтестинальный дистресс, респираторный дистресс, химиотерапия, радиотерапия, гормональная терапия, менопаузальный синдром, госпитализация, экзогенные факторы нарушения сна);

- закрепленные (избыточное проведение времени в постели, дневной сон, пониженная дневная активность, частая перемена времени сна и бодрствования, долговременное использование лекарств или ненадлежащее использование лекарств; недостаточные знания, включая нереалистичные ожидания, ложное восприятие времени сна и качества, ложное определение дневной усталости, трудности распознавания различных причин дневной усталости) [4].

Наличие этиологического фактора, вызвавшего инсомнию, не всегда очевидно. В случаях с опухолью мозга можно выделить 2 наиболее важные группы этиологических факторов, приводящие к нарушениям сна: непосредственные и косвенные. Непосредственным фактором выступает механическое давление самой опухоли, либо повреждение важных центров головного мозга вследствие хирургического лечения, в особенности в области расположения гипоталамуса и моста, где находятся основные центры сна и бодрствования. Косвенными факторами могут выступать осложнения химио- и радиотерапии. Боль, усталость, тошнота, синдром ночного апноэ, тревожность, нарушение функции органов и систем также могут быть отнесены к косвенным факторам, нарушающим сон [4].

Неотъемлемой частью протоколов терапии ЗНО является применение глюкокортикостероидов (ГКС), в частности дексаметазона, который вызывает нарушения сна во время приема препарата. В своем исследовании М.Е. Robertson et al. показали зависимость между приемом кортикостероидов и развитием инсомнии у пациентов с рецидивами глиальных опухолей мозга. Так, 52 % больных, принимавших стероиды, имели какие-либо проявления инсомнии. Но, у 47 % пациентов, не получавших стероиды, также наблюдались признаки инсомнии [15].

Стероид-ассоциированная инсомния объясняется эффектами действия препаратов. Прием дексаметазона повышает уровень кортизола в крови, как во время стресса, при этом истощаются надпочечники. Стероиды вызывают нарушения медленного сна, т. е. засыпания [9, 16]. Кроме того, при приеме стероидов наблюдаются и другие побочные эффекты, в частности повышенный аппетит, раздражительность и тошнота, что также может привести к трудностям с инициацией и поддержанием сна [16].

Терапия инсомнии

Существуют 2 подхода к терапии инсомнии: нефармакологический и фармакологический. Предпочтение в терапии первичной инсомнии отдается нефармакологическому методу, который основан на улучшении гигиены сна при помощи различных при-

емов. Данный метод является безопасным и нетоксичным для организма, но требует много времени и усилий для получения результата.

Гигиена сна предполагает соблюдение режима сна, исключение факторов, неблагоприятно влияющих на сон (шум, холод, свет и т. д.), оформление комфортного микроокружения для сна, исключение из рациона продуктов с кофеином. Не рекомендуется использовать электронные технологии в спальне, так как это связано со снижением количества и качества сна у детей.

Поведенческая терапия включает несколько методов, которые подбираются индивидуально для каждой семьи:

1) немодифицированное исчезновение (unmodified extinction) – игнорирование всех капризов ребенка перед и во время сна;

2) градуированное исчезновение (graduate extinction) – менее эффективный метод, но более лояльный. При этом родители на любые капризы ребенка отвечают через некоторое время, период которого постепенно увеличивается;

3) планирование сна/засыпание в постели (sleep scheduling/bedtime fading) – ребенка нужно укладывать в тот момент, когда он начинает засыпать. Таким образом у ребенка формируется связь процесса сна с нахождением в постели. Далее так можно контролировать время отхода ко сну;

4) когнитивные стратегии (cognitive strategies) более подходят для подростков и взрослых людей. Они основаны на обучении пациента правильно настраиваться на сон;

5) стратегия релаксации (coping strategies) основана на расслаблении диафрагмальных мышц и мышечной релаксации.

Детям, у которых поведенческая терапия оказалась неэффективной, рекомендуется фармакологическое лечение.

