

# Нарушения сна как возможный фактор риска соматических и психопатологических заболеваний у детей

С.А.Немкова<sup>1</sup>, Н.Н.Заваденко<sup>1</sup>, Ю.Е.Нестеровский<sup>1</sup>, Т.Ли<sup>2</sup>, Н.Н.Володин<sup>3</sup>, В.А.Доровских<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Хэйлундзянский университет китайской традиционной медицины, Харбин, Китай;

<sup>3</sup>Лечебно-реабилитационный научный центр филиала Федерального научного центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Амурская государственная медицинская академия, Благовещенск, Российская Федерация

Обзор посвящен актуальным вопросам комплексной диагностики и коррекции нарушений сна у детей. Особое внимание уделено патофизиологическим механизмам и клиническим аспектам взаимосвязи нарушений сна и развития соматических и психопатологических расстройств, на основе анализа литературных данных выявлены ведущие факторы риска развития онкологических заболеваний. Подробно освещены вопросы инструментальной (полисомнография, пульсоксиметрия) и клинической диагностики расстройств сна у детей (инсомнии, парасомнии); особое внимание уделено синдрому обструктивного апноэ сна. Рассмотрены современные аспекты немедикаментозной и лекарственной терапии нарушений сна у детей, с позиций доказательной медицины показана высокая эффективность способов фитотерапии, разработанных на основе рецептов традиционной китайской медицины. Диагностика и коррекция расстройств сна является сложной проблемой, при решении которой необходимо учитывать многообразие причин нарушения сна и механизмов его регуляции. Дифференцированный комплексный подход позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни пациентов.

*Ключевые слова:* апноэ, дети, мелатонин, сон, фитотерапия

## Sleep disorders as a possible risk factor of somatic and psychopathological diseases in childhood

S.A.Nemkova<sup>1</sup>, N.N.Zavadenko<sup>1</sup>, Yu.E.Nesterovskiy<sup>1</sup>, T.Li<sup>2</sup>, N.N.Volodin<sup>3</sup>, V.A.Dorovskikh<sup>4</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, China;

<sup>3</sup>Affiliated Scientific Centre of Therapy and Rehabilitation, Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation;

Dmitri Rogachev Federal Scientific and Clinical Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation

The review deals with topical problems of complex diagnosis and correction of sleep disorders in children. Special attention is paid to pathophysiological mechanisms and clinical aspects of the interrelation between sleep disorders and development of somatic and psychopathological disorders, based on analysis of literature data the leading risk factors of development of oncological diseases are shown. The problems of instrumental (polysomnography, pulse oximetry) and clinical diagnosis of sleep disorders in childhood (insomnia, parasomnia) are highlighted in detail; much attention is given to obstructive sleep apnoea syndrome. Modern aspects of non-pharmacological and drug therapies for sleep disorders in children are discussed, a high efficacy of phytotherapeutic treatments developed on the basis of prescriptions of traditional Chinese medicine are demonstrated from the positions of evidence-based medicine. Diagnosis and correction of sleep disorders is a complex problem, the solution of which should take into consideration multiple causes of sleep disorders and mechanisms of its regulation. A differentiated comprehensive approach would enhance the effectiveness of treatment and improve the quality of life of patients.

*Key words:* apnoea, children, melatonin, sleep, phytotherapy

### Для корреспонденции:

Немкова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2  
Телефон: (495) 936-9452

Статья поступила 29.08.2014 г., принята к печати 20.02.2015 г.

Нарушения сна в детском возрасте являются актуальной проблемой современной педиатрии, поскольку встречаются очень часто: у 84% детей в возрасте до 2,5 лет, у 25% – в возрасте 3–5 лет и у 13,6% – в возрасте 6 лет [1, 2]. Расстройства сна у детей не только приводят к ухудшению дневного самочувствия, эмоционального настроения, когнитивных функций, работоспособности и школьной успеваемости,

но и сопряжены с нарастающим риском развития соматических заболеваний [1, 2]. Ввиду значительного негативного влияния нарушений сна на здоровье и качество жизни ребенка и его семьи важно проведение своевременной диагностики и комплексной медико-психологической коррекции этих патологических состояний с учетом патофизиологических и биохимических механизмов их развития, а также разнообразия клинических проявлений [1, 2]. В структуре нарушений сна у детей по частоте обращения преобладают сноговорение – 84%, затем следует ночное пробуждение – 60%, бруксизм – 45%, ночные страхи – 39%, ночной энурез – 25%, трудности засыпания – 16%, храп – 14%, ритмические движения – 9%, обструктивное апноэ сна – 3% [2].

В Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) нарушения сна представлены в следующих рубриках.

1. Расстройства сна (G47):

G47.0 – нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница);

G47.1 – нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния);

G47.2 – нарушения цикличности сна и бодрствования;

G47.3 – апноэ во сне (центральное, обструктивное);

G47.4 – нарколепсия и катаплексия;

G47.8 – другие нарушения сна, в том числе — синдром Клейне [Kleine W.] – Левина [Levin M.];

G47.9 – нарушение сна неуточненное.

2. Расстройства сна неорганической этиологии (F 51):

F51.0 – бессонница неорганической этиологии;

F51.1 – сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии;

F51.2 – расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии;

F51.3 – снохождение (сомнамбулизм);

F51.4 – ужасы во время сна (ночные ужасы);

F51.5 – кошмары;

F51.8 – другие расстройства сна неорганической этиологии;

F51.9 – расстройство сна неорганической этиологии неуточненное (эмоциональное расстройство сна) [3].

Также в МКБ-10 выделяют апноэ во сне у новорожденных (P28.3) и пиквикский синдром (E66.2).

Международная классификация расстройств сна (2005) включает следующие разделы [4].

1. Инсомнии.

2. Расстройства дыхания во сне.

3. Гиперсомнии центрального происхождения, не связанные с расстройством циркадного ритма сна, расстройством дыхания во сне или нарушенным по другим причинам ночным сном.

4. Расстройства циркадного ритма сна.

5. Парасомнии.

6. Расстройства движения во сне.

7. Отдельные симптомы, варианты нормы и нерешенные вопросы.

8. Другие расстройства сна.

Инсомнии – это повторяющиеся затруднения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающие, несмотря на наличие достаточного времени и воз-

можности для сна и проявляющиеся различными нарушениями дневной деятельности (усталость, нарушения внимания, сосредоточения или запоминания; социальная дисфункция; расстройства настроения; раздражительность; дневная сонливость; снижение мотивации и инициативности; склонность к ошибкам за рулем и на работе), мышечным напряжением, головной болью, гастроинтестинальными расстройствами, постоянной обеспокоенностью состоянием своего сна [5–7]. Психические расстройства у больных инсомнией выявляют в 2,5 раза чаще, чем у здоровых людей. Показано, что пожизненный риск развития депрессивных расстройств при инсомнии увеличивается в 4 раза [7].

Особой формой инсомнии является детская поведенческая инсомния [2]. Выделяют две формы этого расстройства: при инсомнии по типу неправильных ассоциаций засыпания у детей формируются неправильные ассоциации, связанные со сном (например, потребность засыпать только при укачивании, кормлении), а при попытке их прекратить или скорректировать возникает активное сопротивление ребенка, приводящее к сокращению времени сна [2]. Такие дети не засыпают вечером без активного участия родителей, ночью много раз пробуждаются и требуют подхода взрослых и предоставления привычных ассоциаций. При инсомнии по типу неправильных установок сна ребенок отказывается засыпать в установленное время или в определенном месте, выражая свой протест длительными и частыми просьбами покормить, сводить в туалет, успокоить (симптом «зова из-за двери») или приходит в родительскую постель спать по ночам [2].

