

Болевые синдромы и нарушения сна

Решетняк В.К.¹, Решетняк Д.В.²

¹ — ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² — ФГБУ 9 ЛДЦ Минобороны РФ

В обзоре представлены современные данные о взаимовлиянии острой и хронической боли и нарушений сна. Показана тесная взаимосвязь между этими патологическими процессами, имеющими определяющее значение для качества жизни человека. Рассмотрены некоторые механизмы влияния нормального сна на торможение ноцицептивной афферентации, а также особенности изменения болевого восприятия при депривации сна. Изложены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению нарушений архитектуры сна при острых и хронических болевых синдромах. Приводятся многочисленные факты, свидетельствующие о том, что хроническая боль значительно нарушает нормальное течение ночного сна, а нарушения сна существенным образом могут усугублять патологическое воздействие хронической боли на организм. Представлены примеры тесного перекрытия нейроматрикса между сомногенной и ноцицептивной системами.

Ключевые слова: нарушения сна, депривация сна, острая и хроническая боль, нейроматрикс, восприятие боли

Сон является достаточно тонким индикатором психологического состояния человека, его соматического и психического здоровья. Индивидуальные особенности человека, определенные психологические состояния, а также соматические заболевания могут провоцировать нарушения сна. Нарушения сна, в свою очередь, вызывают различные психические и соматические расстройства. Сон представляет собой сложно организованный процесс, регуляция которого осуществляется деятельностью собственных автоколебательных систем, находящихся в сложном взаимодействии и способных к подстройке к колебательным процессам внешнего мира [8]. Практически у всех живых существ от простейших до человека состояние и функции систем организма ритмично изменяются. Эти изменения часто соответствуют суточному ритму, связанному с вращением Земли. Ранее считалось, что суточные ритмы человека и животных — пассивная реакция организма на периодические изменения окружающих условий. В настоящее время доказано, что эта ритмичность сохраняется даже в отсутствие всех внешних факторов. Период таких свободно текущих ритмов часто составляет меньше или больше 24 часов, что также доказывает их зависимость от эндогенных процессов, а не от внешних влияний. Природа этих эндогенных процессов пока недостаточно хорошо изучена; все они получили название «биологические часы». Поскольку эндогенные ритмы лишь приблизительно соответствуют суточному, их назвали *циркадианными* т.е. околосуточными (circa = около и dies = день).

Свободно текущие циркадианные ритмы не затухают в течение длительного времени, т.е. обладают свойствами самовозбуждающегося осциллятора. Обычно частота его колебаний синхронизирована с 24-часовым суточным циклом благодаря действию внешних сигналов, например чередованию дня и ночи.

У человека более 100 различных физиологических параметров циклически изменяются с периодом 24 часа. В течение суточных циклов происходит изменение уровня многих гормонов, в частности, кортизола, что может влиять не только на циклы сна и бодрствования [42], но и на

интенсивность восприятия боли. Кроме того, следует учитывать, что возрастные и гендерные различия также существенно влияют на восприятие боли [14].

Клинические исследования, выполненные на пациентах с хроническими болевыми синдромами, показали, что интенсивность болевых ощущений при различных нозологических формах различается в зависимости от времени суток. Так, например, у большинства пациентов, страдающих мигренью, максимальная интенсивность боли возникает в ранние утренние часы [49]. Максимальная интенсивность боли отмечается также при так называемой утренней головной боли, при приступах стенокардии [122], ревматоидном артрите [41]. Постоперационная боль также имеет максимальную интенсивность в утренние часы. При исследовании, в котором пациентам предоставлялась возможность самим вводить себе раствор морфина для подавления постоперационной боли, было установлено, что наибольшие дозы препарата пациенты использовали в период от 08:00 до 12:00 [39]. Аналогичные данные были получены у онкологических пациенток после гинекологических операций.

Максимальная боль при онкологических заболеваниях чаще отмечается в полуденные часы [34, 72]. В это же время суток максимальную интенсивность боли, как правило, отмечают пациенты с повреждениями спинного мозга [25]. Наиболее сильные боли при родах также обычно отмечаются в середине дня [28]. В вечерние часы (после 18:00) максимальные болевые ощущения появляются у пациентов с билиарными коликами [103]. Головная боль напряжения также достигает своего максимума в вечерние часы [53]. Такая же динамика интенсивности боли отмечена у пациентов с темпоромандибулярной болью [43] и фибромиалгией [30]. Конечно, это усредненные данные и интенсивность того или иного вида боли необязательно жестко зависит от циркадных ритмов. Интенсивность болевого ощущения может нарастать не только к середине или к концу дня, но может иметь и двух-трехволновой характер в течение дня. [55].

Среди циркадных ритмов наиболее выражен суточный цикл «сон/бодрствование», поэтому многие функцио-

нальные изменения организма, обычно возникающие при наступлении сна (например, снижение температуры тела, частоты сердечных сокращений, дыхания и т.д.), считают причинно связанными со сном.

Спят не только все млекопитающие и птицы, но также рыбы и насекомые. Не спят только некоторые виды рыб и морские черепахи. Перелетные птицы могут не спать во время своего длительного перелета. У плавающих млекопитающих, которые должны постоянно поддерживать определенную двигательную активность, например у амазонских дельфинов, состояние δ -сна отмечается поочередно то в одном, то в другом полушарии головного мозга. Длительность ежесуточного сна в зависимости от скорости метаболических процессов живого организма варьирует от 20 до 4 часов. Крупные животные спят меньше, а грызуны и плодовые мушки-дрозофилы спят дольше [118]. Для всех биологических видов сон имеет жизненно важное значение. Как у млекопитающих, так и у насекомых длительное лишение сна приводит к летальному исходу [19, 118].

Сон — это не просто состояние пониженной активности организма. Для сна характерна специфическая перестройка функциональной активности всех регулирующих систем. К системе, регулирующей состояние сна, или к сомногенной системе относится целый ряд структур мозга. Сон возникает при активации дорзальных отделов ретикулярной формации [64, 84], ядер солитарного тракта [47, 87], ядер шва и преоптической области [85], переднего гипоталамуса [64], гиппокампа [86], базальных структур переднего мозга, хвостатого ядра и орбитальной коры мозга [83]. Патологические процессы, возникающие в этих структурах могут вызывать дисрегуляцию нормальных взаимодействий между сомногенной и активирующей системами мозга, что приводит к нарушению континуума «сон/бодрствование».

Многие вопросы о значении сна в жизни человека еще далеки от своего разрешения. Однако на сегодняшний день уже известно важное значение сна в регуляции метаболизма [114] и нейроиммунных функций [62], модуляции настроения человека [37], консолидации памяти и выполнении когнитивных комплексных задач, включающих исполнительные функции [119]. Сон снижает уровень восприятия боли. Вместе с тем, во время сна может возникать ряд дисрегуляторных процессов, приводящих к серьезным нарушениям функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма [12].

Нормальный сон состоит из двух принципиально различных фаз: фазы медленного сна и фазы быстрого сна.

Фаза медленного сна (иногда её называют медленно-волновой сон, ортодоксальный, синхронизированный, δ -сон) характеризуется замедленной ритмикой и высокоамплитудной δ -активностью ЭЭГ, а также медленными движениями глаз.

Фаза быстрого сна (парадоксальный сон, сон со сновидениями, активированный сон) характеризуется реакцией десинхронизации на ЭЭГ, быстрыми движениями глаз, гипотонией или атонией мышц.

В мировой литературе уже достаточно давно принято называть фазу быстрого сна — REM- (rapid eye movement) и фазу медленного сна — NREM- (Non-REM) -sleep.

Процесс засыпания начинается с периода NREM-сна. Это состояние подразделяется на четыре стадии. Во время этих стадий происходит прогрессивное снижение актив-

ности мозга. Первую и вторую стадии сна NREM относят к поверхностному сну, третью и четвертую стадии к глубокому. Считается, что глубокие стадии сна (так называемый δ -сон) играют важную роль в восстановлении физического состояния организма. Стадия REM-сна важна для нормализации психического состояния человека. Наибольшее снижение активности отмечается в 3-й и 4-й стадиях сна. Такую активность часто называют дельта-сон или глубокий сон. Во время этих стадий сна наиболее трудно разбудить спящего человека.

