

Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницына Н.В.

## Фармакотерапия инсомнии у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией

ФГБУН «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,  
665827, Ангарск

**Введение.** Среди профессиональных отравлений хроническая ртутная интоксикация (ХРИ) в Иркутской области занимает лидирующую позицию.

**Цель исследования** – выбор оптимального способа фармакотерапии нарушений сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ.

**Материал и методы.** В исследование вошли 60 пациентов в отдалённом периоде ХРИ, разделённые на две равные группы по 30 человек: в первой средний возраст –  $56 \pm 0,7$ , во второй средний возраст –  $57,1 \pm 3$  года. Проводили анкетирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии, электроэнцефалографическое, полисомнографическое исследование до и после лечения. В ходе исследования реализованы две схемы терапии нарушений сна: первая схема включала приём антидепрессанта (тразодона) и химического аналога мелатонина (мелаксена), вторая схема – золпидема. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

**Результаты.** После применения лечения в первой группе отмечалось увеличение продолжительности общего времени сна ( $p = 0,0008$ ), уменьшение времени засыпания ( $p = 0,004$ ), снижение общего количества активаций ( $p = 0,00005$ ) и времени бодрствования в постели ( $p = 0,0018$ ), увеличение представленности дельта-сна ( $p = 0,03$ ) и REM-сна ( $p = 0,004$ ), возрастание индекса эффективности сна ( $p = 0,0008$ ) и снижение интегративного индекса качества сна ( $p = 0,001$ ). Во второй группе установлено только уменьшение латентного периода 1-й стадии (времени засыпания) ( $p = 0,05$ ).

**Заключение.** Применение тразодона в сочетании с мелаксеном доказывает улучшение качественных и количественных показателей структуры ночного сна у пациентов в отдалённом постконтактном периоде ХРИ.

**К л ю ч е в ы е с л о в а :** хроническая ртутная интоксикация; инсомнические нарушения; оценка эффективности фармакотерапии

**Для цитирования:** Корчуганова Е.Н., Катаманова Е.В., Сливницына Н.В. Фармакотерапия инсомнии у пациентов с профессиональной хронической ртутной интоксикацией. Гигиена и санитария. 2020; 99 (10): 1132-1138. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1132-1138>

**Для корреспонденции:** Катаманова Елена Владимировна, доктор мед. наук, доцент, гл. врач, невролог ФГБНУ ВСИМЭИ. E-mail: [katamanova\\_e\\_v@mail.ru](mailto:katamanova_e_v@mail.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках средств, выделенных для осуществления государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

**Участие авторов:** концепция и дизайн, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Корчуганова Е.Н.; концепция и дизайн, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта – Катаманова Е.В.; концепция и дизайн, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта – Сливницына Н.В.

Поступила 10.07.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 30.11.2020

Elena N. Korchuganova, Elena V. Katamanova, Natalya V. Slivnitsyna

## Pharmacotherapy of insomnia in patients with occupational chronic mercury intoxication

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

**Introduction.** Among occupational poisoning, chronic mercury intoxication (CMI) in the Irkutsk region occupies a leading position.

**Objective.** To give a comparative analysis of the methods of pharmacotherapy of sleep disorders in patients in the long-term CRI.

**Material and methods.** The study included 60 patients with long-term CRI, divided into two equal groups of 30 cases: in the first, the average age was  $56.0 \pm 0.7$ , in the second, the average age was  $57.1 \pm 3.0$ . Questionnaires were conducted using the hospital scale of anxiety and depression, electroencephalographic, polysomnographic studies before and after treatment. During the study, two treatment regimens for sleep disorders were implemented: the first regimen included the administration of an antidepressant (trazodone) and the chemical analog of melatonin (melaxen), and the second regimen was zolpidem. Statistical processing of the research results was carried out using the software package “Statistica 6.0”.

**Results.** After treatment, in the first group there was an increase in the duration of the total sleep time ( $p = 0.0008$ ), a decrease in the time of falling asleep ( $p = 0.004$ ), a decrease in the total number of activations ( $p = 0.00005$ ), and the time of wakefulness in bed ( $p = 0.0018$ ), an increase in the representation of delta sleep ( $p = 0.03$ ), and REM sleep ( $p = 0.004$ ), an increase in the sleep efficiency index ( $p = 0.0008$ ), and a decrease in the integrative sleep quality index ( $p = 0.001$ ). In the second group, only a decrease in the latent period of stage 1 (time of falling asleep) was established ( $p = 0.05$ ).

**Discussion.** After treatment with trazodone in combination with melaxen, a decrease in the severity of presomnic and intrasomnic disorders was found, and in patients taking zolpidem, only the severity of presomnic disorders was reduced. The results confirm the hypothesized cause of dissominal disorders in CRI (changes in the activity of the limbic-reticular complex).