Гиперсомнию определяют как состояние чрезмерной сонливости и приступов сна в дневное время или как затяжной переход к состоянию полного бодрствования при пробуждении. Одним из проявлений гиперсомнии является нарколепсия – заболевание, основным признаком которого являются приступы непреодолимой сонливости [2, 4].

Парасомнии – это достаточно распространенные феномены (до 37%), возникающие в процессе сна или при засыпании и пробуждении и не связанные непосредственно с расстройствами циркадного ритма «сон–бодрствование» (сноговорение, бруксизм, ночной энурез, снохождение, ночные страхи, кошмары, ритмичное двигательное расстройство) [2, 3].

Сноговорение – произнесение слов или звуков во время сна в отсутствие субъективного осознания эпизода [2]. Это доброкачественный феномен, который в детском возрасте встречается значительно чаще, чем во взрослом. Так, в категории «часто или каждую ночь» сноговорение имеет место у 5–20% детей и у 1–5% взрослых в общей популяции [2, 4].

Снохождение – форма измененного сознания, при которой сочетаются состояния сна и бодрствования. Во время эпизода сомнамбулизма человек встает с постели обычно в течение первой трети ночного сна и ходит, демонстрируя низкий уровень осознания, реактивности и двигательного умения; при пробуждении он обычно не вспоминает случившееся. Около 5% случаев снохождения носит эпилептический характер [2, 4].

Ночные страхи (ужасы) – ночные эпизоды крайнего ужаса и паники, сопровождаемые интенсивными восклицаниями, движениями и высоким уровнем вегетативных проявлений.

Ребенок садится или вскакивает с постели, обычно в течение первой трети ночного сна с паническим криком. При этом он не реагирует на обращенные к нему слова, а попытки успокоить могут привести к усилению страха или сопротивлению [2, 6]. Воспоминание о случившемся, если оно имеется, очень ограничено (обычно один или два фрагмента мысленных воображений). Ночные страхи встречаются у 1–4% детей, достигая «пика» в возрасте 4–12 лет [2, 6].

Кошмары – переживания во сне, перегруженные тревогой или страхом, яркие и обычно включающие темы, касающиеся угрозы жизни, безопасности или самооценки, имеющие тенденцию к повторению; больной помнит все детали содержания сна [2, 4, 6]. В течение типичного эпизода этого расстройства выражены вегетативные проявления, но нет заметных восклицаний или движений тела [2, 6].

К расстройствам движения, связанным со сном, помимо синдрома «беспокойных ног», относят ночные крампи, ритмические двигательные расстройства (группа стереотипных повторяющихся движений головы, туловища и конечностей), а также бруксизм [2, 4, 7].

Синдром «беспокойных ног» характеризуют неприятные, иногда болезненные ощущения в нижних конечностях, которые появляются чаще перед наступлением сна, нарастая к середине ночи (в дневное время – реже), и вызывают сильное желание двигать ногами. Эти движения облегчают состояние пациента и могут продолжаться от нескольких минут до нескольких часов, задерживая наступление сна. Выделяют как идиопатическую (наследственную), так и симптоматическую (вследствие дефицита железа, метаболических расстройств и др.) формы этого синдрома [2, 4, 7].

Периодические движения конечностей во сне – частые серии движений в конечностях (разгибание большого пальца, сгибание голеностопного сустава и др.), которые периодически повторяются во время сна с интервалами в 10–90 с. Пациент не подозревает о совершаемых движениях; это состояние может вызывать пробуждение, что приводит к фрагментации сна и дневной сонливости [2].

Связанные со сном качания головы проявляются в виде ритмичного качания головой (чаще в период, непосредственно предшествующий сну, реже во время сна), которое, как правило, существенно уменьшается к 2–3 годам жизни [2].

Бруксизм – эпизоды скрежетания зубами во время сна, чаще всего ассоциированные с дневными эмоциогенными ситуациями, а также проявлениями у ребенка синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [2, 4, 6].

Наиболее современным и объективным методом, «золотым стандартом» диагностики нарушений сна является полисомнография – метод длительной регистрации различных параметров жизнедеятельности организма во время ночного сна [8, 9]. Это исследование позволяет изучить продолжительность и структуру сна, определить, какие феномены встречаются во время сна и могут быть причиной его нарушения, а также исключить вторичные нарушения сна. Последние встречаются чаще, чем первичные; для них характерны неизменные показатели полисомнографии [8].

При полисомнографии регистрируют следующие обязательные параметры:

- электроэнцефалограмма (ЭЭГ);
- электроокулограмма (движения глаз) (ЭОГ);

- электромиограмма (тонус подбородочных мышц) (ЭМГ) [2, 8, 9].

Помимо этих показателей, возможна регистрация и дополнительных: движения нижних конечностей, электрокардиограмма (ЭКГ), храп, носоротовой поток воздуха, дыхательные движения грудной клетки и брюшной стенки, положение тела, степень насыщения крови кислородом – сатурация (SpO<sub>2</sub>) [2, 10].

Регистрация ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ необходима для определения стадий и структуры сна. В настоящее время в соответствии со стандартами Американской академии медицины сна рекомендуется записывать ЭЭГ в 6 отведениях (симметричные фронтальные, теменные, затылочные) для оптимальной расшифровки стадий сна [8].

Выделяют следующие фазы и стадии сна.

1. Фаза медленного сна (NREM – Non-rapid eye movement), которая включает 4 стадии:

- 1-я, при которой на ЭЭГ отмечают редукцию альфа- и бета-ритмов; на ЭМГ – снижение амплитуды, а на ЭОГ – медленные движения глазных яблок;

- 2-я, или стадия «сонных веретен», для которой характерны появление «сонных веретен» и высокоамплитудных «К-комплексов», снижение амплитуды на ЭМГ и редкие медленные движения глазных яблок на ЭОГ;

- 3-ю и 4-ю, или стадию «дельта-сна» характеризует дельта-ритм (20–50% в 3-й стадии и более 50% – в 4-й), низкая амплитуда ЭМГ, сохранение редких медленных движений глазных яблок.

2. Фаза быстрого сна (REM – Rapid eye movement), для которой характерны: быстрые движения глаз на ЭОГ; очень низкая амплитуда ЭМГ; физиологические миоклонии сна; «пилообразный» тета-ритм, сочетающийся с альфа- и бета-волнами; «вегетативная буря» с дыхательной и сердечной аритмией; колебания артериального давления и эпизоды апноэ [11].

Фазы медленного и быстрого сна составляют один цикл; у здорового человека в течение ночи такие циклы повторяются 4–6 раз. Длительность одного цикла колеблется от 60 до 100 мин, составляя в среднем около 90 мин; при этом в первой половине ночи в циклах больше представлена фаза медленного сна, в циклах второй половины ночи – фаза быстрого. У взрослого человека фаза быстрого сна занимает до 25% от общей длительности сна [2, 11].

Сон ребенка также делится на фазы, но они распределены иначе. В первые месяцы жизни быстрый сон составляет половину всего сна младенца, его представленность снижается до трети к двум годам, а в возрасте 10–14 лет составляет четверть длительности сна – как у взрослого человека [2, 11]. Сон у младенца начинается со стадии быстрого сна, тогда как у взрослых – с медленного. Следующая фаза быстрого сна появляется у них не раньше, чем через 90 мин от момента засыпания. Фаза быстрого сна повторяется у младенцев чаще, чем у взрослых, формируя укороченные до 45 мин циклы сна.

До 6 мес сон ребенка не может быть четко разделен на ЭЭГ-стадии, соответствующие зрелому паттерну сна; только после 6 мес архитектура сна младенца начинает напоминать таковую у взрослых [2, 11].