В норме наблюдается определенная последовательность смены стадий сна. После первых двух стадий поверхностного сна идут две стадии глубокого NREM-сна, а затем наступает стадия REM-сна. Структурой сна называется вся совокупность смен стадий и циклов сна, которые наблюдаются в течение ночи [16]. Первым циклом сна считается совокупность стадий сна от начала 1-й стадии до окончания стадии REM-сна. На этом завершается первый цикл сна. Затем вновь начинается 1-я стадия, за ней следует вторая и т.д. В течение сна, в зависимости от его продолжительности, может наблюдаться 4—6 таких циклов.

Важным для понимания взаимосвязи между качеством сна и ноцицептивной афферентацией является знание особенностей влияния сна на интенсивность восприятия боли. Согласно исследованиям, проведенным на животных и здоровых добровольцах, показано, что во время различных стадий сна нисходящий тормозный контроль боли усиливается, что приводит к возрастанию болевых порогов.

При изучении порогов болевой чувствительности обычно используют термальные стимулы, предъявляемые в периоды различных стадий сна. Это могут быть раздражения фиксированной температурой от 24 до 46°С и выше. По другой методике температура теплового раздражения постепенно увеличивается до момента возникновения микропробуждения или пробуждения.

Микропробуждениями (arousals) называют реакции активации, которые, как правило, не ведут к пробуждению индивидуума, не влияют на общую продолжительность сна, но могут вызывать значительную фрагментацию сна, которая, в свою очередь, приводит к избыточной дневной сонливости. Самые низкие пороги болевой восприятия, приводящего к пробуждению, наблюдаются во 2-й стадии сна по сравнению с 3-й и 4-й стадиями медленноволнового сна и со стадией быстрого REM-сна [59].

В экспериментах на кошках было показано, что при нанесении термального ноцицептивного раздражения латентный период рефлекторной реакции tail flick увеличивается во время стадии глубокого сна и во время REM-стадии сна по сравнению с бодрствованием [69]. Это согласуется с данными о том, что во время стадии глубокого сна и в стадии REM-сна отмечается снижение спонтанной активности спино-ретикулярных релейных клеток [113] и отмечается снижение синаптической передачи ноцицептивных сигналов в ядрах тригеминального комплекса [35]. Повышение порога ноцицептивной реакции при нанесении термических стимулов на лапы и хвост во время медленноволновой стадии сна по сравнению с бодрствованием было также установлено на крысах [90]. Исходя из вышеизложенного, можно прийти к заключению, что активация спящего мозга в ответ на ноцицептивные раздражения снижена по сравнению с бодрствующим

мозгом. Это снижение активации мозга в ответ на поступление ноцицептивных сигналов предполагает модуляцию афферентных сигналов во время сна. Поскольку корковые области меньше активируются, чем во время бодрствования [120, 121], можно предположить, что контроль за входящими ноцицептивными сигналами происходит в стволе мозга, в мосту и медуллярной ретикулярной формации. Такой процесс может происходить ниже таламокорковой сети, которая играет важную роль в пробуждении и полном сознании.

У человека процент микропробуждений при нанесении термических раздражений самый большой во время 2-й стадии (50%). В стадиях глубокого сна и REM-стадии он составляет примерно 30% [78]. Микропробуждения считаются защитным механизмом. Показано, что ноцицептивные стимулы длительностью более минуты вызывают больший пробуждающий эффект во время стадий 3 и 4 и REM-стадии по сравнению с короткими термальными (6–12 с) или электрическими (20 мс). Это свидетельствует, что спящий мозг, несмотря на способность снижать свою реактивность на сенсорные и короткие ноцицептивные раздражения, сохраняет возможность активироваться при раздражениях, способных нанести повреждение организму.

При болюсном внутримышечном введении гипертонического солевого раствора (5%) было отмечено, что это чаще приводило к полному пробуждению, а не к коротким, преходящим микропробуждениям во всех стадиях сна. Во время REM-сна введение гипертонического раствора также приводило к смещению этой стадии сна в сторону более легких стадий. Интересно отметить, что внутримышечные ноцицептивные сигналы вызывали пробуждение при интенсивности 3 балла, а термальные стимулы — 6 баллов. (Такая интенсивность боли определялась у бодрствующих испытуемых по визуальной аналоговой шкале — ВАШ). Из сопоставления этих данных можно предположить, что спящий мозг обладает способностью дифференцировать характер ноцицептивных стимулов и их интенсивность.

Следует отметить, что, несмотря на полное пробуждение в ответ на ноцицептивную стимуляцию, испытуемый не осознает, что причиной его пробуждения было болевое раздражение [31]. При этом утром о таких пробуждениях испытуемые очень редко вспоминают. При проведении специального исследования на большой группе испытуемых было установлено, что при нанесении 801 болевого стимула, приведшего к пробуждению во время ночного сна, утром испытуемые только в 12 случаях запомнили факт своего пробуждения [78].

Ряд исследований показал, что такие защитные механизмы могут оставаться активными во время 3-й, 4-й стадий и стадии REM. Нейроны ретикулярной формации, синего пятна и ядер шва играют важную роль в «бдительности» во время сна [82] и модуляции болевой активности посредством нисходящих тормозных влияний на нейроны спинного мозга [65]. Установлено, что субгруппы этих нейронов избирательно активируются в ответ на термическую ноцицептивную стимуляцию во время глубоких стадий сна и во время REM-сна [52]. Известно также, что активность опиатергических и серотонинергических нисходящих путей усиливается во время сна [79, 109].

Исследования на людях и эксперименты на животных дают основание полагать, что регуляция сенсорной ин-

формации, поступающей в различные области коры больших полушарий мозга во время сна, осуществляется на разных уровнях и в разных структурах, через которые проходят эти афферентные сигналы [91, 113]. При этом сигналы одной модальности могут подавляться, а другой модальности — усиливаться. Так, например, на кошках было установлено, что прохождение сигналов, поступающих с механорецепторов шерсти, усиливаются, а сигналы, возникающие при раздражении пульпы зуба, тормозятся [35]. Аналогичные данные были получены нами в соматосенсорных и орбито-фронтальных областях коры кошек при введении морфина в ответ на неболевое раздражение кожи и ноцицептивную стимуляцию пульпы [15]. У людей показано, что во время 3-й и 4-й стадий сна ЭЭГ микропробуждения значительно различаются при нанесении кожных, суставных и мышечных ноцицептивных раздражений [46]. Эти данные свидетельствуют, что сигналы, проходящие к таламусу и коре, вызывают микропробуждения или пробуждение в зависимости от природы раздражителей и от степени их биологической значимости и опасности для организма. Продолжительная болевая стимуляция приводит к активации нейронов ствола мозга, ответственных за поддержание сна, и активирует восходящую систему микропробуждений.

Ощущение боли возникает в результате взаимодействия многих мозговых структур или нейроматрикса, который включает в себя первичные ноцицептивные пути, проходящие через таламус в кору. Субъективное восприятие боли формируется при участии ряда областей коры: первой (С1) и второй (С2) соматосенсорной, передней цингулярной (ПЦ), префронтальной (ПФ) и инсулярной [13]. При этом следует иметь в виду, что механизмы развития хронической боли зависят не только от периферических и спинальных ноцицептивных реакций, но и в значительной степени от состояния нейроматрикса [4–6]. Имеется значительное перекрытие между нейроматриksom, участвующим в восприятии боли, и структурами, участвующими в процессах сна. Эти морфофункциональные перекрытия лежат в основе взаимодействия сна и боли. Соответственно, боль может тормозить процессы, вызывающие сон, а сон может активно тормозить ноцицептивную афферентацию, также избирательно модулировать (усиливать или ослаблять) другую сенсорную информацию. Так, например, во время сна зрительные и слуховые вызванные корковые ответы у людей значительно возрастают по амплитуде, а их латентные периоды укорачиваются [66, 92, 97]. Следовательно, во время сна мозг сохраняет свою способность проводить зрительную и звуковую информацию. Причины, почему такое проведение остается активным, пока непонятны, но можно предположить, что это обусловлено защитными механизмами, сохраняющими единство организма. В противоположность этому, во время сна отмечается значительное подавление амплитуды соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и увеличение их латентных периодов [93]. Даже в стадию легкого non-REM-сна наблюдается значительное подавление амплитуды ССВП, возникающих в ответ на ноцицептивную стимуляцию [120].

