

Хронопатологические аспекты расстройств сна и когнитивных функций у детей с нарушениями зрения

И.А. Кельмансон

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

Chronopathological aspects of sleep disorders and cognitive dysfunctions in children with visual impairments

I.A. Kelmanson

Institute of Special Pedagogics and Psychology, Raoul Wallenberg International University for Family and Child, Saint Petersburg

Наиболее значимый и заметный ритмический феномен, наблюдаемый в организме человека, — ритм сна—бодрствования и связанные с ним изменения физических и психических процессов. Важнейшими являются так называемые циркадианные ритмы, которые меняются с периодичностью приблизительно 24 ч. Главным циркадианным пейсмекером у млекопитающих является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, и из всех стимулов, получаемых этой структурой, максимально изучены световые импульсы. Световые импульсы, не связанные со зрительным восприятием, служат наиболее важными синхронизаторами циркадианных ритмов. У детей с нарушениями зрения отсутствует адекватная световая стимуляция, и, как следствие, с высокой вероятностью формируются нарушения циркадианных ритмов, усугубляются когнитивные нарушения. Рассматриваются важнейшие варианты расстройств сна у детей с нарушениями зрения, обсуждаются их негативные последствия для когнитивных функций ребенка, намечаются возможные подходы к коррекции.

Ключевые слова: дети, когнитивные функции, обучение, слепота, сон, циркадианные ритмы.

The most important and noticeable rhythmical phenomenon observed in the human body is a sleep-wake rhythm and related physical and mental changes. The so-called circadian rhythms that vary over a period of approximately 24 hours are most important. The suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus is a primary circadian pacemaker in mammals; and light pulses out of all stimuli obtained by this structure have been mostly studied. The light pulses unrelated to visual perception serve as the most important synchronizers of circadian rhythms. Children with visual impairments lack adequate photic stimulation and hence circadian rhythm disorders develop and cognitive impairments worsen with a high probability. The most important types of sleep disorders in children with visual impairments are considered; their negative impact on a child's cognitive functions is discussed; possible correction approaches are laid down.

Keywords: children, cognitive functions, education, blindness, sleep, circadian rhythms.

Циркадианные ритмы

Наиболее значимым и заметным ритмическим феноменом, наблюдаемым в организме человека, является ритм сна—бодрствования и связанные с ним изменения физических и психических процессов. Важнейшими являются так называемые циркадианные ритмы. Термин «циркадианный» означает «вокруг дня» и используется для обозначения процессов, которые меняются с периодичностью приблизительно 24 ч, и у человека многие физиологические процессы колеблются именно с указанной периодичностью [1]. Формирование циркадианных ритмов обеспечивается при участии эндогенных факторов, с вовлечением определенных анатомических структур, выполняющих роль своеобразных внутренних «часов» — циркадианных пейсмекеров. Важнейшим циркадианным

пейсмекером у млекопитающих является супрахиазматическое ядро, расположенное в переднем отделе гипоталамуса. Это ядро представляет собой парные образования, локализующиеся по обе стороны третьего желудочка мозга, выше зрительного перекреста. Гипоталамус содержит в своем составе и иные многочисленные ядра, функционально и анатомически связанные с супрахиазматическим ядром и выполняющие ряд важнейших функций. Супрахиазматическое ядро содержит клетки, которые независимо от внешних факторов характеризуются колебаниями электрического заряда (осцилляциями) с периодом, несколько превышающим 24 ч. У отдельных индивидов продолжительность этого периода может несколько отклоняться в сторону как более высоких, так и более низких значений. Поскольку длина циркадианного периода у человека превышает 24 ч, для синхронизации ритмов с темным и светлым временем суток внешние стимулы должны обеспечивать небольшой ежедневный «сдвиг стрелок внутренних часов» на более раннее время. Такие внешние стимулы получили название zeitgeber (нем.: задающий время).

Супрахиазматическое ядро человека содержит в своем составе различные структуры, в которых ме-

© И.А. Кельмансон, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:42–50

Адрес для корреспонденции: Кельмансон Игорь Александрович — д.м.н., проф. каф. клинической психологии Института специальной педагогики и психологии Международного университета семьи и ребенка им. Рауля Валленберга

194356 Санкт-Петербург, ул. Большая Озерная, д. 92

диаторами выступают нейропептиды. В частности, имеются нейроны, продуцирующие аргинин-вазопрессин и вазоактивный интестинальный полипептид. Большая клеточная популяция супрахиазматического ядра у человека представлена нейронами, продуцирующими нейротензин. Кроме того, ядро содержит нейроны, продуцирующие нейропептид Y. Все указанные нейропептиды вырабатываются совместно с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), которая присутствует во всех клетках ядра. Воздействие ГАМК в пределах супрахиазматического ядра способно вызывать циклическое подавление активности нейронов [2].