**Conclusion.** The use of trazodone in combination with melaxen proves the improvement of the qualitative and quantitative indices of the structure of night sleep in patients in the long-term postexposure period of CRI.

**К е y w o r d s :** chronic mercury intoxication; insomniac disorders; evaluation of the effectiveness of pharmacotherapy

**For citation:** Korchuganova E.H., 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): 1132-1138. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-10-1132-1138> (In Russ.)

**For correspondence:** Elena V. Katamanova, MD, Ph.D., DSci., chief physician, neurologist, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, Angarsk, 665827, Russian Federation. E-mail: [katamanova\\_e\\_v@mail.ru](mailto:katamanova_e_v@mail.ru)

**Information about the authors:**

Korchuganova E.H., <https://orcid.org/0000-0002-9247-4072>; Katamanova E.V., <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>; Slivnitsyna N.V., <https://orcid.org/0000-0002-8984-2452>

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

**Acknowledgment.** The work was performed within the funds allocated for the implementation of the state task East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research.

**Contribution:** Korchuganova E.N. – concept and design, collection and processing, statistical analysis, writing of the text. Katamanova E.V. – conception and design, collection and processing of the material, writing, editing, approval final version. Slivnitsa N.In. – concept and design, collection and processing of the material, writing text, editing. All coauthors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: July 10, 2020

Accepted: September 18, 2020

Published: November 30, 2020

## Введение

На сегодняшний день достаточно хорошо изучены основные токсические эффекты воздействия ртути на организм человека [1–3]. Наряду с этим проблема не утратила свою медико-социальную значимость, так как контакт с ртутью сохраняется как у работников химической промышленности, так и в бытовой сфере [4–8]. Ведущим в клинике отдалённых последствий хронической интоксикации ртутью является нейротоксический эффект [9].

Ртуть, исходя из технологических характеристик, согласно ГН 2.2.5.1313–03, относится к 1-му классу [10]. Наиболее значительные концентрации ртути в цехе ртутного электролиза на предприятии ООО «Усольехимпром» зарегистрированы с 1987 по 1992 г., в то время отмечено превышение ПДК в 8–20 раз. Затем ртуть убрали из новой технологии, концентрация снизилась до 0,015–0,03 мг/м<sup>3</sup>. Исключение составил цех очистки сточных вод и регенерации шлама. Здесь сохранилось превышение ПДК ртути в 2–7 раз (0,075–0,02 мг/м<sup>3</sup>) до закрытия предприятия [11].

На сегодняшний день из-за низких концентраций токсических веществ на производстве у работников отмечаются лишь хронические отравления и, при длительном воздействии промышленных ядов в малых дозах, встречаются стёртые формы отравлений, которые характеризуются развитием неспецифической патологии [12].

Известно, что у пациентов с хронической ртутной интоксикацией (ХРИ) даже после прекращения контакта с ртутью сохраняется нарастание церебрально-органической симптоматики с формированием синдрома энцефалопатии. В результате ранее проведённых исследований установлено, что в основе патогенеза неврологических и психоэмоциональных нарушений при ХРИ лежит развитие дегенеративно-дистрофических изменений в лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических, экстрапирамидных структурах. Данные отделы ЦНС, в том числе посредством изменения функционального состояния вегетативной нервной системы, являются ответственными за терморегуляцию, нормализацию обменных процессов и цикла «бодрствование – сон» [13–15].

У пациентов со II и III стадией профессиональной ХРИ в рамках установленного диагноза органического расстройства личности наиболее частым клиническим проявлением нарушений со стороны эмоционально-волевой сферы является тревожно-депрессивный синдром [16–18]. Кроме того, уже на ранних стадиях поражения центральной нервной системы (ЦНС) возникают нарушения сна, которые прогрессируют на фоне хронически прогрессирующего течения

основного заболевания. Проведённые ранее исследования позволили установить, что при ХРИ изменения структуры ночного сна носят смешанный характер, то есть сочетают пресомнические, интрасомнические и постсомнические нарушения [19].

Таким образом, указанные особенности психопатологических расстройств и нарушений сна у пациентов с ХРИ могут снижать качество жизни и ухудшать общее состояние здоровья [20–24].

Целью исследования явилось сравнение способов фармакотерапии нарушений сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ.

## Материал и методы

В исследование были включены в отдалённом периоде ХРИ: 1-я группа (30 человек) – средний возраст – 56 ± 0,7 года, получавших первую схему терапии, и 2-я группа (30 человек) – средний возраст – 57,1 ± 3 года, получавших второй вариант лечения.