При использовании магнитоэнцефалографии установлено, что амплитуда вызванных потенциалов, возникающих при ноцицептивном раздражении в С1 и С2 в период бодрствования, значительно меньше, чем в инсуле, цингулярной коре и в медиотемпоральной области. Во время

сна амплитуда ССВП во всех этих областях коры практически полностью подавляется. Интересно отметить, что ранние компоненты ССВП в области С1 не изменяются во время сна по сравнению с периодом бодрствования [121]. Этот феномен можно объяснить тем обстоятельством, что область С1 ответственна за дискриминационный компонент боли, а все остальные области коры большого мозга принимают участие в механизмах активации, настораживания и эмоционального восприятия боли. Заметное снижение активности области С2 на ноцицептивное раздражение во время сна подтверждает мнение о том, что она отвечает за механизмы настораживания и избегания боли [15]. Подавление активности отмечается также в инселе, передней цингулярной коре, медиальной темпоральной области, являющейся частью лимбической системы [121]. Вызванные потенциалы отражают активность постсинаптических корковых пирамидных нейронов. Поэтому эти авторы считают, что ССВП, генерирующиеся во всех этих корковых областях во время бодрствования, модулируются во время сна. Эта модуляция происходит за счет пресинаптического или постсинаптического торможения на уровне коры, а также, возможно, на подкорковых релейных ядрах.

Все эти данные дают основание предполагать, что спящий мозг подавляет проведение ноцицептивной информации, но сохраняет возможность к пробуждению, если поступающие к нему сигналы (зрительные, слуховые и ноцицептивные) могут представлять опасность для организма.

Таким образом, можно заключить, что нормальный сон является важнейшим фактором для сохранения гомеостаза и способен даже ингибировать ноцицептивную афферентацию при повреждениях организма. Некоторыми особенностями течения сна у мужчин и женщин можно отчасти объяснить тот факт, что женщины значительно чаще и сильнее страдают от острых и хронических болевых синдромов [117].

Женщины, в среднем, спят дольше, чем мужчины. Показатель средней ежедневной продолжительности сна у женщин более вариабелен, чем у мужчин. У некоторых женщин в предменструальном периоде продолжительность сна увеличивается. Чаще на недостаточную эффективность сна жалуются женщины. В норме сон мужчин крепче, чем у женщин. С возрастом число людей, не удовлетворенных своим сном, возрастает, и число женщин существенно превышает число мужчин, жалующихся на качество своего сна. У мужчин средний уровень температуры тела ниже, чем у женщин, но амплитуда циркадианных колебаний температуры больше. Эта разница в циркадианных колебаниях температуры обусловлена различиями в половых гормонах, так как эти различия у женщин отмечаются в период лютеиновой фазы и практически отсутствуют в период фолликулиновой фазы [60]. Кроме различий в циркадианных колебаниях температуры, имеются некоторые различия, выявляемые на полисомнограмме. У женщин сонные веретена на ЭЭГ встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. Длительность медленноволнового сна и δ -активности у женщин также больше. Причем длительность δ -сна с возрастом снижается у женщин медленнее, чем у мужчин [48].

Одним из гормонов, имеющих существенное значение в вышеупомянутых половых различиях, является прогес-

терон. Данный гормон обладает снотворным, антитревожным и противосудорожным действием [32]. В экспериментах на животных установлено, что внутривнутрибрюшинное введение прогестерона имеет дозозависимый снотворный эффект, возникающий за счет прямого действия метаболитов прогестерона на ГАМКа-рецепторы и приводящий к снижению активности нервных клеток. Метаболиты прогестерона действуют на ГАМКа-рецепторы в обычной, содержащейся в мозге концентрации сильнее, чем бензодиазепины [73].

Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные о том, что экзогенное введение прогестерона и его метаболита прегнанолон обладает седативным эффектом не только у женщин, но и у мужчин [50]. Снотворным эффектом обладает также женский половой гормон эстроген. Введение эстрогена гипогонадным женщинам и женщинам в перименопаузе приводит к снижению латентности сна и увеличению общего времени сна. Качество сна у женщин меняется в зависимости от менструального цикла. Наибольшее число пробуждений ночью отмечается во время позднего периода лютеиновой фазы, когда содержание прогестерона и эстрогена снижено и наименьшее количество пробуждений имеет место в раннем периоде лютеиновой фазы, когда уровень этих гормонов повышен. В период лютеиновой фазы отмечается увеличение длительности NREM-сна по сравнению с фолликулиновой фазой. Непосредственно перед менструацией значительно снижается медленноволновой сон, и многие женщины отмечают появление дневной сонливости. В течение 5 дней, предшествующих менструации, женщины должны спать на 1 час больше, чем обычно [89]. У женщин во время овуляции (при высоком уровне прогестерона) отмечается более короткая латентность стадии REM-сна, большая продолжительность этой стадии, и эмоциональный фон женщин в этот период лучше, чем в период отсутствия овуляции. Такая закономерность между длительностью REM-сна и настроением не отмечается у беременных женщин и у женщин в первый месяц после родов [80].

Во время менопаузы и в постменопаузный периоды уровни эстрогена и прогестерона снижаются. В эти периоды увеличивается количество жалоб на инсомнию и возрастает количество принимаемых женщинами снотворных препаратов.

Инсомнии, или расстройства ночного сна, — неспособность спать или оставаться спящим в течение ночи. Жалобы на инсомнию — одни из наиболее частых жалоб, с которыми сталкиваются врачи в своей повседневной практике. Во многих случаях эти жалобы оставляются врачами без внимания, не диагностируются как нарушения сна. Поэтому не назначается соответствующее лечение или назначается неадекватная терапия (неадекватные препараты, неадекватные дозы или сроки лечения) [58]. Нелеченная инсомния может приводить к серьезному ухудшению здоровья индивидуума. Помимо всего прочего, инсомния может стать причиной психических проблем, алкоголизма и лекарственной зависимости [81].

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, Азии, Австралии, показали, что, по крайней мере, 10% от всей популяции страдают выраженной хронической инсомнией и нуждаются в лечении. Среди пожилых людей хроническая инсомния встречается еще чаще. 75% пожилых людей жалуются на трудности при засып-

нии, 69% жалуются на нарушение продолжительности сна [58]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, 38% мужчин и 54% женщин предъявляют жалобы на бессонницу [1]. Инсомнией страдают не только люди среднего и пожилого возраста. Нарушения сна начинаются практически сразу после рождения. Показано, что среди всех детей, страдающих различными нарушениями сна, 20% составляют дети первых трех лет жизни [11]. Эпидемиологические исследования, проведенные в США, показали, что у подростков 12-летнего возраста инсомния встречается в 23% случаев, а у 16—17-летних — в 30% случаев. Девочки страдают инсомнией чаще мальчиков [63]. Эти статистические данные свидетельствуют, что у женщин инсомния встречается значительно чаще, чем у мужчин, и эти различия начинаются уже в подростковом возрасте.

Причинами инсомнии являются многие факторы. Особое значение для генеза инсомнии имеют стрессовые ситуации [38]. Инсомния, вызванная даже непродолжительным, транзитным стрессом, в дальнейшем может стать основой для развития хронической, психофизиологической инсомнии [26]. Эмоциональный фон женщин более лабилен и соответственно они значительно чаще, чем мужчины, жалуются на трудности засыпания, частые пробуждения, ночные кошмары, ранние утренние пробуждения и не освежающий, не приносящий бодрости сон [29]. При стрессах или депрессивных состояниях женщины чаще, чем мужчины, ощущают потребность в увеличении продолжительности сна [60].