У новорожденных детей общее время сна равномерно распределено на дневное и ночное время суток, к году

жизни ночной сон является преобладающим и объединяется в один непрерывный эпизод. К 4-м годам большинство детей уже не испытывает необходимости в дневном сне, а в подростковом возрасте потребность в ночном сне сопоставима с таковой у взрослых [2, 11].

Для изучения сна можно применять различные виды инструментальных диагностических систем. В соответствии с международной классификацией, выделяют следующие диагностические сомнологические системы:

1. Стационарные, которые имеют 18–77 каналов, могут регистрировать 13 и более параметров, с определением стадии и общего времени сна. Эти системы предназначены для углубленной диагностики нарушений сна и, в частности, уточнения генеза ночных пароксизмальных состояний, включая эпилепсию, а также расстройств дыхания во сне. Как правило, эти системы используют в стационарных условиях, в сомнологических лабораториях под контролем персонала.

2. Мобильная полисомнографическая система (18–24 канала, 13 и более параметров). Исследование проводят без постоянного контроля персонала (в стационаре или амбулаторно).

3. Полиграфическая система, регистрирующая ограниченный набор параметров (4–10 каналов, 6–12 параметров), без определения стадий сна.

4. Скрининговые системы (респираторный мониторинг, компьютерная пульсоксиметрия) можно применять для первичной, скрининговой диагностики расстройств дыхания во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии [8, 9].

Актуальной и часто встречающейся в педиатрической практике проблемой сна являются расстройства дыхания во сне, – апноэ и гипопноэ сна, которые могут быть:

- обструктивными – обусловленными коллапсом дыхательных путей при продолжающихся дыхательных усилиях, при этом функция дыхательного центра сохранена;
- центральными (дыхание Чейна–Стокса и др.) – вследствие снижения или прекращения функции дыхательного центра; при этом дыхательные усилия отсутствуют, а дыхательные пути остаются открытыми (свободные);
- смешанными [8, 9, 11, 12].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодическим спадением верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях, снижением уровня кислорода крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью [8, 9, 12].

Для клинической картины СОАС характерны остановки дыхания во сне с последующими громкими всхрапываниями. Показано, что при тяжелой степени СОАС (400–500 апноэ за ночь) значительно увеличивается риск развития внезапной смерти во сне, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, инсульта [9, 11, 12].

В исследовании, проведенном E.Sforza и соавт. (2010), было показано, что у пациентов с СОАС риск смерти от сердечно-сосудистых причин возрастает в 5,2 раза; авторы в течение 18 лет наблюдали за пациентами с СОАС, не получавшими лечения [13].

Основными нейрокогнитивными осложнениями СОАС у взрослых являются выраженная дневная сонливость, раздражительность, сниженный фон настроения, апатия, снижение памяти и внимания, интеллектуальная деградация [14–18].

У 10–14% детей в возрасте 2–6 лет фиксируют храп, СОАС – у 1–3%, при этом пик заболеваемости приходится на возраст 2–8 лет [16, 17]. У недоношенных детей риск заболеваемости СОАС выше в 3–5 раз, чем у доношенных. Другими факторами риска являются аденотонзиллярная гипертрофия, аллергия, заболевания верхних и нижних дыхательных путей, хоанальный стеноз, смещение носовой перегородки, наследственные заболевания (СОАС при синдроме Дауна встречается в 80% случаев), гипотония, ожирение, заболевания и травмы центральной нервной системы [16, 17].

Общепризнанным критерием степени тяжести СОАС является частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). У детей с легкой степенью СОАС этот показатель варьирует от 1 до 5, со средней – от 5 до 15, с тяжелой – превышает 15 [9, 10].

Причинами формирования СОАС у детей являются: аденотонзиллярная гипертрофия, деформации лицевого скелета, ожирение, аллергический ринит, заболевания нервной системы (нейромышечные заболевания, боковой амиотрофический склероз и др.), при которых происходит нарушение работы мышц, отвечающих за поддержание просвета дыхательных путей в «открытом» состоянии во время сна [16, 17].

Среди психопатологических проявлений СОАС у детей отмечают: СДВГ, дневную сонливость, агрессию, соматизацию жалоб, депрессию, школьную неуспеваемость, отставание в физическом и психическом развитии [16, 17]. При СОАС тяжелой степени также развивается нарушение продукции соматотропного гормона и тестостерона, пики секреции которых происходят во время глубоких стадий сна (последние при СОАС практически отсутствуют), а также ожирения [18].

Основным методом диагностики СОАС является полисомнография, скрининговой методикой – компьютерная пульсоксиметрия [9, 19]. Согласно рекомендациям Американской Академии педиатрии (2000), необходимо проведение скринингового исследования на предмет СОАС у всех детей с храпом [20, 21].

Мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия (МКП) – метод длительного мониторинга сатурации и пульса с применением специальных портативных приборов – пульсоксиметров [9, 10, 19]. Для мониторинга применяют компьютерные пульсоксиметры, обеспечивающие регистрацию сигнала с дискретностью раз в несколько секунд (от 1 до 10 с) [24–26]. Подсчет количества эпизодов десатурации (снижение насыщения крови кислородом) в час, или индекс десатураций свидетельствует о количестве апноэ и гипопноэ в час [24, 26]. По данным различных авторов, чувствительность этого метода составляет от 31 до 98%, специфичность – от 41 до 100% [25, 26].

Алгоритм диагностики СОАС включает несколько этапов [9, 10].

На первом этапе на основании жалоб, анамнеза, физического осмотра и наличия соматических диагнозов, при которых высока вероятность СОАС, формируют группу риска.

На следующем этапе показано проведение компьютерной пульсоксиметрии у пациентов этой группы. В тех случаях, когда индекс десатурации не превышает 5 в час, диагноз СОАС маловероятен, и дальнейшее обследование не проводят. Если этот индекс находится в пределах от 5 до 15 в час, то диагноз СОАС возможен; необходимо проведение уточняющих исследований (кардиопульмональный мониторинг, полисомнография). При индексе десатураций, превышающем 15, диагноз СОАС можно считать подтвержденным.

На третьем этапе выполняют уточняющий метод диагностики в соответствии с рекомендациями Американской медицинской ассоциации (полисомнография, кардиопульмональный и респираторный мониторинг) [9, 10].

Сходную с СОАС клиническую картину может давать синдром центрального апноэ сна (дыхание Чейна—Стокса), при котором также наблюдают циклические остановки дыхания [9, 10]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику между этими расстройствами, так как лечебная тактика при них различна. Кардинальным дифференциально-диагностическим признаком является наличие или отсутствие дыхательных движений во время эпизода апноэ: при СОАС, несмотря на отсутствие носоротового потока воздуха, дыхательные усилия сохраняются [9]. При дыхании Чейна—Стокса прекращение вентиляции обусловлено нарушением импульсации дыхательного центра и отсутствием движений грудной клетки и брюшной стенки [2, 9, 10]. Наличие у пациента тяжелой сердечной недостаточности, инсультов или тяжелых травм головы в анамнезе с большей вероятностью указывает на возможность дыхания Чейна—Стокса, хотя и не исключает сопутствующего СОАС [9]. СОАС обнаруживают приблизительно в 20 раз чаще, чем дыхание Чейна—Стокса [9].

У взрослых пациентов основным методом лечения СОАС является неинвазивная вспомогательная вентиляция легких посредством создания постоянного положительного давления в дыхательных путях [9, 10, 25]. В англоязычной литературе этот метод получил название CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)-терапия [25]. При CPAP-терапии постоянное положительное давление в дыхательных путях поддерживают в течение всего дыхательного цикла, что препятствует их спаданию и устраняет основной механизм развития заболевания (циклическое перекрытие дыхательных путей на уровне глотки). Для создания положительного давления используют небольшой компрессор, который подает постоянный поток воздуха под определенным давлением в дыхательные пути через гибкую трубку и носовую маску [9, 21, 25].