Из всех стимулов, получаемых супрахиазматическим ядром, максимально изученными являются световые импульсы. Наиболее сильным синхронизатором для человека служит свет, причем непосредственно не связанный со зрительным восприятием (так называемое не визуальное восприятие света). Световые стимулы при этом достигают ядра через ретиногипоталамический тракт, который представляет собой моносинаптический путь, соединяющий фоточувствительные ганглионарные и амакриновые клетки сетчатки глаза, содержащие меланопсин, с ЦНС [3]. Определенную роль играют также другие пигменты (криптохром 1 и 2), хотя их участие не является обязательным. Волокна ретиногипоталамического тракта отходят от зрительного перекреста и достигают гипоталамуса в виде медиального и латерального пучков в переднем участке супрахиазматического ядра. Волокна ретиногипоталамического тракта контактируют преимущественно с нейронами, продуцирующими нейротензин и вазоактивный интестинальный полипептид, реже — с нейронами, продуцирующими аргинин-вазопрессин. Световые импульсы достигают центральных нейронов супрахиазматического ядра, что сопровождается высвобождением глутамата и деполяризацией нейронов ядра [2]. Хотя ганглионарные клетки являются важнейшими фотосенсорными элементами, обеспечивающими формирование циркадианных ритмов, палочки и колбочки также отчасти принимают участие в восприятии не визуальной световой информации за счет взаимодействия с ганглионарными клетками сетчатки [4]. У человека максимальное воздействие на супрахиазматическое ядро оказывает монохроматическое излучение с длиной волны 456 нм; затем в порядке убывания следуют волны длиной 472, 500, 520 и 548 нм [5]. На ядро оказывают воздействие другие гипоталамические ядра, а также шов (raphe nucleus), синее пятно, структуры переднего мозга, относящиеся к лимбической системе, и различные гормоны. Афферентная иннервация супрахиазматического ядра перечисленными структурами оказывает не столь сильное влияние на циркадианные ритмы, как свет. Тем не менее она имеет значение для синхронизации циркадианной системы со стимулами, отличающимися от света, такими как уровень мелатонина, температура тела,

соматосенсорные импульсы, двигательная активность [2]. Афферентные связи супрахиазматического ядра схематично представлены на рис. 1.

В свою очередь супрахиазматическое ядро имеет ряд проекционных связей с другими отделами головного мозга. Такие связи существуют, прежде всего, с другими ядрами гипоталамуса, а также со структурами таламуса, базальными отделами переднего мозга и серым веществом, локализованным вокруг сильвиева водопровода. Область, названная «субпаравентрикулярная зона», получает импульсы от супрахиазматического ядра и в свою очередь формирует многочисленные проекционные связи. Выявлено также наличие проекционных связей ядра с перивентрикулярным, паравентрикулярным, дорсомедиальными ядрами и передневентральной областями гипоталамуса. Проекционные связи с другими ядрами гипоталамуса предположительно обеспечивают циклическое ингибирующее влияние на нейроны эффекторных систем. Проекционные связи с передним и задним отделами гипоталамуса могут обеспечивать реакцию пробуждения с регуляцией цикла сон–бодрствование и температуры тела [2].

Важной структурой, отвечающей за регуляцию цикла сон–бодрствование, является шишковидная железа (эпифиз), которая в темное время суток выделяет гормон, называемый мелатонином. При отсутствии света дорсальные нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающего за регуляцию автономных функций, обеспечивают тоническую стимуляцию шишковидной железы [6]. Нейроны паравентрикулярного ядра имеют проекционные связи

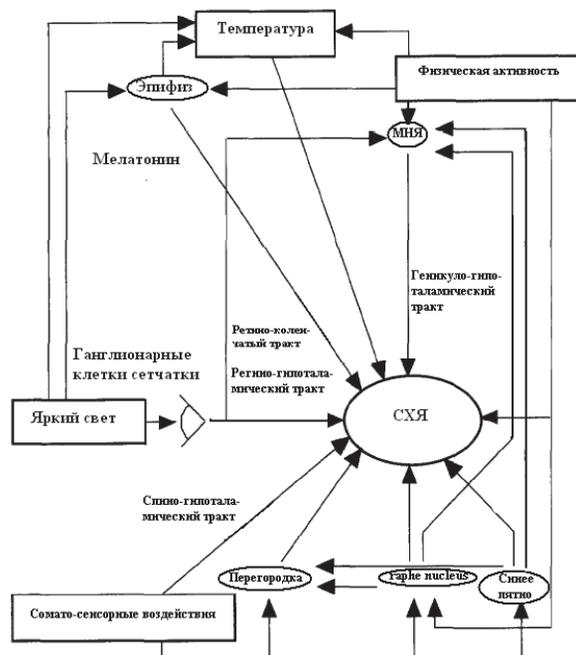


Рис. 1. Схема афферентных проекционных связей супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ) [60]. МНЯ – межножковое ядро.

с нейронами, расположенными в верхнем шейном ганглии, которые в свою очередь имеют проекционные связи с шишковидной железой. Высвобождение норадреналина нейронами верхнего шейного ганглия стимулирует шишковидную железу, следствием чего является усиление выработки мелатонина. При воздействии света нейроны супрахиазматического ядра ингибируют нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающие за стимуляцию шишковидной железы и выработку мелатонина. Таким образом, свет тормозит выработку мелатонина, а отсутствие света позволяет шишковидной железе осуществлять выработку мелатонина. Не случайно мелатонин иногда именуют гормоном темноты. Мелатонин, выделяемый шишковидной железой, воздействует по механизму отрицательной обратной связи на нейроны супрахиазматического ядра, тормозя их активность [2]. Схема проекционных связей супрахиазматического ядра представлена на рис. 2.