При инсомнии, вызванной опухолью заболеванием, этиологическое лечение, направленное на устранение основного заболевания, является основным, но не всегда быстрым процессом. Поэтому для лечения такого вида инсомнии следует применять патогенетическую терапию. Так, если имеется опухолевое образование, нарушающее синтез мелатонина (например, опухоль пинеальной области), патогенетически обоснованным будет применение агонистов мелатониновых рецепторов. При локализации опухоли в гипоталамусе с нарушением дисбаланса нейромедиаторов эффективной будет медикаментозная коррекция данного дисбаланса. Но не всегда удастся выделить патогенетические пути, приводящие к нарушению сна.

В целях наиболее правильного подбора лекарственных препаратов для коррекции сна О. Bruni et al. предложили разделить инсомнию на следующие клинические группы:

- инсомния с моторной гиперактивацией, которая может быть связана с допаминергической дисфункцией;

- инсомния с преобладанием ночных пробуждений, которая по характеристике похожа на инсомнию при депрессии. В таком случае использование антидепрессантов может улучшить состояние ребенка;

- инсомния с многочисленными ночными пробуждениями и трудностями засыпания, которая презентуется в младенчестве и связана с аллергией на молоко либо гастроэзофагальными проблемами. В таком случае наблюдаются гистаминергические нарушения, при которых эффективными могут быть антигистаминные препараты [6].

Часто в протоколы терапии входят ГКС, обладающие широким спектром эффектов и являющиеся одним из основных методов достижения результатов в терапии основного заболевания. Механизмы глюкокортикоидов, приводящие к нарушению сна, до сих пор полностью не изучены. Хотя и известно, что снижение дозы ГКС или их отмена приводят к нивелированию побочных эффектов, не всегда возможно отказаться от их применения. В таком случае контролировать побочные эффекты в виде нарушений сна можно фармакологически, учитывая взаимодействие препаратов [15].

К сожалению, на данный момент четких рекомендаций для терапии инсомнии у детей нет. Лечение проводится на основе рекомендаций, разработанных для взрослых пациентов.

Американские рекомендации для терапии инсомнии у взрослых больных считают эффективными следующие лекарственные препараты: эзопиклон, рамелтеон, темазепам, триазолам, залеплон, золпидем, доксепин, суворексант. Дифенгидрамин, мелатонин, тиагабин, тразодон, L-триптофан, валериана не показали значительного эффекта по сравнению с плацебо [17].

Проведя ретроспективный анализ данных, E. Vadin et al. для лечения инсомнии у детей предложили следующие рекомендации:

1. Учитывая высокую частоту и серьезные последствия расстройств сна у детей, необходимо проводить оценку сна во время общих медицинских посещений с использованием таких инструментов, как дневники сна и составляющих BEARS (описание см. выше). Кроме того, необходимо провести оценку всех медицинских, психиатрических и неврологических расстройств.

2. Поведенческая терапия должна быть 1-й линией лечения бессонницы у детей.

3. Лекарственные средства следует рассматривать как метод 2-й линии. Большинство авторов предлагают использовать препараты мелатонина, однако отмечено, что эффективность лечения может оказаться недостаточной. Клонидин также имеет некоторые показания, при которых он может быть использован, но уточнить их невозможно, так как все исследования представляют собой ретроспективные обзоры единичных случаев. Рецептурные препараты, используемые у взрослых для лечения бессонницы, не рекомендуются для лечения бессонницы у детей и подростков, учитывая их недоказанную эффектив-

ность у данной категории пациентов. Если у ребенка диагностируется сопутствующее психиатрическое состояние, то к применению рекомендуются соответствующие лекарственные препараты. Например, если есть сопутствующая депрессия или тревога, в качестве терапии можно рекомендовать тразодон (ингибитор обратного захвата серотонина) или миртазапин (тетрациклический антидепрессант).

4. Если вышеупомянутые усилия недостаточны, клиницисту рекомендуется направить ребенка к специалисту по сну [1].