Имеется тесная взаимоусиливающаяся связь между болью и инсомнией. В настоящее время хорошо известно, что депривация сна повышает болевую чувствительность организма. Знания о том, как депривация сна влияет на восприятие боли, являются существенными для понимания взаимосвязи между качеством сна и болевыми синдромами [76].

Дефицит сна обостряет восприятие боли. В экспериментах на крысах уже достаточно давно было установлено, что депривация REM-сна в течение 4 суток приводит к достоверному снижению ноцицептивных порогов реакции tail-flick при электрической стимуляции. Авторы отметили достаточно продолжительное снижение этих порогов (в течение 96 часов) после окончания депривации [61]. При использовании другого метода болевой стимуляции (ноцицептивное раздражение путем дозированного давления на лапу животного) было установлено, что депривация REM-сна в течение 3 суток вызывает снижение порогов продолжительностью 48 часов. В период восстановления отмечается даже тенденция к незначительному возрастанию порогов по сравнению с контролем [98]. Эти же авторы в дальнейшем показали, что депривация REM-сна в течение 3 суток вызывает снижение порогов термического, механического и электрического ноцицептивного раздражения и не изменяет ноцицептивные пороги при формалиновом тесте [99].

Достаточно давно известно, что после депривации сна происходит целый ряд биохимических сдвигов. В частности, достоверно увеличивается содержание общего белка, альбуминов и холестерина. Повышается также уровень содержания АКТГ и ЛГ. Происходит активация симпатoadrenalовой системы: усиливается экскреция с мочой ДОФА, дофамина, норадреналина, адреналина, норметанефрина, метанефрина, гомованилиновой и ванилилмин-

дальной кислот, серотонина и триптофана. Уровни содержания в крови β -эндорфина, соматотропного гормона и пролактина снижаются. Большинство этих показателей возвращаются к норме после восстановительного ночного сна [1]. В экспериментах на животных была изучена связь между REM-сном и активностью опиоидэргической системы. Для этого одной группе крыс в желудочки мозга вводили 250 мкг фосфорамидона (ингибитор энкефалиназы), другой группе также в желудочки мозга вводили 20 мкг морфина, а у третьей группы крыс вызывали стресс-аналгезию, заставляя их плавать в холодной воде (+5°C) в течение пяти минут. Все три метода вызывали выраженную аналгезию, определяемую по методике raw-pinch. После депривации REM-сна в течение 4 суток ни один из вышеупомянутых методов не вызывал аналгезию [116]. Эта же группа авторов показала, что аналгетический эффект фосфорамидона усиливается при внутрибрюшинном введении ингибитора MAO-B депренила и при введении в желудочки мозга субстрата MAO-B β -фенилэтиламина. После депривации REM-сна в течение 4 суток аналгезия также не возникала, как и в предыдущем исследовании. На основании результатов этих работ авторы пришли к заключению, что депривации REM-сна препятствует развитию процессов антиноцицепции осуществляемых опиоидэргическими и моноаминэргическими механизмами [115]. Возникновение повышенной болевой чувствительности после депривации REM-сна не обусловлено изменением процессов связывания μ -опиоидными рецепторами мозга [94]. Установлено, что 8-часовая депривация сна у крыс вызывает снижение уровня экстраклеточного содержания серотонина во фронтальной коре и гиппокампе [33]. Эти структуры, как хорошо известно, посылают нисходящие проекции к дорзальным и медиальным ядрам шва, непосредственно осуществляющим нисходящий тормозный контроль ноцицептивной афферентации. При депривации сна возрастают уровни содержания в организме интерлейкина-1 β , интерферона- α и фактора некроза опухолей- α [102]. В другом исследовании показано, что норадренэргическая система и нейроиммунологические факторы (интерлейкины) могут принимать участие в модуляции болевой чувствительности при депривации сна [107].

Следует подчеркнуть, что депривация сна более выражено влияет на пороги, определяемые методом давления на лапу, по сравнению с другими методами ноцицептивного раздражения. Иными словами, депривация сна наиболее выражено усиливает мышечную боль. Это хорошо согласуется с данными о том, что мышечные ноцицепторы подвержены большему нисходящему антиноцицептивному влиянию по сравнению с кожными ноцицепторами [56].

Таким образом, большинство экспериментальных исследований свидетельствует, что депривация REM-сна вызывает повышение болевой чувствительности и препятствует развитию аналгезии при действии эндогенных и экзогенных опиоидов. Усиление действия опиоидов моноаминами также предотвращается депривацией REM-сна.

Значительное изменение болевого восприятия при депривации REM-стадии сна было показано не только у здоровых животных, но и у животных с моделью хронического болевого синдрома [24].

Повышение болевой чувствительности в результате депривации сна отмечается не только в экспериментальных исследованиях на животных, но также имеет место и у людей. В исследованиях на здоровых добровольцах было показано, что острая и хроническая депривация сна вызывает снижение болевых порогов на термические и механические раздражители [98, 105]. Депривация сна в течение нескольких дней может вызывать не только снижение толерантности к боли и снижение болевых порогов при нанесении ноцицептивных раздражителей, но и приводит к возникновению спонтанной соматической боли и жалобам на плохое самочувствие даже у здоровых индивидуумов [57, 106]. После восстановления сна болевые пороги возвращаются к исходному уровню [63]. Интересно отметить, что депривация сна понижает пороги болевого восприятия в ответ на предъявление термических раздражителей и не влияет на пороги тактильной чувствительности [71]. Поскольку депривация сна нарушает механизмы нисходящего тормозного контроля боли [112], становится понятным, почему, как уже было сказано, недостаток сна может вызывать появление спонтанных болевых ощущений даже у здоровых добровольцев. В связи с этим неудивительно, что недостаточная продолжительность сна существенно влияет на интенсивность болевых синдромов. В частности, это было убедительно показано на примере утренней головной боли напряжения. Специально проведенное исследование установило, что интенсивность головной боли зависит от общей длительности нарушений сна в течение ночи и от эффективности сна. Чем ниже эффективность сна, тем значительно вероятнее возникновение и больше интенсивность головной боли [54]. Аналогичные данные получены у пациентов с ревматоидным артритом. Установлено, что имеется прямая связь между утренней тугоподвижностью и болью в суставах и общим временем нарушений сна в течение ночи [45].

Таким образом, нарушения сна повышают интенсивность восприятия и, соответственно, обостряют клинические проявления острой и хронической боли. В свою очередь, сама боль может приводить к нарушениям сна.

У пациентов с острой болью отмечаются выраженные нарушения сна. При полисомнографических исследованиях было показано, что в течение нескольких ночей после хирургических операций отмечается снижение общей продолжительности ночного сна, увеличение частоты пробуждений и микропробуждений. Значительно укорачиваются или вообще отсутствуют REM-стадии, также снижается продолжительность 3-й и 4-й стадий сна. Снижение длительности 3-й и 4-й стадий может сопровождаться увеличением продолжительности 1-й и 2-й стадий сна [100, 106]. Вследствие того, что боль приводит к укорочению общего времени сна, увеличению частоты микропробуждений и пробуждений и изменяет архитектуру сна, такие пациенты жалуются на постоянную сонливость, усталость, плохое настроение [100, 106, 111]. Разумеется, нарушения сна у хирургических пациентов способствуют также стресс, чувство тревоги, депрессия, непривычная больничная обстановка и т.д. Восстановление нормального сна после хирургических операций происходит обычно через неделю после оперативного вмешательства [51]. Аналогичные нарушения сна отмечаются также при наличии острой боли у пациентов с травмами, при инфарктах миокарда, инсультах [51, 101].