Показаниями к CPAP-терапии являются умеренная или тяжелая степень СОАС вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов заболевания, а также легкая степень СОАС при наличии документированных симптомов дневной сонливости, нарушений когнитивных функций, нарушений настроения, бессонницы или документированной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца или нарушений мозгового кровообращения в анамнезе [9–11, 25]. Абсолютных противопоказаний к проведению CPAP-терапии не выявлено. Тем не менее этот метод следует назначать с осторожностью, взвешивая возможные риски и пользу у пациентов с такими состояниями, как буллезная болезнь легких; рецидивирующие синуситы и глазные ин-

фекции; тяжелая дыхательная недостаточность; выраженная гипотония; дегидратация; наличие в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, утечек спинномозговой жидкости, респираторного дистресс-синдрома; предшествующие хирургические вмешательства на мозге, среднем или внутреннем ухе, гипофизе; частые носовые кровотечения [9–11]. Адекватную приемлемость лечения определяют как регулярное проведение CPAP-терапии более 4,5 часов за ночь. Применение CPAP-терапии приводит к нормализации мозгового и системного кровотока уже после первой ночи лечения [9–11]. Для достижения максимального положительного эффекта в отношении нейрокогнитивных симптомов может понадобиться до 2 мес CPAP-терапии [25]. У детей CPAP-терапия особенно показана при сопутствующем ожирении, а также у пациентов с краниофациальными аномалиями [9, 21].

В международных стандартах для большей части детей с СОАС аденотонзиллэктомия выделяют как метод лечения первой линии, более того, сочетание СОАС и увеличенных миндалин является абсолютным показанием для ее проведения [22, 26]. Этот метод эффективен более чем у 80% детей: значительное улучшение поведения, настроения, внимания, дневной активности и способности к обучению отмечают уже через 6 мес после проведенной операции [22, 26].

В случае сочетания храпа и СОАС с аллергическим ринитом, носовой обструкцией и аденотонзиллярной гипертрофией препаратами выбора являются топические кортикостероиды [23, 24, 27]. На фоне применения этих препаратов у детей уменьшаются размеры аденоидов и миндалин, улучшаются параметры дыхания во сне. Мометазон фууроат разрешен к применению с 2-летнего возраста у детей с аллергическим ринитом, аденотонзиллярной гипертрофией, храпом и апноэ сна, когда применение топических кортикостероидов является первой линией лечения [27]. Показано, что применение этого препарата у пациентов с храпом в течение 3 мес в дозе 200 мкг/сут приводит к существенному уменьшению храпа и улучшению сна [27]. Использование мометазона в виде назального спрея в течение 40 дней (50 мкг в каждую половину носа в день) способствует уменьшению симптомов носовой обструкции и размера аденоидов у 77,7% пациентов. Этот препарат не вызывает изменений в слизистой оболочке носа при длительном применении, не влияет на рост детей и не оказывает воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, поскольку системная его биодоступность при топическом применении меньше, чем у других стероидов [27]. Проспективное наблюдение в течение 9 мес за пациентами после прекращения лечения показало отсутствие «рикошетного» усиления симптомов или возобновления роста аденоидов и миндалин [27]. У детей с гипертрофией аденоидов лечение мометазоном должно предшествовать принятию решения об оперативном вмешательстве [23, 24, 27].

У детей с СОАС топические кортикостероиды назначают курсом (не менее 40 дней), с последующей повторной оценкой тяжести СОАС и определением дальнейшей тактики лечения. В случае устранения нарушений дыхания во сне или существенного облегчения СОАС (снижение ИАГ < 5) возможно продолжение консервативного лечения, при со-

хранении ИАГ  $\geq 5$  рекомендуется удаление аденоидов и увеличенных небных миндалин [20–24, 27].

В последние годы исследователи уделяют большое внимание связи СОАС с развитием онкологических заболеваний [28–33]. В эксперименте на мышах было показано увеличение в 2 раза скорости роста меланомы и легочного метастазирования на фоне смоделированной гипоксии по типу СОАС [29, 30].

Исследование, проведенное в США F.J.Nieto и соавт. (2012), выявило ассоциацию СОАС и рака. Авторы наблюдали 1552 респондента в течение 22 лет; смертность от рака у пациентов с тяжелой СОАС была в 8 раз выше [31].

Обследование 8900 пациентов в течение 5 лет в Испании также показало связь ремиттирующей гипоксемии при СОАС и развития рака. В этом исследовании определяли индекс гипоксемии, который отражает процент ночного сна с уровнем насыщения крови кислородом ниже 90%. Было обнаружено, что при повышении индекса гипоксемии более 12% риск заболеть раком возрастал в 2,3 раза по сравнению с теми пациентами, у которых индекс гипоксемии находился в границах нормы (менее 0,8%) [32, 33]. Полученные результаты согласуются с данными другого исследования, свидетельствующего о том, что гипоксия играет существенную роль в ангиогенезе опухоли и ее росте путем регулирования транскрипции генов в ответ на гипоксический стресс [34].

Связь между раком и расстройствами сна была также обнаружена при обследовании 56 пациентов со злокачественной меланомой. Выраженность апноэ сна имела положительную корреляционную связь с «агрессивностью» меланомы: у 34 (60,7%) пациентов имело место апноэ сна, из них у 8 (14,3%) — тяжелой степени; авторы предположили, что апноэ сна может быть предиктором прогрессирования меланомы [33].

Таким образом, крайне актуальным и нуждающимся в дополнительном изучении представляется вопрос: возможно ли с помощью коррекции СОАС (CPAP-терапия и др.) увеличить выживаемость больных раком?

По мнению исследователей, одним из факторов, определяющих корреляцию нарушений сна и повышения онкозаболеваемости, может являться нарушение синтеза мелатонина [35–40].

Мелатонин участвует практически во всех процессах жизнедеятельности; он контролирует многие функции организма: сон, деятельность сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем. Известно, что мелатонин является основным гормоном, продуцируемым пинеалоцитами в эпифизе (80%), в сетчатке и кишечнике, тимусе, поджелудочной железе [35–37]. Синтез мелатонина в эпифизе эффективно происходит только с наступлением темноты, во сне и снижается в светлую фазу суток. Концентрация его в крови нарастает с наступлением темноты и достигает своего максимума за 1–2 ч до пробуждения. У человека секреция мелатонина эпифизом совпадает с привычными часами сна. Мелатонин имеет короткий период полураспада (около 30 мин); он выделяется с мочой в виде 6-гидроксимелатонин-сульфата [35–37].

У здоровых детей уровень мелатонина в крови постепенно нарастает вплоть до года и сохраняется на достаточно высоком уровне до пубертатного периода. Наиболее высо-

кую пиковую ночную концентрацию мелатонина (около 325 пг/мл или 1400 пмоль/л) наблюдают в возрасте 1–3 лет (при этом ночной уровень мелатонина выше дневного примерно в 40 раз), после чего она постепенно снижается [36]. У маленьких детей этот гормон выполняет две функции: увеличивает продолжительность сна и подавляет секрецию половых гормонов. В период полового созревания количество циркулирующего в крови гормона снижается, уменьшается амплитуда суточного ритма его секреции эпифизом, разница между ночным и дневным уровнем сокращается до 6–10 раз. У молодых людей среднее количество мелатонина днем и пик в середине ночи составляет 10 и 60 пг/мл (40 и 260 пмоль/л) соответственно [36, 37]. Известно, что мелатонин оказывает антигонадотропное действие, и снижение его уровня ускоряет половое созревание [37].