O. Bruni et al. также оценили эффективность некоторых препаратов в педиатрической практике. Антигистаминные препараты ввиду их седативного и гипнотического действия часто назначаются при проблемах со сном, однако их назначение сопряжено с укорочением REM-сна и возможным синдромом обструктивного ночного апноэ. Антигистаминные препараты 1-го поколения менее выражено изменяют архитектуру сна. Однако на сегодняшний момент нет однозначных исследований по эффективности применения данных препаратов при инсомнии [6].

Железо является кофактором для тирозингидроксилазы – фермента, ответственного за каталитическое превращение L-тирозина в допамин. Связь железа и нарушений сна до конца не изучена, но показано, что при повышении железа в крови продолжительность сна у детей с железодефицитной анемией удлиняется [6]. Лечение железом может быть начато при уровне ферритина в крови меньше 30 мкг/л и должно постоянно контролироваться [18].

L-5-гидрокситриптофан является предшественником серотонина и мелатонина. Он не ограничивает когнитивную функцию и не влияет на пробуждение. Эффективная доза для детей – 2 мг/кг [6].

Мелатонин синтезируется из L-5-гидрокситриптофана. Мелатонин не влияет на архитектуру сна. Его эффективная доза при лечении инсомнии составляет 0,05 мг/кг за 1–2 ч до сна [6].

Клоназепам ингибирует ГАМК-рецепторы. Доступно мало данных, позволяющих судить об эффективности и безопасности данного препарата у детей. У взрослых клоназепам входит в 1-ю линию терапии, но остается настороженность относительно его влияния на память. Также он вызывает отсроченную инсомнию и лекарственную зависимость [6, 19].

Клонидин – антигипертензивный препарат с седативными свойствами. Это центральный альфа-2-агонист, который уменьшает адренергическое влияние, но механизм седации остается неясным. Рандомизированных исследований по применению клонидина в педиатрии при инсомнии нет [6].

Применение витамина D связано с метаболизмом допамина. В некоторых исследованиях было показано влияние этого витамина на сон [6].

Золпидем используется у детей не так широко как у взрослых, поскольку в группах детей в возрасте 6–11 и 12–17 лет он оказался не более эффективным, чем плацебо [6].

Для детей практически не существует препаратов, одобренных FDA (Food and Drug Administration, США) для терапии инсомнии, в то время как список терапевтических опций для взрослых все время пополняется (таблица).

Препараты, одобренные FDA для лечения инсомнии (данные на 2016 г.)
FDA approved drugs for treating insomnia (data for 2016)

Препарат Drug	Возраст старше 18 лет Age over 18 years	Возраст младше 18 лет Age under 18 years
Темазепам Temazepam	+	Нет исследований No research
Флуразепам Flurazepam	+	Нет исследований No research
Этазолам Estazolam	+	Нет исследований No research
Триазолам Triazolam	+	Нет исследований No research
Золпидем Zolpidem	+	Нет исследований No research
Залеплон Zaleplone	+	Нет исследований No research
Эзопиклон Eszopiclone	+	Нет эффекта No effect
Доксепин Doxepin	+	Нет исследований No research
Дифенгидрамин Diphenhydramine	+	Минимальный эффект Minimal effect
Доксиламин Doxylamine	+	Нет исследований No research
Рамелтеон Ramelteon	+	Нет исследований No research
Суворексант Suvorexant	+	Нет исследований No research

Белсомра (суворексант) – препарат, одобренный FDA в августе 2016 г. для применения у лиц старше 18 лет. Суворексант – мощный селективный антагонист рецепторов орексина – разрешен к применению в США как эффективное, безопасное и хорошо переносимое снотворное. В отличие от большинства традиционных снотворных, действие которых основано на активации ГАМКергической системы, во сне, возникающем под действием суворексанта, значительную долю занимает быстрая фаза. В настоящее время идут исследования с селективными антагонистами рецептора орексина 2. Предполагается, что такие вещества продемонстрируют не меньшую эффективность при инсомнии, чем антагонисты обоих рецепторов, при этом они будут вызывать структурно более «естественный» сон и таким образом окажутся предпочтительными в лечении первичной инсомнии и коморбидных расстройств [20].