К сожалению, в случаях хронической боли, в отличие от острой, не происходит восстановление нормального сна. Известно, что две трети пациентов, страдающих хронической болью, жалуются на плохое качество сна, однако до настоящего времени нет достаточно адекватных экспериментальных моделей для изучения влияния хронической боли на качество сна у человека [77]. С этой целью используются 3 экспериментальных модели. В частности, уже достаточно давно на кошках было показано, что подкожное введение 5% формалина в лапу вызывает в течение первых суток значительную задержку возникновения всех стадий сна, и особенно REM-стадии и стадии глубокого сна (последняя соответствует 3-й и 4-й стадиям сна человека). Общая продолжительность сна у таких животных существенно увеличивается после первых суток и соответственно происходит полное восстановление глубокой и REM-стадий сна [36]. Сходные результаты были получены на модели артрита у крыс, который вызывался введением в основание хвоста суспензии *Mycobacterium butyricum*. Через два дня после развития артрита авторы также отмечали сокращение времени течения всех фаз сна и особенно глубокой и REM-стадий сна [74]. Эти экспериментальные данные согласуются с клиническими исследованиями у пациентов с артритами [44].

При использовании модели нейропатической боли, вызываемой перевязкой седалищного нерва у крыс, спонтанные приступы боли отмечаются только во время бодрствования животных. У этих животных отмечается также механическая и термическая аллодиния и термическая гипералгезия. Продолжительность бодрствования, REM-стадий, стадий легкого и глубокого сна незначительно отличается от контроля на протяжении 5 месяцев наблюдения [68]. Таким образом, в отличие от других моделей хронической боли, данная модель нейропатической боли не согласуется с данными о том, что хроническая боль нарушает нормальное течение сна. Однако необходимо уточнить, имеет ли место спонтанная боль во время сна. В экспериментах на крысах, у которых неврогенный болевой синдром создавался не пережатием, а перерезкой седалищного нерва, было показано, что при развитии болевого синдрома меняется архитектура сна и сокращается время бодрствования [10]. Большинство экспериментальных методов ноцицептивной стимуляции во время сна у испытуемых вызывает ноцицептивную афферентацию длительностью менее 2 минут и не может имитировать хроническую боль. Экспериментальные и этические ограничения препятствуют полному пониманию эффектов влияния длительной боли у испытуемых. Данные, полученные на животных с моделями хронической боли, похожи на изменения сна у пациентов с хронической болью, но возможность такого сравнения (сопоставления) остается недостаточно очевидной.

Хроническая боль у людей может приводить к фрагментации сна и значительному снижению его длительности и эффективности. Общая продолжительность сна у здоровых людей разного возраста и пола составляет 6–9 часов. Продолжительность сна у пациентов, страдающих болевыми синдромами, составляет в среднем на один час меньше. Согласно данным литературы, от 50 до 90% пациентов, страдающих мышечной болью в нижней части спины [27], фибромиалгией [17, 18, 23], головной болью [2], орофациальной болью [104], ревматоидным артритом [88], фантомно-болевым синдромом [7], жалуются

на плохой сон, бессонницу, утреннюю усталость, плохое настроение.

Нарушения сна проявляются в удлинении периода засыпания, увеличении длительности первой стадии сна, снижении качества сна, увеличении случаев микропробуждений или пробуждений в период сна, учащении движений тела во время сна, появлении α - и δ -волн на ЭЭГ во время стадий глубокого сна и REM-стадии сна, а также присутствии симпатической сердечной активности во время этой стадии.

Наиболее характерными проявлениями нарушения сна являются: увеличение частоты и продолжительности периодов ночных пробуждений, снижение длительности стадий 3 и 4 и REM-стадии сна и увеличение длительности 1-й и 2-й стадий сна. Возрастает также количество телодвижений и микропробуждений [77, 88].

При этом снижается не только общая продолжительность сна, но значительно изменяется архитектура сна и, соответственно, его эффективность. У пациентов с хронической болью, как правило, в течение ночного сна отмечается только три смены циклов REM и nonREM-сна, в то время как у здоровых людей, как уже было отмечено выше, наблюдаются 4—6 таких циклов в течение ночного сна [96]. В результате этих нарушений пациенты с хронической болью жалуются на значительную дневную усталость, которая обусловлена, прежде всего, недостаточной продолжительностью 3-й и 4-й стадий сна. Возникающий феномен дневной усталости, в свою очередь, влияет на изменение болевой чувствительности.

Как уже было сказано, женщины чаще, чем мужчины, страдают хроническими болевыми синдромами, и это различие увеличивается с возрастом. Соответственно и частота нарушений сна у пожилых женщин выше, чем у мужчин [95]. Например, мигрень — одна из наиболее распространенных форм первичной головной боли сосудистого генеза [21] — значительно чаще встречается у женщин (11—25%), чем у мужчин (4—10%), во всей популяции [9]. Полисомнографические исследования показали, что у пациентов с мигренью отмечаются достоверное снижение общей продолжительности сна, трудности при засыпании, увеличение количества движений во сне, частые ночные пробуждения, раннее утреннее пробуждение [3].

Особенно наглядным примером более частых и более выраженных нарушений сна у женщин из-за болевого синдрома является фибромиалгия. Она значительно чаще встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 7—10 к 1 соответственно [18]. Одним из наиболее ярких проявлений фибромиалгии являются нарушения сна. Жалобы больных на трудности засыпания, частые пробуждения среди ночи и поверхностный сон отмечаются у 74,6% больных. На отсутствие опущения отдыха после ночного сна жалуются 96% больных. У пациентов с фибромиалгией показано, что во время NREM-сна довольно часто (у 50% больных) встречается фазная α -активность (ритм бодрствования), возникающая независимо от дельта-активности. Этот феномен получил название «альфа-дельта-сон» и впервые был описан у больных депрессией. Фазная и тоническая α -активность у пациентов с фибромиалгией коррелирует с плохим качеством сна и усилением фибромиалгических проявлений после пробуждения [108]. В другом исследовании при изучении ЭЭГ у пациентов, страдающих фибромиалгией, было обнаружено

снижение веретенной активности по сравнению с контролем. Учитывая тот факт, что у больных фибромиалгией имеются нарушения кровотока в таламусе и коре мозга, авторы пришли к заключению, что при фибромиалгии нарушаются механизмы таламо-коркового взаимодействия, проявляющиеся снижением веретенной активности на ЭЭГ во время сна [75]. Следует отметить, что при фибромиалгии наряду с выраженными нарушениями сна у 98% больных отмечается также выраженная депрессия [18]. При фибромиалгии отмечается не только наибольшая выраженность нарушений сна и депрессии, но и наибольшая частота возникновения суицидальных мыслей. У этих больных мысли о суициде возникали у 45,5% опрошенных [110].

Наглядным примером тесной взаимосвязи дизрегуляторных процессов в сомногенной и ноцицептивной системах является синдром ночной дизестезии рук, характеризующийся болью и парестезией в кистях, возникающий во время сна и заставляющий больного проснуться [20]. Еще более наглядным примером коморбидности нарушений сна и нарушений тормозного ноцицептивного контроля являются пучковые (кластерные) головные боли. В патогенезе этого вида головной боли ведущее место отводится дисфункции гипоталамуса и нарушению регуляции биологических ритмов. Типично их возникновение в ночное время во время сна «будильниковая головная боль». Известно, что супрахиазматические ядра гипоталамуса и ретиноталамический тракт являются пейсмейкерами циркадианных ритмов [16]. Активация супрахиазмальных ядер гипоталамуса приводит к активации тригемино-васкулярной системы, дилатации сосудов твердой мозговой оболочки, выделению кальцитонин-ген-регулирующего пептида и субстанции P. Время повышения активности этих ядер соответствует периоду болевого приступа «пучка» [9].

Таким образом, исходя из всех вышеперечисленных сведений, становится очевидным, что имеется тесная взаимосвязь между инсомнией и болью. Эти патологические состояния образуют порочный круг, который очень существенно снижает качество жизни человека. К сожалению, целый ряд патогенетических механизмов, лежащих в основе коморбидных взаимодействий между нарушениями сна и болевыми синдромами, еще остается неясным, и требуются дальнейшие исследования для лучшего понимания патофизиологической основы этих взаимодействий. В настоящее время можно предполагать, что боль и нарушения сна могут быть вторичными явлениями в результате нарушения функции общей системы нейроматрикса, лежащей в основе таких сложных патологических процессов, каковыми являются хронические болевые синдромы и различные нарушения сна.