В последние годы были идентифицированы рецепторы к мелатонину во многих органах (головной мозг, сетчатка глаза, кишечник, яичники и кровеносные сосуды). Выявлено 2 типа рецепторов к мелатонину:

- цитоплазматические (MT1, MT2, TM3), обнаруженные в супрахиазмальном ядре, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий и мозжечке;
- ядерные (новый подкласс семейства так называемых, орфановых ядерных ретиноидных рецепторов ROR/RZR), расположенные в различных ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза, эпифизе [36, 37]. Это семейство включает продукты экспрессии генов альфа-, бета- и гамма-ROR.

Рецепторы в супрахиазматических ядрах гипоталамуса, очевидно, регулируют циркадианный ритм, а рецепторы, которые находятся в эпителиальных тканях (например, в эндотелии артерий), – кардиоваскулярную функцию. Известно, что мелатонин оказывает релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру сосудов, улучшая тем самым микроциркуляцию [36, 37]. Мелатонин выполняет в организме такие задачи, как: биоритмологическая функция (регуляции циркадианных ритмов); терморегуляция, индукция сна; антиоксидантный эффект; антистрессорное действие; регуляция полового развития, иммуномодулирующее действие [35–37]. Нарушение ритма и количественной продукции мелатонина является пусковым моментом, на начальных этапах приводящим к возникновению десинхроноза, за которым уже следуют органические патологические изменения [35–39].

Известно, что мелатонин тормозит пролиферативную активность клеток и повышает уровень апоптоза, препятствуя возникновению и развитию опухолевого процесса, замедляя рост некоторых линий опухолевых клеток, что, возможно, обусловлено онкостатическим и иммуномодулирующим действием [37, 38]. К иммуномодулирующим эффектам мелатонина относят: усиление иммунного ответа, увеличение активности Т- и В-иммунных клеток, повышение синтеза гамма-интерферона и интерлейкинов в лимфоцитах-хелперах, а также фактора некроза опухоли [37, 38].

Ряд проведенных исследований подтверждает возможность мелатонина как предупреждать, так и ингибировать рост рака молочной железы (и других гормонозависимых опухолей), повышать противоопухолевую активность противоопухолевых препаратов, а также снижать окислительный стресс, связанный с проведением химио- и лучевой терапии [39–43]. Было также обнаружено, что применение

мелатонина оказывает угнетающее влияние на возникновение и развитие опухолей поджелудочной железы, печени, почек, кишечника, полости рта, костей, крови, мозга, что свидетельствует о значительной широте спектра антиканцерогенного эффекта мелатонина [43–50]. Результаты исследований подтверждают, что высокие дозы мелатонина, введенные параллельно с лучевой и химиотерапией, могут не только снизить их побочные эффекты, но и существенно увеличить выживаемость пациентов [51, 52].

В последние годы большое внимание уделяют антистрессорному действию мелатонина, в основе которого лежит уменьшение активности тонуса симпатической и гипоталамо-надпочечниковой систем, снижение уровня кортикостероидов, увеличение синтеза эндорфинов [36, 37]. Способность мелатонина восстанавливать и сохранять естественную структуру сна у пациентов с инсомнией выступает как хроностабилизатор — регулятор фаз для цикла «сон-бодрствование» [53, 54]. Результаты современных исследований свидетельствуют, что мелатонин не только является эффективным и безопасным средством лечения нарушений сна у взрослых и детей, но и положительно влияет на когнитивные функции у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [55, 56]. Синтезированный из аминокислот растительного происхождения аналог мелатонина — препарат Мелаксен — способствует нормализации ночного сна: ускоряет засыпание, улучшает качество сна, нормализует циркадные ритмы [57]. Препарат не вызывает привыкания и зависимости; его принимают внутрь за 30–40 мин до сна.

Несмотря на экспериментальные данные, демонстрировавшие положительный эффект применения мелатонина у пациентов с онкологическими заболеваниями, этот метод нуждается в дополнительном изучении. До настоящего времени противопоказанием к использованию Мелаксена являются: лейкоз, лимфома, лимфогранулематоз и миелома, а также другие патологические соматические состояния [57].

У детей для лечения нарушений сна широко используют седативные свойства различных трав (валериана, пустырник, мелисса, хмель, ромашка, пион) в различных сочетаниях [2, 6, 11]. Интерес вызывают результаты экспериментальных исследований, проведенных в Хэйлундзянском Университете китайской традиционной медицины, свидетельствующие о высокой эффективности применения при нарушениях сна комплексных растительных препаратов, созданных на основе традиционных китайских рецептов [58–60]. Показано, что широко используемое в Китае для лечения нарушений сна средство «Sini Sun», созданное на основе традиционного китайского рецепта и включающее растительные компоненты (*Radix Bupleuri* (корень володушки), *Radix Paeoniae Alba* (корень белого пиона), *Radix Glycyrrhizae* (корень солодки) и *Fructus Aurantii Immatures* (плоды померанца)), влияет на функционирование серотонинергической системы и потенцирует эффект снотворных средств (пентобарбитал) [58].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования, посвященного изучению популярного в традиционной китайской медицине средства «Zhusha Anshen Wan», в состав которого входят *Rhizoma Coptidis* (корневище коптиса китайского), *Radix Glycyrrhizae* (корень солодки), *Radix Angelicae Sinensis* (корень дудника китайского), *Cinnabaris*

(киноварь), *Rehmannia Rhizome* (корневище реймании, или китайской наперстянки), свидетельствуют о дозозависимом эффекте препарата. При применении низких доз зафиксировано возрастание представленности SWS (Slow-wave sleep) 2-й фазы сна, средних — увеличение общего времени сна за счет представленности 1-й и 2-й его медленных фаз (SWS1, SWS2). Применение высоких доз приводило к увеличению не только общего времени сна и представленности фаз SWS1 и SWS2, но и REM-фазы. Эти изменения свидетельствуют о более выраженном воздействии препарата на продолжительность и структуру сна по сравнению с химически синтезированными снотворными при отсутствии существенных побочных эффектов [59]. Результаты этого исследования, демонстрирующие возможности дифференцированной терапии инсомний, представляются важными с точки зрения коррекции когнитивных расстройств, возникающих вследствие нарушений сна. Изучение когнитивных функций в условиях депривации сна показало, что элиминация парадоксальной REM-фазы сна приводит к значительному снижению внимания, памяти и способности к обучению, а также к повышению агрессивности [60–61].

Показана высокая эффективность применения *Rhodiola sachalinensis* (радиолы сахалинской) как седативного и улучшающего сон средства: исследователи Хэйлундзянского Университета китайской традиционной медицины выявили как увеличение продолжительности сна, так и нормализацию его структуры. Авторы связывают эти эффекты с возможным влиянием салидрозида — одного из основных гликозидов радиолы на серотонинергическую систему [62].

Представители семейства валериановых, которое включает около 200 видов, произрастающих в Северной Америке, Азии и Европе, традиционно активно используют в фитотерапии различных заболеваний нервной системы у детей и взрослых [63]. Исследователями установлено, что валериана, наиболее часто применяемая в качестве седативного средства, содержит более 150 активных компонентов, которые определяют широкий спектр ее действия и обеспечивают анксиолитический, противосудорожный, антимикробный и антиоксидантный эффекты [63].

Исследование, также проведенное в Хэйлундзянском Университете китайской традиционной медицины и посвященное выделению и изучению активных компонентов *Valeriana amurensis* (валерианы амурской), которая наиболее часто встречается в провинции Хэйлундзян (Китай), показало, что седативный эффект валерианы, а также ее положительное влияние на продолжительность и структуру сна обеспечивают соединения, принадлежащие к группе сесквитерпенов (в том числе и производные валериановой кислоты). В процессе исследования было выявлено 11 уже известных сесквитерпенов и выделены новые их представители (производные кариофиллена), обладающие высокой биологической и фармакологической активностью [63].