Клинические наблюдения

Мы приводим 2 клинических наблюдения за пациентами с опухолями ЦНС, которые имели нарушения сна и получали комплексное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Случай № 1. Мальчик, 11 лет, госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с жалобами на шаткость походки, слабость, невнятность речи,

редкие поперхивания и клиникой ухудшения неврологической симптоматики (правосторонний гемипарез, атаксический синдром, бульбарный синдром). По месту жительства выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, на которой выявлена опухоль, субтотально поражающая мост с частичной компрессией 4-го желудочка (рис. 2). По данным визуализации и клиники установлен диагноз – диффузная глиома ствола головного мозга. Начата терапия дексаметазоном 8 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 16 мг/сут, которую он получал в течение 2 нед. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева начата стандартная общепринятая терапия – локальная лучевая терапия (ЛТ) на область ствола головного мозга с разовой дозой облучения 1,8 Гр до суммарной дозы 54,0 Гр в сочетании с монокимиотерапией темозоломидом из расчета 75 мг/м²/сут ежедневно на фоне ЛТ (в связи с признаками злокачественной глиомы по данным МРТ). Через 2 нед от начала ЛТ у пациента появились жалобы на нарушения сна, в частности на частые просыпания ночью. На этом этапе он продолжал получать кортикостероиды в дозе 16 мг в связи с тяжелой общемозговой симптоматикой (вялость) и бульбарными нарушениями. На ЭЭГ, выполненной в целях поиска причины нарушения сна, патологии не выявлено. Учитывая четкую связь появления жалоб с увеличением дозы ГКС, ситуация расценена как стероид-ассоциированная инсомния, в связи с чем доза дексаметазона уменьшена. С началом снижения дозы кортикостероидов отмечена положительная динамика со стороны состояния ребенка уже через неделю, с полным исчезновением симптомов инсомнии на 2-кратно сниженной дозе ГКС. В настоящее время основное лечение завершено, проводится динамическое наблюдение.

Случай № 2. Мальчик, 10 лет с диагнозом пинеобластома с поражением пинеальной области и метастазами в спинной мозг получил комплексное лечение (частичное удаление опухоли пинеальной области и химиолучевая терапия по протоколу HIT-MED 2014) с полным ответом на терапию (рис. 3, 4). Через 5 мес после окончания специфической терапии по результатам МРТ ЦНС выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического рецидива с локализацией метастазов по оболочкам шейного и грудного отделов спинного мозга, в правой гемисфере мозжечка без четких признаков поражения пинеальной области (рис. 5). В то же время появились жалобы на нарушение засыпания (нарушения сна отмечались и ранее, но на фоне специфической терапии были нивелированы). По данным ЭЭГ патологических изменений не зарегистрировано. Начата противорецидивная иммунохимиотерапия по европейскому протоколу RIST-rPB-2015-P. В связи с нарушениями сна ребенок консультирован неврологом, психиатром, подтвержден диагноз инсомнии. Не исключалась связь с рецидивом заболевания и локализацией опухоли. Была подключена терапия антидепрессантом из группы селективных ингибиторов захвата серотонина (флувоксамин по 25 мг 5 дней, далее по 50 мг) с положительным эффектом в виде нормализации сна через

неделю от начала приема препарата. В настоящее время продолжается противорецидивная терапия, ребенок находится в ремиссии с полным ответом на проводимую терапию как заболевания, так и инсомнии.