Супрахиазматическое ядро способствует поддержанию состояния бодрствования за счет активирующих сигналов в дневное время суток и поддержанию сна за счет снижения активирующих влияний в ночное время. Это так называемый **циркадианный процесс** (процесс С) регуляции цикла сон–бодрствование. Другим важнейшим фактором, влияющим на склонность к наступлению сна, является «накопленное бодрствование» (т.е. время, прошедшее с момента окончания предыдущего периода сна). Это так называемый **гомеостатический процесс** (давление сна, процесс S), нарастающий в процессе бодрствования и снижающийся после сна. Указанная двухкомпонентная модель предполагает, что по мере нарастания утомления и повышения потребности во сне (усиления «давления сна») до определенного момента одновременно усиливаются циркадианные сигналы, и это способствует поддержанию бодрствования. Однако затем интенсивность циркадианных сигналов снижается, что приводит к наступлению сна.

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

Для оценки периодических колебаний в организме требуются определенные маркеры циркадианной фазы. К числу таких важнейших маркеров относятся **минимальные значения температуры «ядра» тела** (minimal core body temperature, CVTmin.), измеря-

мой в прямой кишке, и **начало выделения мелатонина с наступлением сумерек** (dim light melatonin output, DLMO). Минимальная температура тела фиксируется примерно за 2 ч до спонтанного пробуждения человека от ночного сна (у большинства индивидов – в 04:00–05:00 ч). Снижение температуры тела во время сна совпадает с повышением уровня мелатонина в плазме. Выделение мелатонина на фоне снижения освещенности начинается примерно за 2–3 ч до отхода ко сну [7]. Ориентировочно можно рассчитать время CVTmin. следующим образом: DLMO + 7 ч. В свою очередь DLMO можно определить по изучению концентрации мелатонина в слюне или плазме крови через заданные интервалы времени при сумеречном освещении в вечерние часы. Можно также осуществлять динамическое наблюдение за уровнем метаболитов мелатонина в моче (6-сульфатоксимелатонина). Пик выделения мелатонина может быть использован в качестве циркадианного маркера, и он фиксируется примерно за 2 ч до CVTmin.

Циркадианная вариация жизненных функций в норме затрагивает и многочисленные характеристики работоспособности. Порог восприятия визуальных

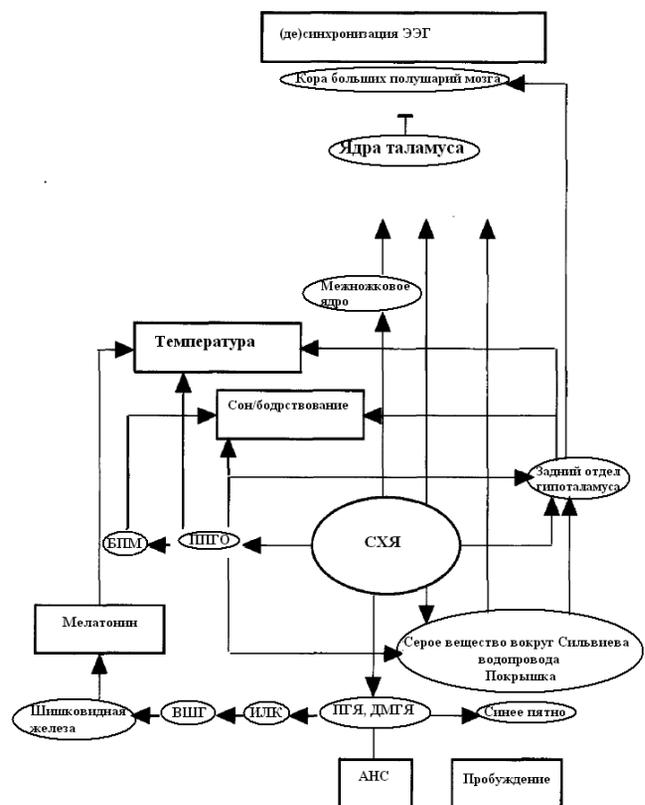


Рис. 2. Схема эфферентных проекционных связей супрахиазматического ядра (СХЯ) [60].

АНС – автономная нервная система; БПМ – базальный передний мозг; ВШГ – верхний шейный ганглий; ДМГЯ – дорсомедиальное гипоталамическое ядро; ИЛК – интермедиолатеральные колонны спинного мозга; ПГЯ – парагипоталамическое ядро; ППГО – преоптическая и передняя гипоталамическая область.

и звуковых стимулов варьирует в течение суток: в вечерние часы человек способен лучше фиксировать изменения освещения и различать звуки. Отмечается циркадианная специфика субъективного восприятия временных промежутков: испытуемые лучше оценивают 10-секундные интервалы в полуденные и вечерние часы. Скорость выполнения простейших моторных задач и письма минимальна ночью. Оптимальные показатели времени реакции наблюдаются в вечерние часы, а худшие — в ночное время и рано утром. В целом уровень метаболизма отражается на важнейших нейropsychологических характеристиках, таких как внимание, рабочая память и исполнительные функции [8].

Внимание включает в себя способность реагировать на окружающие стимулы, выбирать тот или иной сенсорный сигнал и специфический ответ на него, а также поддерживать этот ответ в течение определенного времени, в результате чего достигается контроль поведения. Внимание обеспечивается участием ретикулярной формации мозга, префронтальных и теменных отделов коры [9]. Ретикулярная формация влияет на уровень так называемой тонической активности (т.е. способности давать ответ на внешние стимулы в любое время), префронтальные отделы коры обуславливают способность выбора объекта внимания и поддержания целенаправленного поведения, а теменные отделы коры участвуют в формировании внимания к определенным пространственно локализованным объектам [10]. Указанные функции подчиняются циркадианному ритмам [11].

Циркадианные ритмы, сон и когнитивные процессы в норме и при патологии

Физиологический сон имеет принципиальное значение для развития мозга ребенка, а различные варианты расстройств сна у детей сочетаются с интеллектуальными нарушениями [12], эмоциональными и поведенческими расстройствами [13]. Показатели обучения ухудшаются после периодов лишения сна, причем особо чувствительными к нарушениям сна оказываются когнитивные функции, связанные с участием префронтальных отделов коры [14].

Синхронизация циклов сон—бодрствование и внутренних циркадианских часов имеет принципиальное значение для оптимизации когнитивных функций [15]. Супрахиазматическое ядро гипоталамуса имеет связи с вентролатеральным преоптическим ядром гипоталамуса, активным во время сна [16], и с ядрами, участвующими в обеспечении пробуждения [17]. Идентифицированы допаминергические нейроны, расположенные вокруг силвиева водопровода, которые также принимают участие в переключении эпизодов сна и бодрствования [18]. Синее пятно ствола головного мозга — структура, способствующая повышению бодрствования, активизации внимания и влияющая на функцию таламокортикальных путей, имеет связь с супрахиазматическим ядром [19]. Вы-

сказывается предположение, что функциональные связи между ядром, дорсомедиальными отделами гипоталамуса, клетками синего пятна обеспечивают циркадианную регуляцию активности синего пятна и, как следствие, уровня «бодрствования» мозга [20].

Однако когнитивные функции не только опосредованы влиянием циклов сон—бодрствование. Показано, что выраженность фазы быстрого сна и фазы медленного сна, а также выраженность медленноволновых компонентов фазы медленного сна не различались в те моменты суток, когда экспериментальные животные успешно и неуспешно выполняли задания; их способность к выполнению заданий зависела от циркадианной фазы, на которую приходилось выполнение этих заданий [21]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях с участием людей: искусственно вызванная десинхронизация биоритмов влияла на когнитивные функции испытуемых, независимо от качества сна, предшествовавшего исследованию [22]. Установлено, что способность к запоминанию подчиняется циркадианному ритму и что сдвиг циркадианной фазы этого ритма нарушает функцию памяти [23]. Высказываются предположения, что циркадианная система влияет на обучение и декларативную память за счет того, что непосредственно или опосредованно оказывает влияние на структуры медиальной височной доли: гиппокамп и парагиппокампальную извилину [24], поскольку указанные структуры головного мозга играют важную роль в обеспечении долгосрочной декларативной памяти [25]. Снижение декларативной памяти у экспериментальных животных с нарушением циркадианной функции предположительно связано с избыточным ингибированием межнейронных связей в тех участках головного мозга, которые имеют принципиальное значение для обучения и запоминания. Выявлено, что снижение функции гиппокампа во многом обусловлено избыточной стимуляцией ГАМК-ергических структур [26], а длительное назначение препаратов — антагонистов ГАМК экспериментальным животным способствовало восстановлению долгосрочной памяти [27]. Как указывалось, супрахиазматическое ядро является важным источником выработки ГАМК в головном мозге; на фоне нарушенной циркадианной функции ядра ГАМК выделяется постоянно, а не циклично, как в норме. Это способствует повышению ингибирующих влияний супрахиазматического ядра на гиппокамп и миндалевидные тела, что нарушает способность к восприятию и консолидации информации [28].

Патология супрахиазматического ядра сопровождается нарушениями поведения, когнитивными нарушениями и расстройствами сна. Описываются клинические наблюдения, в которых на фоне поражения супрахиазматического ядра гипоталамуса у пациентов утрачивается способность фокусировать внимание и длительно выполнять задания, определяются постоянные колебания активности, нарушается субъектив-

ное восприятие времени [29]. Расстройство функции супрахиазматического ядра в эксперименте может быть вызвано нарушениями поступления световых импульсов, что приводит к сохранению осцилляции отдельно взятых нейронов при нарушении синхронизации их функции [30]. Повреждение супрахиазматического ядра или сдвиг фазы сна, вызванный меняющимся ритмом воздействия света (например, при перелетах на большие расстояния), может повлиять на долгосрочную память, зависящую от функции гиппокампа [31].

Важно отметить, что большинство генов, отвечающих за формирование биоритмов («часовых генов», «clock genes»), имеет свою экспрессию в тех структурах головного мозга, которые играют роль в обучении, формировании памяти и обеспечении внутреннего подкрепления: миндалевидных телах [32], гиппокампе [33], вентральной тегментальной области [34]. Мутация «часовых генов» сопровождается нарушенной способностью к обучению [35].

В процессе обучения важная роль отводится так называемой системе вознаграждения, или системе внутреннего подкрепления (reward system), под которой понимают совокупность структур нервной системы, участвующих в регулировании и контроле поведения при помощи положительных реакций на действия. Позитивное вознаграждение существенно модифицирует поведение и эмоции, связанные с обучением, и влияет на настроение ребенка. Позитивное вознаграждение существенно улучшает субъективное чувство благополучия, стимулирует к повторению тех поведенческих актов, которые могут способствовать воспроизведению приятной ситуации. «Часовые гены» имеют свою экспрессию во многих участках головного мозга, вовлеченных в функционирование системы вознаграждения, включая вентральную тегментальную область, префронтальную кору, миндалевидные тела и прилежащее ядро (nucleus accumbens). Экспрессия «часовых генов» в этих структурах головного мозга проявляет себя также в осциллирующем режиме с периодом около 24 ч. Циклическая экспрессия «часовых генов» в одной структуре мозга может не совпадать по времени с экспрессией в другой структуре, однако в норме цикличность функционирования отдельных структур системы вознаграждения синхронизирована благодаря влиянию супрахиазматического ядра [36]. Такая синхронизация важна для обеспечения целостности поведения ребенка, в том числе в процессе обучения. Неудивительно, что система вознаграждения весьма чувствительна к нарушениям сна и циркадианных ритмов [28].

Функция супрахиазматического ядра может влиять на уровень дофамина в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре. Это связано с тем, что «биологические часы» регулируют выработку моноаминоксидазы А — фермента, участвующего в распаде дофамина [37]. «Часовые гены» могут влиять на функцию мезолимбической дофаминергической системы, модифицируя поведение человека, связанное с на-

строением. Моноаминергические нейроны могут быть повреждены при длительном отсутствии воздействия света, что в экспериментальных исследованиях сопровождается проявлениями симптомов депрессии [38]. Отсутствие фотостимуляции сопровождается также гибелью нейронов гиппокампа. Одновременно выявляются и изменения уровня медиаторов воспаления в гиппокампе, в частности интерлейкина-6. Высказывается предположение о наличии связи между функционированием циркадианной системы, воспалительной реакцией и апоптозом клеток мозга [39].

Расстройство циркадианных ритмов и когнитивные нарушения у детей с патологией зрения

Принимая во внимание принципиальное значение воздействия света для синхронизации циркадианного пейсмекера с 24-часовой продолжительностью суток, не вызывает удивления, что отсутствие синхронизации циркадианных ритмов весьма типично для слепых пациентов. Подобные расстройства предположительно наблюдаются у $1/3$ – $2/3$ лиц с тотальной слепотой (что в целом составляет 1% от лиц с нарушениями зрения). Около 70% из них предъявляют жалобы на хронические расстройства сна [40].

Наиболее типичными являются нарушения циркадианного ритма сон–бодрствование по типу **свободно текущих** (несинхронизированных, не-24-часовых), характеризующиеся прогрессирующей ежедневной задержкой наступления сна. Пациенты имеют свободные ритмы колебания температуры тела, уровня кортизола и мелатонина. Ежедневно может отмечаться сдвиг наступления фазы сна на 1–2 ч [41]. Имеются периоды, когда пациенты могут жаловаться на инсомнию, ранние утренние пробуждения, дневную сонливость, что зависит от соотношения внутренних циркадианных ритмов и времени суток. Эти жалобы возникают, когда циркадианные ритмы сон–бодрствование не совпадают по фазе с общепринятым временем сна и бодрствования. Например, когда СВТmin приходится на дневное время, отмечается сонливость в дневные часы и инсомния в ночное время. Если циркадианная фаза совпадает с нормальным периодом сон–бодрствование, жалобы могут отсутствовать.

Возможны и иные варианты нарушений циркадианных ритмов сон–бодрствование. Так, **нерегулярный ритм** характеризуется отсутствием четкого чередования периодов сна и бодрствования. В типичном случае периоды сна и бодрствования неправильно распределены в течение суток [41]. Это нарушение может усугубляться недостаточностью физических упражнений и социальной активности пациентов [6]. Динамическое изучение периодов сна и бодрствования в течение минимум 7 дней выявляет множественные нерегулярные эпизоды сна (минимум 3) на протяжении суток. При этом общая продолжительность сна может соответствовать нормальным показателям для соответствующего возраста.

Возможно формирование **задержки фазы сна**, когда пациенты не могут заснуть в приемлемое время и засыпают позже. В типичных случаях сон наступает в интервале от 01:00 до 06:00 ч, а пробуждение от сна — поздно утром или даже в послеполуденные часы (от 10:00 до 14:00 ч). Если таким пациентам дать возможность следовать собственному выбранному графику сна и бодрствования, они будут иметь достаточную продолжительность сна и чувствовать себя вполне отдохнувшими при пробуждении [41]. Однако в силу социальных потребностей такие лица часто вынуждены вставать раньше, чем им того бы хотелось, и нередко чувствуют сонливость в дневное время суток. Вот почему они жалуются на трудности при пробуждении и повышенную дневную сонливость вследствие короткой продолжительности сна. При необходимости посещать школу ребенку приходится пробуждаться раньше желаемого времени, что приводит к недосыпанию. В выходные, праздничные дни и во время каникул пациент спит до поздних утренних или полуденных часов. Изучение хронотипа пациента при помощи опросников выявляет ночной хронотип («сова»). Максимальная секреция мелатонина (DLMO) у этих пациентов запаздывает; как и следует ожидать, с существенным опозданием фиксируется и минимальная ядерная температура тела (CBTmin).

Реже у слепых пациентов выявляется нарушение циркадианных ритмов сон—бодрствование по типу опережения фазы сна. Пациенты не способны сохранять бодрствование в вечерние часы и пробуждаются в ранние утренние часы [42]. Анализ дневников сна выявляет стабильное опережение фазы сна: время начала сна приходится на интервал от 18:00 до 21:00 ч, а пробуждения — на интервал от 02:00 до 05:00 ч. Исследование циркадианных маркеров (ядерной температуры тела или начала сумеречного выделения мелатонина) также выявляет опережение фазы.

Интенсивность воздействия света в дневное время влияет не только на консолидацию ритма сон—бодрствование, но и на пик суточной активности [43]. Даже при относительно удовлетворительном качестве сна пробуждение пациентов в момент времени, не соответствующий циркадианной фазе, может сопровождаться нарушением функционирования в дневные часы [40]. Циркадианные нарушения оказывают наиболее выраженные негативные влияния на формы обучения, которые так или иначе связаны с эксплоративным поведением и поиском вознаграждения [44]. На фоне циркадианных расстройств отмечается нарушение формирования долгосрочной памяти в результате ухудшения процесса ее консолидации [31], при этом в ряде случаев такие нарушения сочетаются с расстройствами сна [45]. В экспериментальных исследованиях показана связь между выраженностью циркадианных нарушений и дефицитом памяти [44]. У лиц, страдающих хроническими нарушениями циркадианных ритмов сон—бодрствование, наблюдается

атрофия коры правой височной доли с сопутствующими нарушениями пространственной ориентации, увеличением времени реакции и большим числом допускаемых ошибок при выполнении визуально-пространственных заданий [46].

Следует отметить, что у лиц, страдающих слепотой, выявляются анатомические изменения корковых и подкорковых структур головного мозга, аналогичные тем, которые связаны с расстройствами циркадианных ритмов. Так, выявлено уменьшение толщины коры соматосенсорных участков и правых верхних височных отделов [47]. Выявляются и изменения в гиппокампе, прежде всего в его правой половине с увеличением размеров передних участков и уменьшением размеров задних [48]. При этом речь идет о лицах, не имеющих сопутствующей неврологической патологии, на фоне которой могли бы наблюдаться грубые структурные изменения головного мозга. Клинико-психологические характеристики слепых пациентов также согласуются с отмеченными анатомическими особенностями: при наблюдении за слепыми детьми отмечается низкий уровень объема внимания, его сниженная устойчивость и переключаемость, нарушение пространственного ориентирования. Исследования особенности памяти слепых и слабовидящих школьников выявили сниженную продуктивность запоминания материалов [49]. При изучении умственной работоспособности, настроения и субъективного чувства бодрости у слепых пациентов выявлено существенное ухудшение этих показателей при сопутствующем нарушении циркадианных ритмов сон—бодрствование [40].

Подходы к коррекции нарушений циркадианных ритмов у детей с нарушениями зрения

Попытка коррекции нарушенных циркадианных ритмов у детей с дефектами зрения и, как следствие, улучшения когнитивных показателей представляет собой нелегкую задачу, однако можно отметить ряд возможных подходов. Супрахиазматическое ядро характеризуется высокой пластичностью на протяжении всей жизни человека [2]. Как следствие, воздействие на эту структуру определенных стимулов способно восстановить его активность. В числе этих стимулов — влияние света, мелатонина, температуры, соматосенсорных воздействий и физической активности.

Терапевтический эффект может наблюдаться на фоне попыток искусственного сильного воздействия света на пациентов с нарушениями зрения (фототерапии). Важно отметить, что даже у некоторых пациентов, страдающих слепотой, при полном отсутствии зрительного восприятия может сохраняться функция ганглионарных клеток сетчатки. Фоторецепция при отсутствии зрения выявляется примерно в 5% наблюдений, а в ряде случаев она сохранна даже при отсутствии зрачковых рефлексов [50]. Воздействие света на человека в определенные моменты суток ока-

зывает существенное влияние на фазу наступления сна. Воздействие света до момента СВТmin приводит к задержке фазы наступления сна, а после момента СВТmin — к опережению фазы наступления сна [51]. Таким образом, воздействие света в ранние утренние часы приводит к ежедневному опережению фазы наступления сна, что компенсирует естественную склонность человека к задержке фазы наступления сна, связанную с превышением циркадианного периода 24 ч. Выраженность сдвига циркадианских ритмов (также именуемая изменением фазы) зависит не только от времени воздействия света, но и от интенсивности и продолжительности этого воздействия. Для терапевтического сдвига фазы сна методом фототерапии можно использовать специальные светильники искусственного света, создающие освещенность около 2500 лк. В случае фототерапии пациентов с нарушениями зрения освещенность может быть и более высокой (до 10 000 лк). Лечебные лампы для фототерапии «обогащены» голубой частью спектра с учетом максимальной чувствительности ганглионарных клеток. Как интермиттирующее (продолжительность каждого сеанса фототерапии по 15 мин), так и непрерывное воздействие света в течение нескольких часов может быть в равной степени эффективным [52]. Это обстоятельство имеет значение для тех ситуаций, когда пациент не может длительное время непрерывно сидеть перед лампой. Максимальный эффект смещения фазы наступления сна достигается при воздействии света приблизительно за 3–4 ч до суточного минимума температуры тела (в этом случае формируется задержка фазы) или 3–4 ч спустя после этого минимума (возникает опережение фазы) [7]. Воздействие яркого света способствует улучшению когнитивных функций, что может быть связано не только с непосредственным улучшением циркадианских ритмов сон–бодрствование, но и с опосредованным активирующим влиянием яркого света на структуры мозга, ответственные за обеспечение внимания и памяти [53].

С учетом того, что большинство слепых пациентов не обладают способностью воспринимать свет, перспективным представляется назначение им препаратов мелатонина [40]. Назначение мелатонина может синхронизировать циркадианские ритмы у большей части слепых пациентов, страдающих расстройства-

ми циркадианских ритмов по типу свободных [54]. Отмечалась эффективность назначения 5 мг [55] и 10 мг [56] препарата, в дальнейшем было выявлено, что применение препарата и в более низких дозах ($\leq 0,5$ мг) оказывается не менее, а может быть, и более эффективным [57]. Время назначения мелатонина должно находиться «в противофазе» времени проведения фототерапии. При правильном назначении препарата клинический эффект может наблюдаться уже в течение нескольких дней. Индивидуальная длительность циркадианного периода также может оказывать влияние на эффект применения мелатонина, и чем больше она превышает 24 ч, тем труднее достичь эффекта лечения [6]. Примечательно также, что назначение мелатонина способствует улучшению когнитивных функций [58]. Улучшение когнитивных функций наблюдается также при сочетанном использовании фототерапии и мелатонина [59].

Велика роль правильного использования «замещающих временных указателей». Исследования, проведенные среди слепых пациентов, страдавших выраженной бессонницей вследствие смещения фаз суточных ритмов, показали, что 3 нед регулярного использования утром комплекса «замещающих временных указателей» (точный подъем, холодный душ, обильный завтрак, 20 мин на велоэргометре) привели к выраженному улучшению синхронизации циркадианских ритмов. В течение последующих 4 нед эта синхронизация сохранялась и совпадала с улучшением субъективного качества сна [1].

Заключение

Формирование циркадианских ритмов и их синхронизация с темным и светлым временем суток имеет принципиальное значение для нормального чередования циклов сна и бодрствования, оптимального развития когнитивных функций ребенка. Дети с нарушениями зрения характеризуются повышенным риском расстройств циркадианских ритмов, что связано с нарушенным световосприятием. Как следствие, возможны различные варианты расстройств сна и когнитивных нарушений. Своевременные попытки синхронизации циркадианских ритмов призваны способствовать оптимизации обучения детей с нарушениями зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина: Пер. с нем. М: Арнебия 2006; 144. (Hildebrandt G., Moser M., Lehofer M. Chronobiology and chronomedicine: Translated from German. Moscow: Arnebia 2006; 144.)
2. Swaab D.F. The human hypothalamus : basic and clinical aspects. 1st ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier, 2003; 1: 476; 2: 588.
3. Barinaga M. Circadian clock. How the brain's clock gets daily enlightenment. Science 2002; 295: 5557: 955–957.
4. Dijk D.J., Archer S.N. Light, sleep, and circadian rhythms: together again. PLoS biology 2009; 7: 6: e1000145.
5. Thapan K., Arendt J., Skene D.J. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. J Physiol 2001; 535: Pt 1: 261–267.
6. Reid K.J., Zee P.C. Circadian rhythm disorders. Semin Neurol 2009; 29: 4: 393–405.
7. Khalsa S.B., Jewett M.E., Cajochen C., Czeisler C.A. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. J Physiol 2003; 549: Pt 3: 945–952.

8. Valdez P., Ramirez C., Garcia A. Circadian rhythms in cognitive processes: implications for school learning. *Mind Brain Educ* 2014; 8: 4: 161–168.
9. Berger A., Posner M.I. Pathologies of brain attentional networks. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2000; 24: 1: 3–5.
10. Sarter M., Givens B., Bruno J.P. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain research reviews* 2001; 35: 2: 146–160.
11. Carrier J., Monk T.H. Circadian rhythms of performance: new trends. *Chronobiology international* 2000; 17: 6: 719–732.
12. Кельмансон И.А. Интеллектуальные нарушения и расстройства сна у детей. *Врач* 2015; 1: 2–5. (Kelmanson I.A. Intellectual disorders and sleep disturbances in children. *Vrach* 2015; 1: 2–5.)
13. Кельмансон И.А. Эмоциональные расстройства и расстройства поведения у детей, связанные с нарушениями сна. *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 4: 32–40. (Kelmanson I.A. Emotional disorders and behavioural disorders related to sleep disturbances in children. *Ros vestn perinatol i pediat* 2014; 59: 4: 32–40.)
14. Rogers N.L., Dorrian J., Dinges D.F. Sleep, waking and neurobehavioural performance. *Frontiers in bioscience* 2003; 8: 1056–1067.
15. Wright K., Hull J.T., Hughes R.J. et al. Sleep and wakefulness out of phase with internal biological time impairs learning in humans. *J Cognit Neurosci* 2006; 18: 4: 508–521.
16. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences* 2001; 24: 12: 726–731.
17. Deurveilher S., Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neurosci* 2005; 130: 1: 165–183.
18. Lu J., Zhou T.C., Saper C.B. Identification of wake-active dopaminergic neurons in the ventral periaqueductal gray matter. *J Neurosci* 2006; 26: 1: 193–202.
19. Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in bioscience* 2003; 8: d878–899.
20. Aston-Jones G. Brain structures and receptors involved in alertness. *Sleep medicine* 2005; 6: Suppl 1: S3–7.
21. Larkin J.E., Yokogawa T., Heller H.C. et al. Homeostatic regulation of sleep in arrhythmic Siberian hamsters. *Am J Physiol Regulat Integrat Comparat Physiol* 2004; 287: 1: R104–111.
22. Dijk D.J., Czeisler C.A. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci letters* 1994; 166: 1: 63–68.
23. Folkard S., Totterdell P., Minors D., Waterhouse J. Dissecting circadian performance rhythms: implications for shiftwork. *Ergonomics* 1993; 36: 1–3: 283–288.
24. Eckel-Mahan K.L., Storm D.R. Circadian rhythms and memory: not so simple as cogs and gears. *EMBO reports* 2009; 10: 6: 584–591.
25. Swaab D.F. We are our brains : a neurobiography of the brain, from the womb to Alzheimer's. New York: Spiegel&Grau, 2014; 417.
26. Belichenko P.V., Masliah E., Kleschevnikov A.M. et al. Synaptic structural abnormalities in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome. *J Comparat Neurol* 2004; 480: 3: 281–298.
27. Fernandez F., Morishita W., Zuniga E. et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007; 10: 4: 411–413.
28. Ruby N.F., Hwang C.E., Wessells C. et al. Hippocampal-dependent learning requires a functional circadian system. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 40: 15593–15598.
29. Cohen R.A., Barnes H.J., Jenkins M., Albers H.E. Disruption of short-duration timing associated with damage to the suprachiasmatic region of the hypothalamus. *Neurology* 1997; 48: 6: 1533–1539.
30. Ohta H., Yamazaki S., McMahon D.G. Constant light desynchronizes mammalian clock neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8: 3: 267–269.
31. Devan B.D., Goad E.H., Petri H.L. et al. Circadian phase-shifted rats show normal acquisition but impaired long-term retention of place information in the water task. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75: 1: 51–62.
32. Lamont E.W., Robinson B., Stewart J., Amir S. The central and basolateral nuclei of the amygdala exhibit opposite diurnal rhythms of expression of the clock protein Period2. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 11: 4180–4184.
33. Jilg A., Lesny S., Peruzki N. et al. Temporal dynamics of mouse hippocampal clock gene expression support memory processing. *Hippocampus* 2010; 20: 3: 377–388.
34. Hampp G., Albrecht U. The circadian clock and mood-related behavior. *Communicat Integrat Biol* 2008; 1: 1: 1–3.
35. Van der Zee E.A., Havekes R., Barf R.P. et al. Circadian time-place learning in mice depends on Cry genes. *Curr Biol* 2008; 18: 11: 844–848.
36. Guilding C., Piggins H.D. Challenging the omnipotence of the suprachiasmatic timekeeper: are circadian oscillators present throughout the mammalian brain? *Eur J Neurosci* 2007; 25: 11: 3195–3216.
37. Hampp G., Ripperger J.A., Houben T. et al. Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol* 2008; 18: 9: 678–683.
38. Gonzalez M.M., Aston-Jones G. Light deprivation damages monoamine neurons and produces a depressive behavioral phenotype in rats. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 12: 4898–4903.
39. Monje F.J., Cabatic M., Divisch I. et al. Constant darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. *J Neurosci* 2011; 31: 25: 9075–9083.
40. Lockley S.W., Dijk D.J., Kosti O. et al. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *J Sleep Res* 2008; 17: 2: 207–216.
41. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 297.
42. Sack R.L., Auckley D., Auger R.R. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2007; 30: 11: 1484–1501.
43. Shochat T., Martin J., Marler M., Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res* 2000; 9: 4: 373–379.
44. Antoniadis E.A., Ko C.H., Ralph M.R., McDonald R.J. Circadian rhythms, aging and memory. *Behav Brain Res* 2000; 114: 1–2: 221–233.
45. Gais S., Born J. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Memory* 2004; 11: 6: 679–685.
46. Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci* 2001; 4: 6: 567–568.
47. Park H.J., Lee J.D., Kim E.Y. et al. Morphological alterations in the congenital blind based on the analysis of cortical thickness and surface area. *NeuroImage* 2009; 47: 1: 98–106.
48. Lepore N., Shi Y., Lepore F. et al. Pattern of hippocampal shape and volume differences in blind subjects. *NeuroImage* 2009; 46: 4: 949–957.
49. Солнцева Л.И. Тифлопсихология детства. М: Полиграф сервис 2000; 250. (Solntseva L.I. Typhlopsychology of childhood. Moscow: Poligraph service 2000; 250.)
50. Zaidi F.H., Hull J.T., Peirson S.N. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness

- in humans lacking an outer retina. *Curr Biol* 2007; 17: 24: 2122–2128.
51. *Shirani A., St Louis E.K.* Illuminating rationale and uses for light therapy. *JCSM* 2009; 5: 2: 155–163.
 52. *Gronfier C., Wright K.P., Kronauer R.E. et al.* Efficacy of a single sequence of intermittent bright light pulses for delaying circadian phase in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2004; 287: 1: E174–181.
 53. *Yamadera H., Ito T., Suzuki H. et al.* Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiat Clin Neurosci* 2000; 54: 3: 352–353.
 54. *Lewy A.J., Bauer V.K., Hasler B.P. et al.* Capturing the circadian rhythms of free-running blind people with 0.5 mg melatonin. *Brain Res* 2001; 918: 1–2: 96–100.
 55. *Lockley S.W., Skene D.J., James K. et al.* Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol* 2000; 164: 1: R1–6.
 56. *Sack R.L., Brandes R.W., Kendall A.R., Lewy A.J.* Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *New Engl J Med* 2000; 343: 15: 1070–1077.
 57. *Lewy A.J., Emens J.S., Lefler B.J. et al.* Melatonin entrains free-running blind people according to a physiological dose-response curve. *Chronobiol Intern* 2005; 22: 6: 1093–1106.
 58. *Asayama K., Yamadera H., Ito T. et al.* Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med School* 2003; 70: 4: 334–341.
 59. *Riemersma-van der Lek R.F., Swaab D.F., Twisk J. et al.* Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 22: 2642–2655.
 60. *Van Someren E.J.W., Riemersma R.F., Swaab D.F.* Functional plasticity of the circadian timing system in old age: light exposure. In: M.A. Hofman, G.J. Boer, A.J. Holtmaat et al. (eds). *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier Science B.V. 2002; 138: 205–231.

Поступила 12.03.15