Исследование генетических аспектов нарушений сна проводят на дрозофилах, поскольку их цикл «сон-бодрствование» совпадает с циклом млекопитающих, что определяет частое их использование в качестве экспериментальной модели изучения сна. Группа ученых Хэйлундзянского Университета китайской традиционной медицины показала, что при наличии у дрозофил делеции Df(3R)Esp13/TM6c про-

должительность сна снижалась более чем в 2 раза по сравнению с дикими штаммами, у которых эта делеция отсутствовала [64]. Представляется перспективным исследование этого вопроса уже в клинических испытаниях для выявления факторов риска, способствующих возникновению нарушений сна, с целью их профилактики и своевременной коррекции.

Помимо препаратов растительного происхождения и мелатонина, в педиатрической практике для лечения нарушений сна, начиная с 15 лет, разрешен к применению доксиламин, обладающий выраженным снотворным действием. Этот препарат особенно показан пациентам с осложненным аллергологическим анамнезом и является единственным препаратом с достаточно сильным снотворным действием, который разрешен к применению у больных с синдромом апноэ во сне.

Методы немедикаментозной коррекции нарушений сна у детей должны предшествовать и сопровождать лекарственную терапию [2, 6, 11].

«Гигиена сна» включает такие мероприятия, как:

- соблюдение режима сна и бодрствования;
- пробуждение и укладывание ребенка в одно и то же время;
- ограничение перед сном умственной и физической активности, а также приема стимулирующих напитков (особенно содержащих кофеин, уменьшающий выработку мелатонина);
- обеспечение комфортных условий сна (минимальный уровень освещенности, прохладная температура воздуха – понижение температуры окружающей среды и тела инициирует наступление сна);
- ограничение объемов принимаемых перед сном пищи и жидкости.

Разработаны специальные методы поведенческой терапии детской инсомнии, включающие тактики «проверки и выдержки» или «постепенного погашения». При использовании первого метода ребенка укладывают спать только в его в кроватку, родители игнорируют связанные с этим протесты в течение определенного времени, затем подходят, поправляют постель и снова возвращаются к себе, что способствует изменению «неправильных» ассоциаций засыпания на «правильные» (сон в своей кроватке). При другом способе родители оставляют ребенка засыпать в комнате одного, но говорят, что «выйдут и скоро вернуться», предотвращая таким образом протестное поведение и постепенно удлиняют периоды отсутствия [2, 6, 11].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что последствия нарушений сна у детей охватывают широкий спектр психопатологических состояний и соматических заболеваний, что приводит к значительному снижению качества жизни и социальной адаптации. Диагностика и коррекция расстройств сна в детском возрасте является сложной проблемой, при решении которой необходимо учитывать многообразие причин и клинических проявлений нарушений сна, нейрофизиологических и биохимических механизмов его регуляции.

Дифференцированный комплексный подход позволит повысить эффективность лечения и профилактики психических и соматических заболеваний, а также улучшить качество жизни ребенка и его семьи.

## Литература

1. Petit D, Touchette E, Trambly RE, Boivin M, Montplaisir J. Dyssomnias and Parasomnias in Early Childhood. *Pediatrics*. 2006;119(5):1016-25.
2. Левин ЯИ, Ковров ГВ, Полуэктов МГ, Корабельникова ЕА, Стрыгин КН, Тарасов БА и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005.
3. МКБ-10. М.: Медицина, 2003.
4. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2<sup>nd</sup> ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
5. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):7-10.
6. Захаров АИ. Дневные и ночные страхи у детей. СПб., Союз, 2004.
7. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
8. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1994;17:372-7.
9. Бузунов РВ, Легейда ИВ, Царева ЕВ. Синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М., 2013.
10. Бузунов РВ, Иванова ИЛ, Кононов ЮН, Лопухин ЮН, Максимов НИ, Пименов ЛТ. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне. Учебное пособие. Ижевск, 2013.
11. Вейн АМ, Елигулашвили ТС, Полуэктов МГ. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002.
12. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2009;31(8):1071-8.
13. Sforza E, Roche F, Catherine Thomas-Anterion C. Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the synapse study. *Sleep*. 2010;33(4):515-21.
14. Beebe D, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003;26(3):298-307.
15. Jackson M, Howard M, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011;190:53-68.
16. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Medicine*. 2010;11(7):708-13.
17. Abreu R, Rocha R, Lamonier J, Guerra A. Etiology, clinical manifestations and concurrent findings in mouth-breathing children. *J Pediatr*. 2008;84(6):529-35.
18. Grunstein R, Handelsman D, Lawrence S, Blackwell C, Caterson I, Sullivan C. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnoea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):352-8.
19. Nuber R, Varvria J, Karrer W. Predictive value of nocturnal pulse oximetry in sleep apnea screening. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;116:120-2.
20. American Medical Association. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). MLN Matters Number: MM6048. 2008. – URL: <http://www.cms.gov/mlnmattersarticles/downloads/mm6048.pdf>.
21. American Academy of Pediatrics Policy Statement Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. 2002;109(4):704-12.
22. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Best evidence statement (BEST). Long-term outcomes in obstructive sleep apnea. Cincinnati, 2009.
23. Mintz M, Garcia J, Diener P, Liao Y, Duclay L, Georges G. Triamcinolone acetate aqueous nasal spray improves nocturnal rhinitis-related quality of life in patients treated in a primary care setting: the Quality of Sleep in Allergic Rhinitis study.