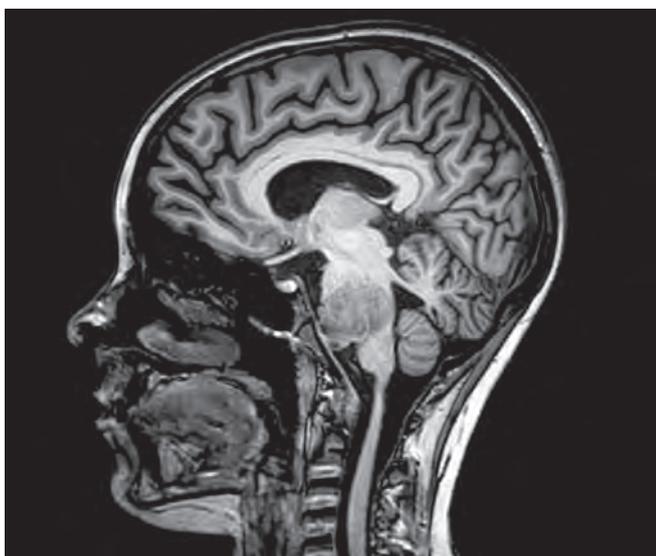


Рис. 2. Случай № 1. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. МР-картина диффузного опухолевого образования ствола (моста, верхней трети продолговатого мозга) с распространением в предмостовую цистерну и полуциркулярным охватом основной артерии; с наличием полости (распад?, некроз?) в передней части

Fig. 2. Case number 1. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. Magnetic resonance picture of diffuse tumor formation of the trunk (the bridge, the upper third of the medulla oblongata), with the spread in the bridge cistern and semicircular coverage of the main artery; with the presence of a cavity (decay? necrosis?) in the front

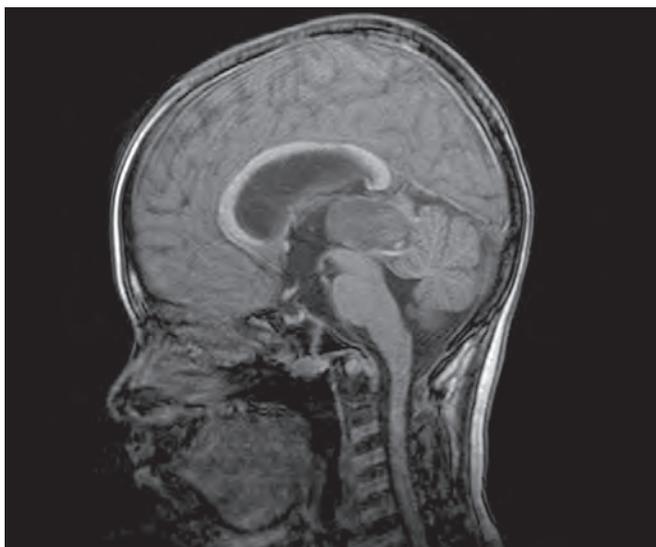


Рис. 3. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. На представленных томограммах (без контрастного усиления) в пинеальной области с распространением на заднюю половину III желудочка, определяется солидная опухоль овоидной формы с четкими контурами размерами $3,3 \times 2 \times 2$ см (объем – $6,6 \text{ см}^3$)

Fig. 3. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. On the presented tomograms (without contrast enhancement) in the pineal region, with spreading to the posterior half of the third ventricle, a solid ovoid-shaped tumor with clear contours of $3.3 \times 2 \times 2$ cm (volume – 6.6 cm^3) is determined

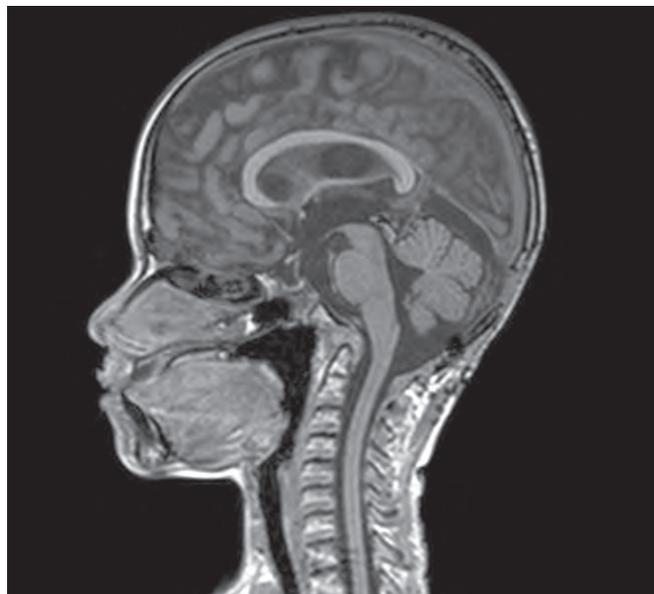


Рис. 4. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. На серии томограмм головного мозга сохраняются послеоперационные изменения с геморрагическим компонентом хронического характера в пинеальной области с наличием образования неоднородной структуры со слабовыраженным накоплением парамагнетика, без четких контуров, примерными размерами до $13 \times 10 \times 11$ мм