С проблемой лечения болевых синдромов и нарушений сна сталкивается практикующий врач любой специальности и поэтому необходимо активнее внедрять уже имеющиеся способы лечения в клиническую практику. Для этого помимо школ-семинаров для практических врачей следует интенсивнее использовать методы электронного образования в медицине [22]. Данная комплексная проблема имеет не только медицинское, но и большое социально-экономическое значение и для разработки более эффективных методов лечения требуются дальнейшие совместные усилия представителей различных медицинских специальностей.

Список литературы

1. Вейн А.М., Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. — М.: Медицина, 1989. — 269 с.
2. Гомез М.В., Тешпер С. Головная боль // Диагностика и лечение боли / Под ред. Дж.Х. Ван Роенн, Дж.А. Пэйс, М.И. Преодер / Пер. с англ. под ред. М.Л. Кукушкина. — М.: БИНОМ, 2012. — 494 с. — С. 245—275.
3. Колосова О.Д. Мигрень и другие головные боли // Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / Под ред. А.М. Вейна. — М.: Медицинское информационное агентство, 2000. — 752 с. — С. 515—539.
4. Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Смирнова В.С., Зинкевич В.А. Электрическая активность в дорсальных рогах спинного мозга и соматосенсорной коре у крыс с развившимся и не развившимся болевым синдромом после перерезки седалищного нерва // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1993. — Т. 115, №5. — С. 461—463.
5. Крыжановский Г.Н., Решетняк В.К., Зинкевич В.А., Игненькина С.И., Чалова В.В. Новая модель аллодинии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1996. — Т. 122, №9. — С. 258—261.
6. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизм патологической боли // Боль и ее лечение. — 1999. — №11. — С. 2—6.
7. Кукушкин М.Л., Иванова Л.Г., Овечкин А.М., Гнездилов А.В., Решетняк В.К. Дифференцированная комплексная фармакотерапия фантомно-болевого синдрома после ампутации конечности // Анестезиология и реаниматология. — 1996. — №4. — С. 39—42.
8. Моисеева Н.И. Саморегуляция процесса сна в условиях внезапного изменения временной среды // Саморегуляция процесса сна. — Л., 1997. — С. 129—137.
9. Осипова В.В. Головные боли // Боль (Практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2011. — 511 с. — С. 179—229.
10. Панкова Н.Б., Крушина В.Н., Графова В.С. и др. Изменение структуры дневного сна и спектральных показателей электрической активности головного мозга при развитии неврогенного болевого синдрома у крыс // Боль. — 2006. — №3 (12). — С. 16—22.
11. Полуэктов М.Г., Радченко О.А. Нарушения сна у детей грудного и раннего возраста // Материалы III международной конференции по восстановительной медицине (реабилитологии). — М., 2000. — С. 226—227.
12. Решетняк В.К. Дизрегуляция дыхания и артериального давления во время сна // Патогенез. — 2011. — №1. — С. 3—14.
13. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты // Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / Под ред. академика РАМН Б.Б. Мороза. — М.: Медицина, 2001. — 424 с. — С. 354—389.
14. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. Возрастные и половые различия восприятия боли // Клиническая геронтология. — 2003. — Т. 9, №6. — С. 34—38.
15. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Дуринян Р.А. Изменение биоэлектрической активности в орбито-фронтальной и соматосенсорной областях коры при электроаккупунктурном воздействии // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1983. — №7. — С. 14—16.
16. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения / Под ред. акад. РАН и РАМН С.П. Миронова. — М.: Слово, 2003. — 272 с.
17. Табеева Г.Р. Фибромиалгия и другие миалгические синдромы // Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. — М.: МЕДпресс, 1999. — 372 с. — С. 310—345.
18. Табеева Г.Р. Фибромиалгия // Боль (Практическое руководство для врачей) / Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. — М.: Изд-во РАМН, 2011. — 511 с. — С. 318—335.
19. Цыган В.Н., Богословский М.М., Апчел В.Я., Князькин И.В. Физиология и патология сна. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 160 с.
20. Черноволенко Е.П., Курушина О.В., Барулин А.Е. Нарушения миофасциальных взаимоотношений при синдроме ночной дисестезии рук // Российский журнал боли. — 2013. — 1 (36). — С. 46.
21. Шток В.Н. Головная боль. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
22. Эльчиан Р.А., Федоров И.Ф., Решетняк В.К., Турзин П.С. Проблемы и перспективы электронного образования в медицине // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2004. — №2. — С. 90.
23. Affleck G., Urrows S., Tennen H., Higgins P., Abeles M. Sequential relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia // Pain. — 1996. — Vol. 68. — P. 633—368.
24. Andersen M.I., Silva A., Kavakami R., Tufik S. The effects of sleep deprivation and sleep recovery on pain thresholds of rats with chronic pain // Sleep Sci. — 2009. — Vol. 2. — P. 82—87.
25. Anke A., Stenehjem A., Stanghelle J. Pain and quality of life within 2 years of spinal cord injury // Paraplegia. — 1995. — Vol. 33. — P. 555—559.
26. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic classification of sleep and arousal disorders // Sleep. — 1979. — 2. — P. 1—137.
27. Atkinson J.H., Ancoli-Israel S., Slater M.A., Subjective sleep disturbance in chronic back pain // Clin. J. Pain. — 1998. — Vol. 4. — P. 225—232.
28. Aya A., Viallts N., Mangin R. et al. Chronobiology of labor pain perception: an observational study // Br. J. Anaesth. — 2004. — Vol. 93. — P. 451—453.
29. Baldwin C.M., Kapur V.K., Holdberg C.J. et al. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the sleep health study // Sleep. — 2004. — Vol. 27, 2. — P. 305—311.
30. Bellamy N., Sothorn R., Campbell J. Aspects of diurnal rhythmicity in pain, stiffness and fatigue in patients with fibromyalgia // J. Rheumatol. 2004. — Vol. 31. — P. 379—389.
31. Bentley A., Newton S., Zio C. Sensitivity of sleep stages to painful thermal stimuli // J. Sleep Res. — 2003. — 12. — P. 143—147.
32. Bitran D., Purdy R.H., Kellogg C.K. Anxiolytic effect of progesterone is associated with increases in cortical allopregnanolone and GABA A receptor function // Pharmacology, Biochemistry and Behavior. — 1993. — Vol. 45. — P. 423—428.
33. Bjorvatn B., Gronthli J., Hamre F. Effects of sleep deprivation on extracellular serotonin in hippocampus and frontal cortex of the rat // Neuroscience. — 2002. — Vol. 113. — P. 323—330.
34. Bruera E., Macmillan K., Kuehn N., Miller M. Circadian distribution of extra doses of narcotic analgesia in patients with cancer pain: preliminary report // Pain. — 1992. — Vol. 49. — P. 311—314.
35. Cairns B.E., Kiang N., McErlane S.A., Fragoso M.C., Soja P.J. Eye movement-related modulation of trigeminal neuron activity during active sleep and wakefulness // Brain Res. — 2003. — Vol. 975. — P. 110—119.
36. Carli G., Montesano A., Rapezzi S., Paluffi G. Differential effects of persistent nociceptive stimulation on sleep stages // Pain. — 1987. — Vol. 26. — P. 89—98.
37. Cartwright R.D., Luten A., Young M. Role of REM sleep and dream affect in overnight mood regulation: a study of normal volunteers // Psychiatr. Res. — 1998. — Vol. 8. — P. 8—11.
38. Cernovsky Z.Z., Life stress measures and reported frequency of sleep disorders // Percept. Mot. Skills. — 1984. — Vol. 58. — P. 39—49.
39. Chassard D., Bruguerolle B. Chronobiology and anaesthesia // Anesthesiology. — 2004. — Vol. 100. — P. 413—427.
40. Coghill R.C., McHaffie J.G., Yen Y.F. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100. — P. 8538—8542.
41. Cutolo M., Masi A. Circadian rhythms and arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Am. — 2005. — Vol. 31. — P. 115—129.
42. Czeisler C., Buxton O., Khalsa S. The human circadian timing system and sleep-wake regulation // Principles and Practice of Sleep Medicine // Kruger M., Roth T., Dement W. — Philadelphia: Elsevier, 2005. — P. 375—394.
43. Dao T.T.T., Lund J.P., Lavigne G.J. Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of masticatory muscles // Orofac. Pain. — 1994. — Vol. 6. — P. 350—356.
44. Drewes A., Arendt-Nielsen L. Pain and sleep in medical diseases: interactions and treatment possibilities // Sleep Res. Online. — 2001. — 4. — P. 67—76.
45. Drewes A.M., Nielsen K.D., Hansen B. A longitudinal study of clinical symptoms and sleep parameters in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). — 2000. — Vol. 39. — P. 1287—1289.
46. Drewes A.M., Nielsen K.M., Arendt-Nielsen L. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep—an experimental study // Sleep. — 1997. — Vol. 20. — P. 623—640.
47. Eguchi K., Satoh T. Characterization of the neurones in the region of solitary tract nucleus during sleep // Physiol. Behav. — 1980. — 24. — P. 99—108.