- Annals of Allergy, Asthma Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, Immunology. 2004;92(2):255-61.
24. Hultcrantz E, Harder L, Harder H, Zetterlun L, Roberg K. To treat snoring with nasal steroids – effects on more than one level. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(1):124-31.
  25. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Giola MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003;61:87-92.
  26. Garetz S. Behavior, cognition and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep disordered breathing. *Otolaryngology-HNSurgery.* 2008;138:19-26.
  27. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics.* 2007;119(6):1392-7.
  28. Мельников АЮ. Апноэ во сне и рак. М., 2013.
  29. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Europ Respir J.* 2012;39(1):215-6.
  30. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimenti L, Navajas D, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med.* 2012;13(10):1254-60.
  31. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2012;186:190-4.
  32. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. Association between sleep apnea and cancer incidence. Longitudinal study of 8900 patients from the multicenter Spanish Cohort. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2012;185: A6723.
  33. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish Cohort. *Amer J Respir Crit Care Med.* 2012.
  34. Kim KJ, Choi JS, Kang I, Kim KW, Jeong CH, Jeong JW. Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model. *J Pineal Res.* 2013;54(3):264-70.
  35. Анисимов ВН, Батурич ДА, Айламазян ЭК. Эпифиз, свет и рак молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2002;48:524-35.
  36. Комаров ФИ, Рапопорт СИ, Малиновская НК, Анисимов ВН. Мелатонин в норме и патологии. М.: ИД Медпрактика-М, 2004.
  37. Каладзе НН, Соболева ЕМ, Скоромная НН. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина. *Здоровье ребенка.* 2010;2:23.
  38. Сорочан ПП, Громакова ИС, Прохач НЭ, Громакова ИА, Иваненко МО. Применение мелатонина в онкологической практике. *Международный медицинский журнал.* 2012;3:68-73.
  39. Кураласов АК. Хронотерапия в комплексном лечении первично распространенного рака молочной железы. *Методические рекомендации.* Алма-Ата, 1989.
  40. Daribaeva A, Talaeva S, Kuralasov A, Balmukanov S. Intratumoral sensitization in mammary cancer patients. Ninth international conference on chemical modifiers of cancer treatment. London-Oxford, 1995.
  41. Proietti S, Cucina A, Reiter RJ, Bizzarri M. Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(12):2139-57.
  42. Jung JH, Sohn EJ, Shin EA, Lee D, Kim B, Jung DB, et al. Melatonin suppresses the expression of 45S preribosomal RNA and upstream binding factor and enhances the antitumor activity of puromycin in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013.
  43. Jaworek J, Leja-Szpak A. Melatonin influences pancreatic cancerogenesis. *Histol Histopathol.* 2013.
  44. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Brit J Cancer.* 2013;109(1):83-91.
  45. Park EJ, Woo SM, Min KJ, Kwon TK. Transcriptional and post-translational regulation of Bim controls apoptosis in melatonin-treated human renal cancer Caki cells. *J Pineal Res.* 2014;56(1):97-106.
  46. Wang J, Guo W, Chen W, Yu W, Tian Y, Fu L, et al. Melatonin potentiates the antiproliferative and pro-apoptotic effects of ursolic acid in colon cancer cells by modulating multiple signaling pathways. *J Pineal Res.* 2013;54(4):406-16.
  47. Cutando A, Aneiros-Fernández J, Aneiros-Cachaza J, Arias-Santiago S. Melatonin and cancer: current knowledge and its application to oral cavity tumours. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(8):593-7.
  48. Cheng Y, Cai L, Jiang P, Wang J, Gao C, Feng H, et al. SIRT1 inhibition by melatonin exerts antitumor activity in human osteosarcoma cells. *Europ J Pharmacol.* 2013;715(1-3):219-29.
  49. Casado-Zapico S, Martín V, García-Santos G, Rodríguez-Blanco J, Sánchez-Sánchez AM, Luño E, et al. Regulation of the expression of death receptors and their ligands by melatonin in haematological cancer cell lines and in leukaemia cells from patients. *J Pineal Res.* 2011;50(3):345-55.
  50. Zarogoulidis P, Darwiche K, Huang H, Spyrtos D, Yarmus L, Li Q, et al. Time recall; future concept of chronomodulating chemotherapy for cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013;14(6):632-42.
  51. Cutando A, López-Valverde A, Arias-Santiago S, DE Vicente J, DE Diego RG. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2012;32(7):2747-53.
  52. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther.* 2012;11(4):293-303.
  53. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:640-9.
  54. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging.* 2014;18(9):947-61.
  55. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis.* 2012;1(3):280-91.
  56. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ.* 2006;332(7538):385-93.
  57. Левин ЯИ. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии. *РМЖ.* 2005;13(7):498-500.
  58. Li T, Huang L, Yu S, Tang X. Involvement of serotonergic system in potentiating pentobarbital-induced sleep of Sini San lyophilized powder. *Sleep.* 2009;32:287.
  59. Wang Y, Jin J, Li T. The effect of Zhusha Anshen Wan decoction on states of the sleep-waking cycle in insomnic rats. *Neural Regen Research.* 2008;3(4):398-401.
  60. Xu R, Grigoryev N, Li T, Bian H, Zhang R, Liu X. Development of hexagonal maze procedure for evaluating memory in rat. *Biomedical Reports.* 2013;1:134-8.
  61. Ratcliff R, Hans PA, Dongen V. Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychon Bull Rev.* 2009;16:742-51.
  62. Li T, Xu G, Wu L, Sun C. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of salidroside from the Chinese medicinal plant *Rhodiola sachalinensis*. *Phytomedicine.* 2007;14:601-4.
  63. Wu J, Wang G, Du X, Song N, Zou Z, Chen J, et al. A caryophyllane-type sesquiterpene, caryophyllenol A from *Valeriana amurensis*. *Fitoterapia.* 2014; 1-7.
  64. Li T, Zhang K, Huang L. Identifying reduced sleep genes using a drosophila model. *Sleep.* 2012;35:12.
  65. Левин ЯИ, Стрыгин КН. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней.* 2005;6(2):23-6.

## References

- Petit D, Touchette E, Trambly RE, Boivin M, Montplaisir J. Dysnomias and Parasomnias in Early Childhood. *Pediatrics*. 2006;119(5):1016-25.
- Levin Yal, Kovrov GV, Poluektov MG, Korabel'nikova EA, Strygin KN, Tarasov BA, et al. *Insomniya, sovremennye diagnosticheskie i lechebnye podkhody*. Moscow: Medpraktika-M, 2005. (In Russian).
- MKB-10. Moscow: Meditsina, 2003. (In Russian).
- American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual*. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Roth T. *Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences*. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5):7-10.
- Zakharov AI. *Dnevnye i nochnye strakhi u detey*. Saint Petersburg, Soyuz, 2004. (In Russian).
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. *Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults*. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
- Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea*. *Sleep*. 1994;17:372-7.
- Buzunov RV, Legeyda IV, Tsareva EV. *Sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detey. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow, 2013. (In Russian).
- Buzunov RV, Ivanova IL, Kononov YuN, Lopukhin YuN, Maksimov NI, Pimenov LT. *Komp'yuternaya pul'soksimetriya v diagnostike narusheniy dykhaniya vo sne*. Uchebnoe posobie. Izhevsk, 2013. (In Russian).
- Veyn AM, Eligulashvili TS, Poluektov MG. *Sindrom apnoe vo sne i drugie rasstroystva dykhaniya, svyazannye so snom: klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow: Eydos Media, 2002. (In Russian).
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. *Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the wisconsin sleep cohort*. *Sleep*. 2009;31(8):1071-8.
- Sforza E, Roche F, Catherine Thomas-Anterion C. *Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the synapse study*. *Sleep*. 2010;33(4):515-21.
- Beebe D, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. *The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data*. *Sleep*. 2003;26(3):298-307.
- Jackson M, Howard M, Barnes M. *Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders*. *Prog Brain Res*. 2011;190:53-68.
- Gozal D, Kheirandish-Gozal L. *New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children*. *Sleep Medicine*. 2010;11(7):708-13.
- Abreu R, Rocha R, Lamonier J, Guerra A. *Etiology, clinical manifestations and concurrent findings in mouth-breathing children*. *J Pediatr*. 2008;84(6):529-35.
- Grunstein R, Handelsman D, Lawrence S, Blackwell C, Caterson I, Sullivan C. *Neuroendocrine dysfunction in sleep apnoea: reversal by continuous positive airways pressure therapy*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(2):352-8.
- Nuber R, Varvrina J, Karrer W. *Predictive value of nocturnal pulse oximetry in sleep apnea screening*. *Schweiz Med Wochenschr*. 2000;116:120-2.
- American Medical Association. *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA)*. MLN Matters Number: MM6048. 2008. – URL: <http://www.cms.gov/mlnmattersarticles/downloads/mm6048.pdf>.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement *Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. 2002;109(4):704-12.
- Cincinnati Children's Hospital Medical Center. *Best evidence statement (BEST). Long-term outcomes in obstructive sleep apnea*. Cincinnati, 2009.
- Mintz M, Garcia J, Diener P, Liao Y, Duclay L, Georges G. *Triamcinolone acetamide aqueous nasal spray improves nocturnal rhinitis-related quality of life in patients treated in a primary care setting: the Quality of Sleep in Allergic Rhinitis study*. *Annals of Allergy, Asthma Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, Immunology*. 2004;92(2):255-61.
- Hultcrantz E, Harder L, Harder H, Zetterlun L, Roberg K. *To treat snoring with nasal steroids – effects on more than one level*. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(1):124-31.
- Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Giola MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, et al. *Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP)*. *Brain Res Bull*. 2003;61:87-92.
- Garetz S. *Behavior, cognition and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep disordered breathing*. *Otolaryngology-HNSurgery*. 2008; 138:19-26.
- Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. *The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study*. *Pediatrics*. 2007;119(6):1392-7.
- Mel'nikov AYu. *Apnoe vo sne i rak*. Moscow, 2013. (In Russian).
- Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, et al. *Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea*. *Europ Respir J*. 2012;39(1):215-6.
- Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimenti L, Navajas D, et al. *Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea*. *Sleep Med*. 2012;13(10):1254-60.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. *Sleep disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study*. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2012;186:190-4.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. *Association between sleep apnea and cancer incidence. Longitudinal study of 8900 patients from the multicenter Spanish Cohort*. *Amer J Respir Crit Care Med*. 2012;185: A6723.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Peña Mde L, Masdeu MJ, et al. *Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish Cohort*. *Amer J Respir Crit Care Med*, 2012.
- Kim KJ, Choi JS, Kang I, Kim KW, Jeong CH, Jeong JW. *Melatonin suppresses tumor progression by reducing angiogenesis stimulated by HIF-1 in a mouse tumor model*. *J Pineal Res*. 2013;54(3):264-70.
- Anisimov VN, Baturin DA, Aylamazyan EK. *Epifiz, svet i rak molochnoy zhelezy*. *Voprosy onkologii*. 2002;48:524-35. (In Russian).
- Komarov FI, Rapoport SI, Malinovskaya NK, Anisimov VN. *Melatonin v norme i patologii*. Moscow: ID Medpraktika-M, 2004. (In Russian).
- Kaladze NN, Soboleva EM, Skoromnaya NN. *Itogi i perspektivy izucheniya fiziologicheskikh, patogeneticheskikh i farmakologicheskikh effektiv melatonina*. *Zdorov'ye rebenka*. 2010;2:23. (In Russian).
- Sorochan PP, Gromakova IS, Prokhach NE, Gromakova IA, Ivanenko MO. *Primenenie melatonina v onkologicheskoy praktike*. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2012;3:68-73. (In Russian).
- Kuralasov AK. *Khronoterapiya v kompleksnom lechenii pervichno rasprostranennogo raka molochnoy zhelezy*. *Metodicheskie rekomendatsii*. Alma-Ata, 1989. (In Russian).
- Daribaeva A, Talaeva S, Kuralasov A, Balmukanov S. *Intratumoral sensibilization in mammary cancer patients*. *Ninth international conference on chemical modifiers of cancer treatment*. London-Oxford, 1995.
- Proietti S, Cucina A, Reiter RJ, Bizzarri M. *Molecular mechanisms of melatonin's inhibitory actions on breast cancers*. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(12):2139-57.
- Jung JH, Sohn EJ, Shin EA, Lee D, Kim B, Jung DB, et al. *Melatonin suppresses the expression of 45S preribosomal RNA and upstream binding factor and enhances the antitumor activity of puromycin in MDA-MB-231 breast cancer cells*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013.