Обе схемы лечения включали в себя 10-дневный курс, состоящий из лекарственного средства, улучшающего церебральную гемодинамику (винпоцетин 4 мл, который вводили внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора) и ноотропного препарата (пирацетам 20% по 10 мл внутривенно). Кроме того, к первой схеме были добавлены химический аналог биогенного амина мелатонина (мелаксен) и антидепрессант с седативными свойствами (тразодон). Выбор данных препаратов обусловлен наличием смешанного типа диссомнии при ХРИ (мелаксен нормализует циркадные ритмы сна), а также имеющимися изменениями со стороны психоэмоциональной сферы в виде тревожно-депрессивного синдрома у пациентов с ХРИ. Тразодон назначали в дозировке 100 мг однократно на ночь в течение 14 дней, приём мелаксена в дозировке 3 мг однократно на ночь в течение 14 дней. При реализации данной схемы учитывали два основных подхода к лечению инсомнических расстройств: устранение факторов, вызывающих инсомнию, и нормализация собственного сна [29].

Вторая схема лекарственной терапии помимо вазоактивного препарата (винпоцетина) и ноотропа (пирацетама) включала приём снотворного лекарственного препарата группы производных имидазопиридина (золпидема). Пациенты принимали золпидем в дозировке 10 мг перед сном в течение 14 дней. Выбор золпидема был основан на особенностях нарушений в первом цикле сна (увеличении времени засыпания) у пациентов с ХРИ и учитывал существующую гипотезу о голографической модели строения сна [30].

Согласно данным литературы, для успешной реализации схем терапии пациенты обеих групп должны были соблюдать общие рекомендации по гигиене сна. Рекомендации включали: соблюдение режима сна, сокращение времени пребывания в постели, ограничение употребления стимуляторов (кофе, чай, тонизирующих напитков, шоколада), соблюдение режима питания перед сном, соблюдение ритуала отхода ко сну [27, 28].

Для установления наличия и вида диссомнических нарушений проводили обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза, а также тестовую оценку характера инсомнии, то есть пациенты заполняли анкету субъективных характеристик сна, которая включала оценку (в баллах): времени засыпания, продолжительности сна, частоты ночных пробуждений, количества сновидений, качества сна и утреннего пробуждения [25].

С целью объективного исследования качественных и количественных характеристик ночного сна осуществляли проведение полисомнографического исследования с регистрацией 6 каналов электроэнцефалографии (ЭЭГ). Выявление особенностей нарушений ночного сна проводили с помощью электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-4» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново) [26].

Описанное клиническое обследование выполнялось пациентам обеих групп до и после лечения. Для оценки психоэмоционального статуса на момент обследования пациента (до лечения) использовали госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P., 2017) [25].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 в среде Windows (лицензия № АХХR004Е642326FA, правообладатель лицензии – ФГБНУ ВСИМЭИ). Для показателей рассчитывали медиану (*Me*) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Статистическую значимость межгрупповых различий оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. За уровень статистической значимости различий принят  $p < 0,05$ .

Обследование пациентов проходило в соответствии с этическим стандартом Хельсинкской декларации всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Среди всех обследованных пациентов с профессиональной ХРИ частота встречаемости токсической энцефалопатии составила 92%, органического расстройства личности – 83%, астенического расстройства – 27% и вегетативной дисфункции – 56%.

Пациенты 1-й группы предъявляли жалобы на: нарушения засыпания в 90% случаев, трудности поддержания сна (частые ночные пробуждения и трудности засыпания после пробуждения) в 93%, раннее окончательное пробуждение – в 53%, утренние головные боли и тяжесть в голове – в 60%, снижение работоспособности – в 27% случаев.

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, у обследованных 1-й группы субклинически выраженные тревога и депрессия отмечались в 11 и 24% случаев соответственно, а клинически выраженная тревога и депрессия – в 77 и 68% случаев.

Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, снижение суммарной оценки наблюдалось в 100% случаев.

До лечения результаты полисомнографического обследования пациентов 1-й группы выявили изменения как ка-

чественных, так и количественных показателей структуры ночного сна: уменьшение продолжительности сна (общее время сна, 339,5 (305–374) мин при норме 360–540 мин); увеличение времени засыпания (35 (30,5–47) мин при норме менее 30 мин); увеличение количества активаций (микроробуждений) (2,9 (1,9–3,6)% от общего времени сна (ОВС) при норме менее 2%) и общего времени бодрствования внутри сна (18,7 (11,3–23,5)% от времени периода сна (ВПС) при норме 5–10%); 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), уменьшение количества циклов сна (3 (2–4), при норме 4–6).

Пациенты 2-й группы предъявляли жалобы на: нарушения засыпания в 95% случаев, трудности поддержания сна (частые ночные пробуждения и трудности засыпания после пробуждения) – в 86%, раннее окончательное пробуждение – в 45%, утренние головные боли и тяжесть в голове – в 77%, снижение работоспособности – в 18% случаев.