48. Ehlers C.L., Kupfer D.J. et al. Slow — wave sleep: Do young adult man and women age differently // *J. Sleep Res.* — 1997. — Vol. 6. — P. 211—215.
49. Fox A., Davis R. Migraine chronobiology // *Headache.* — 1998. — 38. — P. 436—441.
50. Friess E., Tagaya H., Trachsel L., Holsboer F. Progesterone — induced changes in sleep in male subjects // *Amer. J. of Physiol.* — 1997. — Vol. 272. — P. 885—891.
51. Gabor J.Y., Cooper A.B., Hanly P.J. Sleep disruption in the intensive care unit // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2001. — Vol. 7. — P. 21—27.
52. Gao K., Mason P. Serotonergic raphe magnus cells that respond to noxious tail heat are not On or Off cells // *J. Neurophysiol.* — 2000. — Vol. 84. — P. 1719—1725.
53. Gobel H., Cordes P. Circadian variation of pain sensitivity in pericranial musculature // *Headache.* — 1990. — Vol. 30. — P. 418—422.
54. Goder R., Friege L., Fritzer G. Morning headaches in patients with sleep disorders: a systematic polysomnographic study // *Sleep Med.* — 2003. — Vol. 4. — P. 385—391.
55. Gorodetsky I.G., Gorodnichenko A.I., Tursin P.S., Reshetnyak V.K., Uskov O.N. Non-invasive interactive neurostimulation in the post-operative recovery of patients with a trochanteric fracture of the femur: a randomized, controlled trial // *Journal of Bone and Joint Surgery.* — Series B. — 2007. — Vol. 89, №11. — P. 1488—1494.
56. Graven-Nielson T., Mense S. The peripheral apparatus of muscle pain: evidence from animal and human studies // *Clin. J. Pain.* — 2001. — Vol. 17. — P. 2—10.
57. Haack M., Mallington J.M. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being // *Pain.* — 2005. — Vol. 119. — P. 56—64.
58. Hajak G. Insomnia in primary care // *Sleep.* — 2000. — 23. — Suppl. 3. — S 54—63.
59. Halasz P., Terzano M., Parrino L., Bodizs R. The nature of arousal in sleep // *J. Sleep Res.* — 2004. — Vol. 13. — P. 1—23.
60. Hartman E., Brewer V. When is more or less sleep required? A study of variable sleepers // *Comprehensive Psych.* — 1976. — Vol. 17. — 2. — P. 275—284.
61. Hicks R.A., Coleman D.D., Ferrante F., Sahatjan M., Hawkins J. Pain thresholds in rats during recovery from REM sleep deprivation // *Percept Mot. Skills.* — 1979. — Vol. 48. — P. 687—690.
62. Irvin M., McClintick J., Costlov C. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans // *FASEB J.* — 1996. — Vol. 10. — P. 643—653.
63. Johnson E.O., Breslau N., Roehrs T. Insomnia in adolescence: Epidemiology and associated problems // *Sleep.* — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 1. — S 22.
64. Jones B.E. Basic mechanisms of sleep-wake states // *Principles and practice of sleep medicine.* — 1995. — P. 145—162.
65. Julius D., Basbaum A.I. Molecular mechanisms of nociception // *Nature.* — 2001. — Vol. 413. — P. 203—210.
66. Kakigi R., Naka D., Okusa T. Sensory perception during sleep in humans: a magnetoencephalographic study // *Sleep Med.* — 2003. — Vol. 4. — P. 493—507.
67. Kattapong K.R., Fogg L.F., Fastman C.I., Effects of sex, menstrual cycle phase, and oral contraceptive use on circadian temperature rhythm // *Chronobiol. Internat.* — 1995. — Vol. 12. — P. 257—266.
68. Kontinen V., Ahnaou A., Drinkenburg W., Meert T. Sleep and EEG patterns in the chronic constriction injury model of neuropathic pain // *Physiol. Behav.* — 2003. — Vol. 78. — P. 241—246.
69. Kshatri A., Baghdoyan H., Lydic R. Cholinomimetics, but not morphine, increase antinociceptive behavior from pontine reticular regions regulating rapid-eye-movement sleep // *Sleep.* — 1998. — 21. — P. 677—685.
70. Kundermann B., Kreig J.C., Schreiber W., Lautenbacher S. The effect of sleep deprivation on pain // *Pain Res. Manag.* — 2004. — 9. — P. 25—32.
71. Kundermann B., Sernal J., Huber M.T., Kreig J.C., Lautenbacher S. Sleep deprivation affect thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers // *Psychosom. Med.* — 2004. — Vol. 66. — P. 32—37.
72. Labrecque G., Navier M-C. Biological rhythms in pain and its effects of opioid analgesics // *Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 68. — P. 129—147.
73. Lancel M., Faulhaber J., Holsboer F., Rupprecht R. Progesterone induces changes in sleep comparable to those of agonistic GABA_A receptor modulators // *Amer. J. of Physiology.* — 1996. — Vol. 271. — P. 763—772.
74. Landis C., Levine J., Robinson C. Decreased slow-wave and paradoxical sleep in rat chronic pain model // *Pain.* — 1989. — 12. — P. 167—177.
75. Landis C.A., Rothermel J., Lentz M.J. et al. Sleep spindle activity in women with fibromyalgia: Preliminary findings // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. A68—69.
76. Lautenbacher S., Kundermann B., Krieg J.-C. Sleep deprivation and pain perception // *Sleep Med. Rev.* — 2006. — Vol. 10. — P. 356—369.
77. Lavigne G., McMillan D., Zucconi M. Pain and sleep // *Principles and Practice of Sleep Medicine / Kruger M.H., Roth T., Dement W.C. (Eds.). 4th Ed. — Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. — P. 1246—1255.*
78. Lavigne G., Zucconi M., Castronovo C. Sleep arousal response to experimental thermal stimulation during sleep in human subjects free of pain and sleep problems // *Pain.* — 2000. — Vol. 84. — P. 283—190.
79. Lavigne G., Brousseau M., Kato T. et al. Experimental pain perception remains equally active over all sleep stages // *Pain.* — 2004. — Vol. 110, №3. — P. 646—655.
80. Lee K.F., McEnany G., Zaffke M.E. REM sleep and mood state in childbearing women: Sleep or weepy? // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23. — P. 877—885.
81. Leger D. Public health and insomnia: Economic Impact // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23. — Suppl. 3. — S 69—76.
82. Leung C.G., Mason P. Physiological properties of medullary raphe neurons during sleep and waking // *J. Neurophysiol.* — 1999. — Vol. 81. — P. 584—595.
83. Liles S.L., Davis G.D. Electroconvulsive effects of caudate stimulations which alter cortically induced movement // *J. Neurophysiol.* — 1969. — Vol. 32. — P. 574—583.
84. Lindsley D.B., Schreiner L.H., Knowles W.B., Magoun H.W. Behavioral and EEG changes following chronic brain stem lesions in the cat // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* — 1950. — 2. — P. 483—491.
85. Lucas E.A., Serman M.B. Effect of a forebrain lesion on the polycyclic sleep-wake cycle and sleep-wake patterns in the cat // *Exp. Neurol.* — 1975. — Vol. 46. — P. 368—376.
86. Luk W., Wu C., Moldovsky H., Zhang L. Adenosine modulation of intrinsic delta rhythms in the isolated whole hippocampus of mouse // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. A95.
87. Magnes J., Moruzzi G., Pompeiano O. Synchronization of the EEG produced by low-frequency electrical stimulation of the region of the solitary tract // *Arch. Ital. Biol.* — 1961. — 99. — P. 33—39.
88. Mahowald M.L., Mahowald M.S. Nighttime sleep and daytime functioning (sleepness and fatigue) in well-defined chronic rheumatic diseases // *Sleep Med.* — 2000. — Vol. 1. — P. 179—193.
89. Manber R., Armitage R. Sex steroids and sleep: A Review // *Sleep.* — 1999. — Vol. 22, 5. — P. 540—555.
90. Mason P., Escobedo I., Burgin C., Nociceptive responsiveness during slow-wave sleep and waking in the rat // *Sleep.* — 2002. — Vol. 24. — P. 32—38.
91. Mignot E., Taheri S., Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders // *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P. 1071—1075.
92. Naka D., Kakigi R., Hoshiama M. Structure of the auditory evoked magnetic fields during sleep // *Neuroscience.* — 1999. — Vol. 93. — P. 573—583.
93. Nakano S., Tsuji S., Matsunaga K., Murai Y. Effects of sleep stage on somatosensory evoked potentials by median nerve stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 385—389.
94. Nascimento D.C., Andersen M.I., Hapolide D.C. et al. Pain hypersensitivity induced by paradoxical sleep deprivation is not due to altered binding to brain mu-opioid receptors // *Behav. Brain Res.* — 2007. — Vol. 178. — P. 216—220.
95. Ohayon M.M. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia // *J. Psychiatr. Res.* — 2005. — Vol. 39. — P. 151—159.
96. Okura K., Rompre S., Manzini C. Sleep duration and quality in chronic pain patients in comparison to the sleep of fibromyalgia, insomnia, RLS and control subjects // *Sleep.* — 2004. — Vol. 27 (Suppl.). — A 329. — №. — 736.

97. Okusa T., Kakigi R. Structure of visual evoked magnetic field during sleep in humans // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 328. — P. 113–116.
98. Onen S.H., Alloui A., Echaliier A., Dubray C. Vocalization thresholds related to noxious paw pressure are decreased by paradoxical sleep deprivation and increased after sleep recovery in rat // *Neurosci. Lett.* — 2000. — Vol. 291. — P. 25–28.
99. Onen S.H., Alloui A., Gross A., Eschallier A. Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects // *J. Sleep Res.* — 2001. — 10. — P. 35–42.
100. Onen S.H., Onen F., Courpron P., Dubray C. How and analgesics disturb sleep // *Clin. J. Pain.* — 2005. — Vol. 21. — P. 422–431.
101. Redeker N.S. Sleep in acute care settings: an integrative review // *J. Nurs. Scholarsh.* — 2000. — Vol. 32. — P. 31–38.
102. Renegar K.B., Crouse D., Floud R.A., Krurger J. Progression of influenza viral infection through the murine respiratory tract: The protective role of sleep deprivation // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23. — P. 859–863.
103. Rigas B., Torosis J., McDougal C., Vener K., Spiro H. The circadian rhythm of biliary colic // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 12. — P. 409–414.
104. Riley III J.L., Benson M.B., Gremillion H.A. et al. Sleep disturbances in orofacial pain patients: pain-related or emotional distress? // *J. Craniomandib. Pract.* — 2001. — Vol. 19. — P. 106–113.
105. Roehrs T., Hyde M., Blaisdell B., Greenwald M., Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic // *Sleep.* — 2006. — Vol. 29. — P. 145–151.
106. Roehrs T., Roth T. Sleep and pain interaction of two vital functions // *Semin. Neurol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 106–116.
107. Rogers N.L., Szuba M.P., Staab J.P., Evans D.L., Dinges D.F. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss // *Semin. Clin. Neuropsychiatry.* — 2001. — Vol. 6. — P. 295–307.
108. Roizenblatt S., Benedito-Silva A., Tufik S. Alpha sleep patterns in fibromyalgia // *Sleep.* — 2000. — Vol. 23 (Suppl. 2). — P. A67–68.
109. Sandrini G., Milanov I., Rossi B. Effects of sleep on spinal nociceptive reflex in humans // *Sleep.* — 2001. — Vol. 21. — P. 13–17.
110. Slim M., Jimenes-Rodriguez E.P., Calandre J.M. et al. Suicidal ideation and risk in fibromyalgia patients: comparison with low back pain patients and healthy controls // Abstracts 8th Congress of the European Federation of IASP chapters (EFIC), Florence, Italy, October 9–12, 2013. — S. 234.
111. Smith M.N., Haythornthwaite J.A. How do sleep disturbance and chronic pain inter-related? Insights from longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature // *Sleep Med. Rev.* — 2004. — P. 119–132.
112. Smith M.T., Kronfi T.R., Whang K.J. Effect of partial sleep deprivation on pain inhibition in healthy women // *Sleep.* — 2006. — Vol. 29 (Suppl.). — A — 150.
113. Soja P.G., Pang W., Taepavarapruk N., McErlane S.A. Spontaneous spike activity of spinoreticular tract neurons during sleep and wakefulness // *Sleep.* — 2001. — Vol. 24. — P. 18–25.
114. Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354. — P. 1435–1439.
115. Ukponmawan O.E., Rupprehr J., Dzoljic M.R. An analgesic effect of enkephalinase inhibition is modulated by monoamine oxidase-B and REM sleep deprivations // *Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 33. — P. 376–379.
116. Ukponmawan O.E., Rupprehr J., Dzoljic M.R. REM sleep deprivation decreases the antinociceptive property of enkephalinase-inhibition, morphine and cold-water-swim // *Gen. Pharmacol.* — 1984. — Vol. 15. — P. 255–258.
117. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience // *Pain.* — 1996. — Vol. 65. — P. 123–167.
118. Van Dongen H.P., Maislin G., Mullington J.M., Dinges D.F. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effect on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation // *Sleep.* — 2003. — Vol. 26. — P. 117–126.
119. Walsh J. K., Muehlbach M.J., Schweitzer P.K. Acute administration of triazolam for the daytime sleep of rotating shift workers // *Sleep.* — 1984. — 7. — P. 223–229.
120. Wang X., Inui K., Qiu Y. Effect of sleep on pain-related somatosensory evoked potentials in humans // *Neurosci. Res.* — 2003. — Vol. 45. — P. 53–57.
121. Wang X., Inui K., Qiu Y., Kakigi R. Cortical responses to noxious stimuli during sleep // *Neuroscience.* — 2004. — Vol. 128. — P. 177–186.
122. Willich S. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCVA): design and preliminary results // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 34. — S9–S13.

Посмунна 11.04.2013

Pain syndromes and sleep disorders

Reshetnyak V.K.¹, Reshetnyak D.V.²

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology RAMS, Russia, 125315, Moscow, Baltijskaya St., 8

² — 19 Medical-diagnostic center of the Ministry of defense of the RF

This review presents the modern data about the interconnectedness of acute and chronic pain and sleep disorders. Shown a close relationship between these pathological processes have a decisive importance for the quality of human life. Examines some of the mechanisms of influence of normal sleep on inhibition nociceptive input, and also features of changes in pain perception sleep deprivation. Summarized data of experimental and clinical studies devoted to the study of changes of the architectonics of sleep in acute and chronic pain syndromes. Contains numerous facts testifying that chronic pain is significantly disrupts the normal during the night's sleep and sleep disorders might significantly worsen pathological effect of pain on the body. Presented examples of close overlap neuromatrix between sleepgenes and nociceptive systems.

Key words: *Sleep disorders, sleep deprivation, acute and chronic pain, neuromatrix, perception of pain*