43. Jaworek J, Leja-Szpak A. Melatonin influences pancreatic cancerogenesis. *Histol Histopathol*. 2013.
44. Carbajo-Pescador S, Ordoñez R, Benet M, Jover R, García-Palomo A, Mauriz JL, et al. Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 $\alpha$  and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *Brit J Cancer*. 2013;109(1):83-91.
45. Park EJ, Woo SM, Min KJ, Kwon TK. Transcriptional and post-translational regulation of Bim controls apoptosis in melatonin-treated human renal cancer Caki cells. *J Pineal Res*. 2014;56(1):97-106.
46. Wang J, Guo W, Chen W, Yu W, Tian Y, Fu L, et al. Melatonin potentiates the antiproliferative and pro-apoptotic effects of ursolic acid in colon cancer cells by modulating multiple signaling pathways. *J Pineal Res*. 2013;54(4):406-16.
47. Cutando A, Aneiros-Fernández J, Aneiros-Cachaza J, Arias-Santiago S. Melatonin and cancer: current knowledge and its application to oral cavity tumours. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(8):593-7.
48. Cheng Y, Cai L, Jiang P, Wang J, Gao C, Feng H, et al. SIRT1 inhibition by melatonin exerts antitumor activity in human osteosarcoma cells. *Europ J Pharmacol*. 2013;715(1-3):219-29.
49. Casado-Zapico S, Martín V, García-Santos G, Rodríguez-Blanco J, Sánchez-Sánchez AM, Luño E, et al. Regulation of the expression of death receptors and their ligands by melatonin in haematological cancer cell lines and in leukaemia cells from patients. *J Pineal Res*. 2011;50(3):345-55.
50. Zarogoulidis P, Darwiche K, Huang H, Spyrtatos D, Yarmus L, Li Q, et al. Time recall; future concept of chronomodulating chemotherapy for cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(6):632-42.
51. Cutando A, López-Valverde A, Arias-Santiago S, DE Vicente J, DE Diego RG. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res*. 2012;32(7):2747-53.
52. Seely D, Wu P, Fritz H, Kennedy DA, Tsui T, Seely AJ, et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Integr Cancer Ther*. 2012;11(4):293-303.
53. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:640-9.
54. Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 2014;18(9):947-61.
55. Cardinali DP, Vigo DE, Olivar N, Vidal MF, Furio AM, Brusco LI. Therapeutic application of melatonin in mild cognitive impairment. *Am J Neurodegener Dis*. 2012;1(3):280-91.
56. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7538):385-93.
57. Levin Yal. Melatonin (Melaksen) v terapii insomnii. *RMZh*. 2005;13(7):498-500. (In Russian).
58. Li T, Huang L, Yu S, Tang X. Involvement of serotonergic system in potentiating pentobarbital-induced sleep of Sini San lyophilized powder. *Sleep*. 2009;32:287.
59. Wang Y, Jin J, Li T. The effect of Zhusha Anshen Wan decoction on states of the sleep-waking cycle in insomnic rats. *Neural Regen Research*. 2008; 3(4):398-401.
60. Xu R, Grigoryev N, Li T, Bian H, Zhang R, Liu X. Development of hexagonal maze procedure for evaluating memory in rat. *Biomedical Reports*. 2013;1:134-8.
61. Ratcliff R, Hans PA, Dongen V. Sleep deprivation affects multiple distinct cognitive processes. *Psychon Bull Rev*. 2009;16:742-51.
62. Li T, Xu G, Wu L, Sun C. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of salidroside from the Chinese medicinal plant *Rhodiola sachalinensis*. *Phytomedicine*. 2007;14:601-4.
63. Wu J, Wang G, Du X, Song N, Zou Z, Chen J, et al. A caryophyllane-type sesquiterpene, caryophyllenol A from *Valeriana amurensis*. *Fitoterapia*. 2014; 1-7.
64. Li T, Zhang K, Huang L. Identifying reduced sleep genes using a drosophila model. *Sleep*. 2012;35:12.
65. Levin Yal, Strygin KN. Donormil v terapii insomnii. *Lechenie nervnykh bolezney*. 2005;6(2):23-6. (In Russian).

#### Информация о соавторах:

Заваденко Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2  
Телефон: (495) 936-9452

Нестеровский Юрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117519, Москва, Ленинский проспект, 117, корп. 2  
Телефон: (495) 936-9452

Ли Тинли, доктор медицины, профессор, директор научно-исследовательского и учебного центра отдела фармакологии Хэйлунцзянского университета китайской традиционной медицины  
Адрес: 150040, Китай, Харбин, провинция Хэйлунцзян, округ Хяньфан, Хэпин, 24

Володин Николай Николаевич, академик РАН, директор Лечебно-реабилитационного научного центра филиала Федерального научного центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
Телефон: (495) 287-6570

Доровских Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Амурской государственной медицинской академии, Заслуженный деятель науки РФ  
Адрес: 675000, Амурская обл., Благовещенск, ул. Горького, 95  
Телефон: (4162) 31-9007

## Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов

## «Инфекционные болезни»

### Главный редактор

академик РАН, профессор **В.И.Покровский**  
директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,  
председатель правления Национального научного общества инфекционистов

### Заместитель главного редактора

академик РАН, профессор **В.В.Малеев**  
заместитель директора по научной и клинической работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru