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, во 2-й группе субклинически выраженные тревога и депрессия выявлены у 14 и 27% пациентов, а клинически выраженная тревога и депрессия – у 73 и 64% обследованных соответственно.

Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, снижение суммарной оценки наблюдалось у 86% пациентов.

Результаты полисомнографического исследования пациентов 2-й группы до лечения выявили следующие изменения показателей структуры ночного сна: уменьшение общего времени сна (343 (292 ± 396) мин при норме 360–540 мин); увеличение времени засыпания (38,7 (25 ± 65) мин при норме менее 30 мин); увеличение общего времени бодрствования внутри сна (20,6 (8 ± 30,5)% от ВПС при норме 5–10%) и количества активаций (3,8 (2,9 ± 4,8)% от ОВС при норме менее 2%); увеличение латентного периода REM-стадии (124,5 (92 ± 185) мин при норме 60–90 мин); снижение индекса эффективности сна (70,5 (58,6 ± 83,4)% при норме 85–100%) и увеличение интегративного индекса качества сна – ИКС (21,1 (10,7 ± 31,8) при норме 1–9), уменьшение количества циклов сна (3 (2 ± 3) при норме 4–6).

До лечения показатели общего времени сна, времени засыпания, количества пробуждений и общего времени бодрствования в период сна, количества циклов сна в 1-й и 2-й группах значительно не отличались и имели сопоставимые значения.

При сравнении средних показателей полисомнографического исследования до лечения статистически значимых различий между группами не выявлено.

После применения схемы терапии, включающей приём тритико и мелаксена, в 1-й группе обследованных лиц качественный анализ показателей полисомнографического исследования (в сравнении с данными до лечения) выявил: увеличение продолжительности общего времени сна, уменьшение латентного периода 1-й стадии (времени засыпания); снижение общего количества активаций и времени бодрствования в постели; увеличение представленности дельта-сна и REM-сна; возрастание индекса эффективности сна и снижение интегративного индекса качества сна.

При сравнении средних показателей полисомнографического исследования пациентов до и после применения первой схемы терапии установлены статистически значимые различия следующих значений: уменьшение латентного периода 1-й стадии с 35 до 26 мин; уменьшение времени бодрствования в постели с 18 до 9% (от ОВС); снижение общего количества активационных сдвигов во время сна с 3 до 2% (от ОВС); увеличение индекса дельта-сна с 18 до 21% (от ОВС); увеличение представленности REM-сна с 18 до 22% (от ОВС); увеличение продолжительности общего времени сна с 339 до 395 мин; возрастание индекса эффективности сна

Таблица 1

Средние показатели полисомнографического исследования в 1-й группе пациентов до и после лечения, *Me* ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )

Показатель	До лечения		После лечения		<i>p</i>
	<i>n</i>	медиана ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )	<i>n</i>	медиана ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )	
Общее время сна, мин	30	339 (305–374)	30	395 (349–420)	0,000801
Время засыпания, мин	30	35 (30–47)	30	26 (21–31)	0,004463
Латентный период фазы быстрого сна, мин	30	88 (64–113)	30	79 (62–107)	0,828807
Бодрствование (Wake)	30	18 (11–23)	30	9 (5–15)	0,001898
Стадия медленного сна:					
1-я (S1)	30	3 (1–3)	30	2 (1–2)	0,001175
2-я (S2)	30	56 (52–61)	30	53 (50–60)	0,043832
дельта-сон (3-я и 4-я стадия медленного сна) (Delta (S3 + S4))	30	18 (11–22)	30	21 (16–24)	0,030011
Фаза быстрого сна (REM)	30	18 (17–22)	30	22 (17–26)	0,044920
Время движения (MT)	30	3 (2–4)	30	2 (1–2)	0,000058
Индекс эффективности сна, % (ОВС/БК)	30	71 (61–78)	30	82 (72–87)	0,000895
Количество циклов сна	30	3 (2–4)	30	3 (3–4)	0,840534
Индекс качества сна	30	18 (13–27)	30	11 (9–15)	0,001382

Примечание. Здесь и в табл. 2: *U*-критерий Манна–Уитни; ОВС – общее время сна; БК – время, проведённое в кровати.