Fig. 4. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. On the tomogram series of the brain, postoperative changes with a hemorrhagic component of a chronic nature in the pineal region with the formation of a heterogeneous structure with a weakly expressed accumulation of a paramagnetic, without clear contours, approximate sizes up to $13 \times 10 \times 11$ mm are save



Рис. 5. Случай № 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением, T1W-взвешенное изображение. В каудальных отделах червя мозжечка с распространением на левую миндалина мозжечка определяется участок с признаками ограничения диффузии, патологическим накоплением парамагнетика, размерами до $1,5 \times 1,4 \times 1,8$ см (объем – около 2 см^3)

Fig. 5. Case number 2. MRI of the brain with contrast enhancement, T1W-weighted image. In the caudal portions of the worm cerebellum with a spread to the left amygdala of the cerebellum, a site with signs of diffusion restriction, pathological accumulation of a paramagnet, with dimensions up to $1.5 \times 1.4 \times 1.8$ cm (volume – about 2 cm^3)

Обсуждение и выводы

Инсомния как симптом или осложнение основного заболевания или его терапии неблагоприятно влияет на лечение основного заболевания, а также ухудшает качество жизни пациента и его ближайшего окружения. Инсомния в популяции детей с опухолями ЦНС встречается чаще, чем при других онкологических заболеваниях, что может быть связано с особенностями локализации опухоли и используемой терапией. Инсомния может появиться до диагностики новообразования ЦНС как один из симптомов заболевания, а также во время проводимой терапии и через много лет после излечения от опухоли ЦНС.

Развитие инсомнии во время специфической терапии наблюдалось в нашем первом клиническом случае, где зарегистрирована лекарственная стероид-ассоциированная инсомния. Это наиболее частый вид инсомнии у больных с опухолями ЦНС, так как дексаметазон часто используется в комплексном лечении в качестве адьюванта для снижения симптомов внутричерепной гипертензии. Основным методом лечения данной формы нарушения сна является снижение дозы ГКС либо их полная отмена. При невозможности отказа от ГКС рассматриваются варианты применения снотворных препаратов.

Второй клинический случай описывает инсомнию, связанную с механическим воздействием опухоли на центры сна, в частности на эпифиз. Пинеальная область является неотъемлемой частью в регулировании циркадного ритма сна и бодрствования. Появление

у мальчика симптомов нарушения сна только в рецидиве заболевания возможно связано с объемом поражения железы. Учитывая участие в регуляции циркадного ритма многих биологически активных веществ, этот вид инсомнии поддается терапии широким рядом снотворных препаратов, выбор которых зависит от сопутствующих психосоматических состояний.

Блокада орексиновой системы с помощью антагонистов орексиновых рецепторов, каким является суворексант, считается перспективным направлением в лечении инсомнии и может привести к улучшению сна. Однако его использование в настоящее время ограничено возрастом 18 лет. Применение у детей изучается. Уже опубликованы успешные результаты использования данного препарата у подростков [4]. Учитывая физиологические особенности сна у детей, можно предварительно предположить эффективность данного препарата и в педиатрии.

Таким образом, терапия инсомнии многообразна, и тактика лечения зависит от фактора, вызвавшего ее. Существует множество рекомендаций по лечению инсомнии у взрослых пациентов, однако в педиатрической практике четких рекомендаций пока не разработано. Ведутся исследования, направленные на поиск эффективных препаратов у детей. К сожалению, не все лекарственные препараты, применяемые во взрослой практике, разрешены к использованию в педиатрии. Также ввиду анатомо-физиологических особенностей детей не все разрешенные лекарственные препараты бывают эффективными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Badin E., Haddad C., Shatkin J.P. Insomnia: the sleeping giant of pediatric public health. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18(5):47. doi: 10.1007/s11920-016-0687-0.
- Mai E., Buysse D.J. Insomnia: prevalence, impact, pathogenesis, differential diagnosis, and evaluation. *Sleep Med Clin* 2008;3(2):167–74. doi: 10.1016/j.jsmc.2008.02.001.
- Zhou E.S., Manley P.E., Marcus K.J., Recklitis C.J. Medical and Psychosocial Correlates of Insomnia Symptoms in Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Pediatr Psychol* 2016;41(6):623–30. doi: 10.1093/jpepsy/jsv071.
- Graci G. Pathogenesis and management of cancer-related insomnia. *J Support Oncol* 2005;3(5):349–59. PMID: 16218258.
- Walter L.M., Nixon G.M., Davey M.J., Downie P.A., Horne R.S. Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep Med Rev* 2015;24:71–82. doi: 10.1016/j.smrv.2015.01.001.
- Bruni O., Angriman M. Pediatric insomnia: new insights in clinical assessment and treatment options. *Arch Ital Biol* 2015;153(2–3):144–56. doi: 10.12871/000398292015239.
- Kales A., Rechtschaffen A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. NIH Publication 204. US Government Printing Office, Washington, DC, 1968.
- Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C., Harding S.M., Lloyd R.M., Quan S.F., Troester M.T., Vaughn B.V. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017;13(5):665–6. doi: 10.5664/jcsm.6576.
- Bradley's Neurology in Clinical Practice, 7th edition: Daroff R.B., Jankovic J., Mazziotta J.C., Pomeroy S.L., 2016.
- Нейробиология сна: современный взгляд. Учебное пособие под ред. Петрова А.М., Гиниатуллиной А.Р. Казань: КГМУ, 2012. [Neurobiology of sleep: a modern look. Textbook, ed. Petrov A.M., Giniyatullin A.R. Kazan: KGMU, 2012. (In Russ.)].
- Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. *Эффективная фармакотерапия* 2016;19:6–14. [Kovalzon V.M. The role of the orexinergic system of the brain in the regulation of wakefulness and sleep. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2016;19:6–14. (In Russ.)].
- Savvidis C., Koutsilieris M. Circadian Rhythm Disruption in Cancer Biology. *Mol Med* 2012;18(1):1249–60. doi: 10.2119/molmed.2012.00077.
- International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- American Psychiatric Association. The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, 2013. 992 p.
- Robertson M.E., McSherry F., Herndon J.E., Peters K.B. Insomnia and its associations in patients with recurrent glial neoplasms. *Springerplus* 2016;5(1):823. doi: 10.1186/s40064-016-2578-6.
- Ciriaco M., Ventrice P., Russo G., Scicchitano M., Mazzitello G., Scicchitano F., Russo E. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(5):94–8. doi: 10.4103/0976-500X.120975.
- Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13(2):307–49. doi: 10.5664/jcsm.6470.
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. и др. Детская гематология. Сборник клинических рекомендаций. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.V. et al. Pediatric Hematology. Collection of clinical guidelines. М.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. (In Russ.)].
- Формуляр лекарственных средств в паллиативной педиатрии. Под ред. С. Джессел и др. Пер. с англ. и редакция русской версии – Э.В. Кумирова. М.: Издательство «Проспект», 2013. 112 с. [Formulary of medicines in palliative pediatrics. Ed. S. Jessel et al. from english and editors of the russian version – E.V. Kumirova. М.: Prospect Publishing House, 2013. 112 p. (In Russ.)].
- Kawabe K., Horiuchi F., Ochi M., Nishimoto K., Ueno S., Oka Y. Suvorexant for the Treatment of Insomnia in Adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017;27(9):792–5. doi: 10.1089/cap.2016.0206.