Таблица 2

Средние показатели полисомнографического исследования во 2-й группе пациентов до и после лечения, *Me* ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )

Показатель	До лечения		После лечения		<i>p</i>
	<i>n</i>	медиана ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )	<i>n</i>	медиана ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )	
Общее время сна, мин	30	343 (292 ± 396)	30	337 (260 ± 394)	0,75
Время засыпания, мин	30	38,7 (25 ± 65)	30	25,5 (17,5 ± 46,5)	0,05
Латентный период фазы быстрого сна, мин	30	124,5 (92 ± 185)	30	85,2 (64 ± 202)	0,15
Бодрствование (Wake)	30	20,6 (8 ± 30,5)	30	18,2 (7,6 ± 34,3)	0,59
Стадия медленного сна:					
1-я (S1)	30	2,7 (1,9 ± 3,4)	30	2 (1,1 ± 4,7)	0,64
2-я (S2)	30	55,8 (52,4 ± 62,8)	30	56,9 (52,5 ± 63,2)	0,27
дельта-сон (3-я и 4-я стадия медленного сна) (Delta (S3 + S4))	30	18,3 (13,5 ± 27,8)	30	16,7 (13,6 ± 20,8)	0,07
Фаза быстрого сна (REM)	30	16,5 (13,2 ± 19,9)	30	19,3 (14,4 ± 23)	0,47
Время движения (MT)	30	3,8 (2,9 ± 4,8)	30	3,7 (2,3 ± 5)	0,51
Индекс эффективности сна, % (ОВС/БК)	30	70,5 (58,6 ± 83,4)	30	76,9 (55,5 ± 84,6)	0,53
Количество циклов сна	30	3 (2 ± 3)	30	3 (2 ± 4)	0,22
Индекс качества сна	30	21,1 (10,7 ± 31,8)	30	16,4 (10,9 ± 33,3)	0,91

(ОВС/БК – общее время сна/время, проведенное в кровати) с 71 до 82% и снижение интегративного индекса качества сна с 18 до 11 (табл. 1).

Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, после лечения снижение суммарной оценки наблюдалось у 62,5% пациентов 1-й группы.

После реализации схемы терапии, включающей приём золпидема, во 2-й группе обследованных лиц качественный анализ показателей полисомнографического исследования (в сравнении с данными до лечения) выявил: уменьшение латентного периода 1-й стадии (времени засыпания) и латентного периода REM-сна; снижение времени бодрствования в постели; увеличение представленности REM-сна; возрастание индекса эффективности сна и снижение интегративного индекса качества сна.

При сравнении средних показателей полисомнографического обследования пациентов до и после применения

второй схемы терапии статистически значимое различие установлено только по одному показателю – уменьшению латентного периода 1-й стадии (времени засыпания) с 38,7 до 25,5 мин (табл. 2).

Согласно анкетным данным субъективных характеристик сна, после лечения снижение суммарной оценки наблюдалось у 82% пациентов 2-й группы.

## Обсуждение

Процессы, протекающие в клетках центральной нервной системы при воздействии нейротропных веществ, способствуют возникновению ряда неврологических синдромов, характеризующих определённую стадию хронической нейроинтоксикации. В настоящее время известно, что уже на ранних стадиях данной патологии, характеризующихся функциональными расстройствами нервной системы,



возникают нарушения сна, проявляющиеся бессонницей. Дальнейшее развитие органических нарушений в центральной и периферической нервной системе сопровождается увеличением спектра и тяжести инсомнических расстройств. В клинике ХРИ диссомния является одним из важных симптомов заболевания, который регистрируется в 100% случаев, приводит к снижению качества жизни пациента и может способствовать возникновению патологии сердечно-сосудистой системы [31].

Ранее выявлены выраженные качественные и количественные нарушения структуры ночного сна у пациентов с ХРИ, проявляющиеся в виде уменьшения общего времени сна, увеличения времени засыпания, количества активаций и общего времени бодрствования внутри сна, снижения индекса эффективности сна и увеличения интегрального индекса качества сна [32]. Лечение нарушений сна при ХРИ проводили без учёта характера диссомнии, авторами предлагались антидепрессанты с седативным либо снотворным действием, без объективной оценки эффективности терапии бессонницы [13]. Либо при ХРИ проводилась коррекция психических нарушений без дифференцированного лечения диссомний [12]. Следовательно, актуальным является подбор препаратов с учётом воздействия ртути на головной мозг, которое приводит к психоэффективным расстройствам и диссомническим нарушениям, что в свою очередь выражается в психоэмоциональной дезадаптации и личностной дезинтеграции пациентов в целом и как следствие — нарушении структуры ночного сна [33].

В настоящее время известно, что в регуляции цикла «сон — бодрствование» играют важную роль ретикулярная формация, отдельные образования лимбической системы, а также нейромедиаторы, такие как серотонин, норадреналин. По данным проведённых исследований биоэлектрической активности головного мозга и зрительных вызванных потенциалов, у пациентов с ХРИ установлено наличие активирующего влияния ретикулярной формации на стволовые образования и таламус, что в свою очередь вызывает нарушение таламических связей с корково-подкорковыми образованиями мозга. Развитие дегенеративно-дистрофических изменений в лимбико-ретикулярных, стволово-гипоталамических, экстрапирамидных структурах является причиной прогрессирования хронической нейроинтоксикации [26].

Известно, что данные структуры ЦНС являются ответственными за регуляцию цикла «бодрствование — сон» посредством функционирования четырёх основных нейромодуляторных механизмов (поддержания бодрствования, фазы медленного сна и фазы быстрого сна, циркадианных и диурнальных ритмов), каждый из которых имеет свою анатомию, физиологию и биохимию. Поэтому авторами были подобраны препараты, которые действуют как на само нарушение сна, так и на психосоматические изменения у пациентов.

Приём мелаксена улучшает ночной сон (ускоряет засыпание, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения). У пациентов наблюдается снижение эмоциональной лабильности и тре-

возности, улучшается настроение, отмечается повышение социальной активности и контактности [34].

Тразодон же оказывает воздействие на серотониновые рецепторы и относится к числу полифункциональных антидепрессантов [35].

Золпидем — наиболее часто применяется в общеклинической практике как снотворный препарат, а по данным литературы, он обладает достаточно высокой эффективностью у пациентов со стрессовыми расстройствами при различных заболеваниях [36].

Исходя из механизма действия лекарственных препаратов и характера диссомнических нарушений у пациентов с ХРИ, авторами была сделана попытка найти оптимальную схему их лечения у данной когорты пациентов.

Результаты полисомнографического обследования пациентов первой группы после проведённого лечения (приёма тразодона и мелаксена) выявили уменьшение степени выраженности пресомнических (в виде уменьшения времени засыпания) и интрасомнических нарушений (в виде сокращения времени бодрствования в постели и общего количества активационных сдвигов во время сна, увеличения представленности дельта-сна и фазы быстрого сна). Тогда как у пациентов второй группы после приёма золпидема, по данным полисомнографии, уменьшалась лишь выраженность пресомнических нарушений.

Учитывая тот факт, что в данном исследовании наилучший результат в ходе лечения диссомнических расстройств получен при использовании первого комплекса (мелаксен + тразодон), а также смешанный характер нарушений сна (пресомнические, интрасомнические и постсомнические) при ХРИ, можно предположить, что основной причиной диссомнических нарушений является изменение со стороны лимбико-ретикулярного комплекса. Мелаксен в данном случае являлся стабилизатором циркадных ритмов, следовательно, всех стадий сна, а тразодон, являющийся антагонистом рецепторов серотонина, оказывает положительное действие на лимбико-ретикулярные связи.

Таким образом, результаты применения первой схемы терапии показали наилучшие положительные изменения в лечении диссомнических нарушений, что выразилось в увеличении глубины и продолжительности сна, улучшении его физиологической структуры и качества. Приём данной схемы препаратов можно рекомендовать для лечения нарушений сна у пациентов с ХРИ.

## Заключение

1. Высокие показатели субклинически и клинически выраженной тревоги и депрессии соответствуют глубоким изменениям структуры и качества сна у пациентов в отдалённом периоде ХРИ.

2. Приём мелаксена в сочетании с тразодоном оказывает положительный терапевтический эффект при лечении диссомнических нарушений, связанных с ХРИ.

## Литература

(п.п. 3, 6–8, 23–25, 31 см. References)

1. Мешакова Н.М., Дьякович М.П., Шаяхметов С.Ф., Лисецкая Л.Г. Формирование рисков нарушения здоровья у работников, экспонированных ртутью. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 945–50. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-50>
2. Олжаева Р.Р., Тапбергенов С.О. Особенности механизмов адаптации и резистентности организма при ртутной интоксикации. *Фундаментальные исследования*. 2014; (5–4): 772–5.
4. Онищенко Г.Г. Гигиенические проблемы здоровья населения. *Гигиена и санитария*. 2010; 89(1): 87–90.
5. Шилов В.В., Чашин В.П., Беликова В.Д., Полозова Е.В., Константинов Р.В. *Острые и хронические отравления ртутью*. СПб.; 2006.
9. 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.
10. Р.2.2.2006–05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. М.; 2005.
11. Лисецкая Л.Г., Мешакова Н.М., Шаяхметов С.Ф. Мониторинг загрязнения воздуха рабочей зоны и спецодежды ртутью и содержание её в биосредах у работников производства каустической соды. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; 55(4): 7–11.

12. Ляхман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И. *Диагностика и лечение профессиональных нейротоксикаций: Учебное пособие*. Иркутск; 2014: 6–11.
13. Андреева О.К., Колесов В.Г., Ляхман О.Л. Поражение нервной системы в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2002; (3): 72–5.
14. Липенецкая Т.Д., Дунаева С.А., Полякова С.П. Межцентральные отношения в коре больших полушарий головного мозга человека при хроническом действии неблагоприятных производственных факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2004; 48(8): 23–8.
15. Ковальзон В.М. *Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон»*. М.: Бинум. Лаборатория знаний; 2011.
16. Ляхман О.Л., Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Шевченко О.И., Мешерягин В.А., Андреева О.К. и соавт. Современные подходы к классификации профессиональной интоксикации ртутью. *Экология человека*. 2009; (12): 22–7.
17. Руквишиников В.С., Ляхман О.Л., Соседова Л.М., Шайхметов С.Ф., Кудяева И.В., Бодиевская Г.М. и соавт. Токсические энцефалопатии в отдалённом постконтактном периоде профессиональных нейротоксикаций (клинико-экспериментальные исследования). *Медицина труда и промышленная экология*. 2010; 50(10): 22–30.
18. Кудяева И.В. Клинико-биохимическая характеристика нарушений нервной системы и риски основных общепатологических синдромов у работающих ртутного производства. *Гигиена и санитария*. 2015; 94(7): 68–73.
19. Катаманова Е.В., Корчуганова Е.Н., Ляхман О.Л. Результаты полисомнографического исследования пациентов с хронической ртутной интоксикацией. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 12(9): 1641–3.
20. Горвуд П. Депрессия и нарушения циркадианных ритмов. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2007; (3): 60–4.
21. Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А. Расстройства сна при депрессии. *Эффективная фармакология. Неврология и психиатрия*. 2014; 31(3): 20–6.
22. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Ляхман О.Л. Особенности психопатологических изменений у больных с хронической ртутной интоксикацией. *Доктор.ру*. 2015; (8–9): 59–64.
26. Гнездицкий В.В. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
27. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. *Сомнология и медицина сна. Избранные лекции*. М.: Медфорум; 2013: 382–401.
28. Бузунов Р.В., Черкасова С.А. *Как победить бессонницу. Здоровый сон без снотворных за 6 недель*. М.; 2019: 137–59.
29. 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>
30. Левин Я.И. *Инсомния: современные диагностические и лечебные подходы*. М.: Медпрактика-М; 2005: 78–89.
32. Катаманова Е.В., Сливницкая Н.В., Корчуганова Е.Н., Шевченко О.И. Диагностические критерии нарушений сна у пациентов в отдалённом периоде хронической ртутной интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1155–60. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1155-1160>
33. Шевченко О.И., Катаманова Е.В., Корчуганова Е.Н., Ляхман О.Л. Психологические корреляты диссомнических состояний у пациентов в отдалённом постконтактном периоде хронической ртутной интоксикации. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(10): 925–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-925-929>
34. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18(6): 336–41.
35. Фрешка Э. Многофункциональный механизм действия тразодона и область его клинического применения. *Вестник Ассоциации психиатров Украины*. 2013; (1): 14–8.
36. 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.

## References

1. Meshchakova N.M., D'yakovich M.P., Shayakhmetov S.F., Lisetskaya L.G. Formation of risks for a health disaster in workers, exposed to mercury. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(10): 945–50. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-945-50> (in Russian)
2. Olzhaeva R.R., Tapbergenov S.O. Features mechanisms of adaptation and resistance of the organism at mercury intoxication. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; (5–4): 772–5. (in Russian)
3. Concise international chemical assessment document 50. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. Geneva: WHO; 2003. Available at: <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf>
4. Onishchenko G.G. Hygienic problems of population health. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2010; 89(1): 87–90. (in Russian)
5. Shilov V.V., Chashchin V.P., Belikova V.D., Polozova E.V., Konstantinov R.V. *Mercury in the Human Body Under Conditions of Environmental Pollution with Mercury-Containing Industrial Waste [Ostrye i khronicheskie otravleniya rtutyu]*. St. Petersburg; 2006. (in Russian)
6. WHO. WHO/CED/PHE/EPE/18.10. Health sector involvement in the Minamata Convention on Mercury: Outcomes of World Health Organization regional workshops for ministries of health. Geneva; 2018.
7. Honda S., Hylander L., Sakamoto M. Recent advances in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury: a minireview. *Environ. Health Prev. Med.* 2006; 11(4): 171–6. <https://doi.org/10.1007/BF02905275>
8. Hylander L.D., Goodsite M.E. Environmental costs of mercury pollution. *Sci. Total Environ.* 2006; 368(1): 352–70. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.11.029>
9. 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. (in Russian)
10. R. 2. 2. 2006-05. Guidelines for the hygienic assessment of working environment and labor process factors. Criteria and classification of working conditions. M.; 2005. (in Russian)
11. Lisetskaya L.G., Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F. Monitoring of workplace air and coveralls pollution with mercury, and its content of biologic materials in workers engaged into caustic soda production. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; 55(4): 7–11. (in Russian)
12. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I. *Diagnostics and Treatment of Professional Neurotoxications: Textbook [Diagnostika i lechenie professional'nykh neyrointoksikatsiy: Uchebnoe posobie]*. Irkutsk; 2014: 6–11. (in Russian)
13. Андреева О.К., Колесов В.Г., Ляхман О.Л. Lesion of the nervous system in the remote period of chronic mercury intoxication. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2002; (3): 72–5. (in Russian)
14. Lipenetskaya T.D., Dunaeva S.A., Polyakova S.P. Inter-central relations in the cortex of the human brain hemispheres under the chronic action of adverse production factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2004; 48(8): 23–8. (in Russian)
15. Koval'zon V.M. *Fundamentals of Somnology. Physiology and Neurochemistry of the "Waking-Sleeping" Cycle [Osnovy somnologii. Fiziologiya i neyrokhimiya tsikla «boдрствovanie-son»]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy; 2011. (in Russian)
16. Lakhman O.L., Katamanova E.V., Konstantinova T.N., Shevchenko O.I., Meshcheryagina T.A., Andreeva O.K., et al. Contemporary approaches to the classification of occupational mercury intoxication. *Ekologiya cheloveka*. 2009; (12): 22–7. (in Russian)
17. Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L., Sosedova L.M., Shayakhmetov S.F., Kudaeva I.V., Bodienskaya G.M., et al. Toxic encephalopathies in distant post-contact period of occupational neurotoxications (clinical and experimental studies). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; 50(10): 22–30. (in Russian)
18. Kudaeva I.V. Clinical and biochemical characteristics of disorders of the nervous system and the risks of common pathological syndromes in mercury production workers. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2015; 94(7): 68–73. (in Russian)
19. Katamanova E.V., Korchuganova E.N., Lakhman O.L. Results of polysomnographic study of patients with chronic mercury intoxication. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 12(9): 1641–3. (in Russian)
20. Gorvud P. Depression and circadian rhythm disorders. *Obzrenie psikhologii i meditsinskoy psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2007; (3): 60–4. (in Russian)
21. Poluektov M.G., Lyashenko E.A. Sleep disorders under depression. *Nevrologiya i psikhiatriya*. 2014; 31(3): 20–6. (in Russian)
22. Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Lakhman O.L. Specific features of psychopathology in patients with chronic mercury poisoning. *Doktor.ru*. 2015; (8–9): 59–64. (in Russian)
23. Ouslander J.G., Connell B.R., Bliwis D.L., Endeshaw Y., Griffiths P., Schnelle J.F. A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J. Am Geriatr. Soc.* 2006; 54(1): 38–47. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00562.x>
24. Hombali A., Seow E., Yuan Q., Chang S.H.S., Satghare P., Kumar S., et al. Prevalence and correlates of sleep disorder symptoms in psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2019; 279: 116–22. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.009>
25. 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>

26. Gnezditskiy V.V. *Inverse Problem of EEG and Clinical Electroencephalography [Obratnaya zadacha EEG i klinicheskaya elektroentsefalografiya]*. Moscow: MEDpress-inform; 2004. (in Russian)
27. Levin Ya.I., Poluektov M.G. *Somnology and Sleep Medicine. Selected Lectures [Somnologia i meditsina sna. Izbrannye lektzii]*. Moscow: Medforum; 2013: 382–401. (in Russian)
28. Buzunov R.V., Cherkasova S.A. *How to Beat Insomnia. Healthy Sleep Without Sleeping Pills for 6 Weeks [Kak pobedit' bessonnitsu. Zdorovyy son bez snotvornykh za 6 nedel']*. Moscow; 2019: 137–59. (in Russian)
29. Korchuganova E.N., Katamanova E.V., Slivnitsyna N.V., Kazakova P.V. Evaluation of a comprehensive 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)
30. Levin Ya.I. *Insomnia: Modern Diagnostic and Therapeutic Approaches [Insomniya: sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody]*. Moscow: Medpraktika-M; 2005: 78–89. (in Russian)
31. Dai H., Mei Z., An A., Wu J. Association between sleep problems and health-related quality of life in Canadian adults with chronic diseases. *Sleep Med*. 2019; 61: 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.04.015>
32. 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> (in Russian)
33. Shevchenko O.I., Katamanova E.V., Korchuganova E.N., Lakhman O.L. Psychological correlates of dissomnic disorders in patients in the remote period after chronic mercury intoxication. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2018; 97(10): 925–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-10-925-929> (in Russian)
34. Mendel' V.E., Mendel' O.I. Melatonin: role in the body and therapeutic possibilities. Experience of using the drug Melaxen in Russian medical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18(6): 336–41. (in Russian)
35. Freshka E. Polyfunctional mechanism of tritico (trazodone) effect and its clinical application. *Vestnik Assotsiatsii psikiatrov Ukrainy*. 2013; (1): 14–8. (in Russian)
36. Sukiasyan S.G., Manasyan N.G., Babakhanyan A.A., Kirakosyan A.L. Effectiveness of ivadal in sleep disorders in patients with post-traumatic stress disorders. *Psikhatriya*. 2004; (5): 55–6. (in Russian)