

ЦАРЕВА ЕЛЕНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**Клинико-нейрофизиологический анализ нарушений сна у пациентов с
ноктурией**

3.1.24. Неврология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Бадалян Оганес Левонович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Кривобородов Григорий Георгиевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Захаров Владимир Владимирович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии и нейрохирургии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Власов Павел Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нервных болезней лечебного факультета, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в __:__ на заседании Диссертационного совета 21.2.058.05 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г.Москва, ул.Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан: «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор



Боголепова Анна Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Более 83% неврологических пациентов страдает от расстройств сна (Полуэктов, М. Г., и др. 2012), чтократно повышает риски развития целого ряда заболеваний (Itani, O., et al., 2017; Jike, M., et al., 2017; Gangwisch, J. E., et al., 2006; Chang, G., et al., 2022) в том числе ведущих причин смертности во всем мире (Young, T., et al., 2008; Marin, J. M., et al., 2005). В то же время ноктурия встречается у неврологических пациентов до 100 % случаев (Haddad, R., et al., 2020) и коррелирует с увеличением смертности в 1,3 раза (Pesonen, J. S., et al., 2020). При этом ноктурия становится причиной более 70% пробуждений (Ancoli-Israel, S., et al., 2011) и увеличения риска сложности повторного засыпания до 75% (Bliwise, D. L., et al., 2009).

Коррекция ноктурии традиционно направлена на устранение причин суточной (дневной) полиурии, ночной полиурии и снижения функциональной емкости мочевого пузыря (Klingler, H. C., et al., 2009; Weiss, J. P., et al., 2011). При этом симптомы сохраняются в 30-40% случаях консервативного лечения (Hutchison, A., et al., 2007), и до 55% - хирургического (Han, H. H., et al., 2014), что говорит о влиянии дополнительных факторов, например, нарушений сна (Cornu, J.-N., et al., 2012; Nimeh, T., et al., 2015). Можно предположить наличие замкнутого круга, где пробуждения для микций значимо влияют на качество и продолжительность сна, а расстройства сна, дыхания или движений во сне — на ноктурию. В пользу этого свидетельствует снижение частоты ночных микций на фоне лечения инсомнии и апноэ во сне у 25-42% пациентов (Tyagi, S., et al., 2014; Vrooman, O. P. J., et al., 2020). В связи с этим ранняя диагностика нарушений сна в сочетании с ноктурией целесообразна и может значимо улучшить качество и продолжительность жизни коморбидных пациентов.

На данный момент применение полисомнографии для диагностики сомнологических расстройств и ноктурии ограничено ввиду высокой стоимости и трудоемкости метода, что обуславливает поиск дополнительных возможностей объективизации жалоб коморбидных пациентов.

Степень разработанности темы работы

Имеющиеся исследования связи нарушений сна и ноктурии до сих пор не дают точный ответ на вопрос, что является первичным в коморбидности изолированных или сочетанных нарушений сна с ноктурией, а также какие патогенетические факторы имеют наибольшее значение и требуют коррекции в

первую очередь для более эффективного снижения частоты ночных микций и их последствий в отношении сна и неврологических заболеваний.

Применение полисомнографии для объективизации сомнологических жалоб и ноктурии не регламентировано в практической медицине и наблюдается лишь в единичных научных работах малой мощности. При этом результаты исследований приведены без учета позиционной зависимости расстройств сна или степени влияния различных нарушений сна на ноктурию, что требует уточнения для разработки более специфичных методов диагностики нарушений сна у коморбидных пациентов.

Цель и задачи диссертационной работы

Целью настоящего исследования является оценка связи нейрофизиологических маркеров у пациентов с инсомническими, дыхательными и двигательными расстройствами сна в сочетании с ноктурией.

Задачи исследования:

1. изучить клинические особенности сомнологических пациентов с жалобами на ноктурию и без нее;
2. изучить объективные показатели сна пациентов с жалобами на ноктурию и без нее;
3. изучить влияние маркеров инсомнических, дыхательных и чувствительно-двигательных расстройств сна на частоту ноктурии;
4. разработать рекомендации по диагностике коморбидных пациентов в клинической практике.

Научная новизна

В ходе исследования были получены новые данные о влиянии маркеров качества сна, дыхания, движений ног и частоты сердечных сокращений во сне на предъявление жалоб на пробуждения для микций в основной период сна и частоту ноктурии.

Результаты полисомнографического исследования дополнили научные знания анализом полного спектра ЭЭГ-активаций в зависимости от их ассоциации с дыхательными или двигательными событиями, вида, степени и позиционной зависимости остановок дыхания в целях оценки связи маркеров различных нарушений сна с частотой ноктурии.

Составлен авторский опросник по жалобам на нарушения сна инсомнического, дыхательного, чувствительно-двигательного спектра и «сонным привычкам», результаты анкетирования были объективизированы с помощью

полисомнографии. На основании данных опросника были получены оригинальные данные относительно роли 14 факторов гигиены сна.

Разработаны новые рекомендации по приоритетным направлениям ранней диагностики нарушений сна у коморбидных пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан оригинальный опросник, позволяющий оценить клинические проявления сомнологических расстройств с пробуждениями для микций, а также факторы гигиены сна, которые могут использоваться для скрининга нарушений сна с ноктурией.

В ходе исследования выявлено расхождение субъективной оценки клинической картины нарушений сна и ноктурии с данными исследования сна, что позволяет рекомендовать включение полисомнографии в комплексное обследование коморбидных пациентов с целью объективизации жалоб на нарушения сна и ноктурию.

Выделены наиболее значимые группы клинико-нейрофизиологических факторов (дыхательные и инсомнические), которые могут способствовать сужению диагностического поиска у коморбидных пациентов в случае невозможности проведения полного исследования сна. Полученные данные о влиянии факторов на ноктурию также открывают возможности по применению дополнительных методов лечения у пациентов с пробуждениями для микций (например, терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях для пациентов с апноэ во сне, приводящим к инсомнии и пробуждениям для мочеиспускания), что может способствовать повышению эффективности лечения коморбидных пациентов и снижению рисков развития целого ряда заболеваний, в том числе неврологических.

Выявленные полисомнографические параметры, показавшие наиболее тесную связь с частотой ночных микций, могут быть рассмотрены для дальнейшей разработки методов диагностики нарушений сна и ноктурии, отвечающих современным требованиям, и способствовать повышению эффективности имеющихся подходов к комплексному обследованию и профилактике неврологических заболеваний у коморбидных пациентов. Таким образом, настоящее исследование может иметь социо-экономическое и практическое значение для здравоохранения.

Методология и методы исследования

Объектом исследования были выбраны пациенты, обратившиеся с жалобами на нарушения сна и пробуждения для мочеиспускания. Сравнение производилось с лицами, предъявлявшими жалобы на нарушения сна, но не отмечавших ноктурию. Работа выполнена в дизайне клинического проспективного наблюдательного нерандомизированного исследования с применением оригинального разработанного автором опросника, клинических, нейрофизиологических исследований [полная ночная полисомнография (ПСГ) в течение одной ночи], неврологического обследования и статистических методов обработки данных. Разделение исходной выборки по группам производилось на основании жалоб на ноктурию: основная (пациенты с жалобами на нарушения сна и ноктурию), контрольная (с жалобами на нарушения сна, но не на ноктурию).

Положения, выносимые на защиту

1. У взрослых пациентов с нарушениями сна наблюдается преобладание инсомнических (99%) и дыхательных (71%) расстройств во время сна в сравнении с синдромом «беспокойных ног» (СБН) (29%), периодических движений ног во сне (39%) или задержки фазы сна (5% пациентов), более выраженное при наличии жалоб на ноктурию.
2. У пациентов с нарушениями сна и ноктурией наблюдаются различия между предварительными и подтвержденными полисомнографией диагнозами, а также между частотой ноктурии по данным опроса (ЧН-ДО) и по результатам исследования сна (ЧН-ПСГ).
3. На вероятность предъявления жалоб на ноктурию достоверно влияют следующие клинические факторы: возраст, вес, индекс массы тела (ИМТ), количество баллов по шкале STOP-BANG, ЧН-ДО, употребление кофеина во второй половине дня, наличие жалоб на пробуждения, в том числе для микций, дневную сонливость, нарастание неприятных ощущений в ногах в покое или в ночное время, облегчение этих ощущений в ногах при движении, а также прием гипогликемических препаратов, наличие ожирения, гипотиреоза или желчекаменной болезни (ЖКБ). Среди нейрофизиологических факторов значимое влияние на предъявление жалоб имеют латентность сна (ЛС), длительность 2 стадии сна, общее время сна (ОВС), эффективность сна (ЭС), количество подъемов, ЧН-ПСГ и индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) в положении не на спине.

4. Возраст, количество «сонных привычек», ОВС и ЭС, латентность R-стадии (быстрых движений глаз), длительность стадий сна, количество подъемов, ноктурии и пробуждений, в том числе длительностью более 3 минут, индекс спонтанных ЭЭГ-активаций значимо влияют на ЧН-ПСГ. Наиболее сильное влияние в группе маркеров инсомнических расстройств имеют количество эпизодов подъемов и ноктурии.
5. ИАГ общий, ИАГ в положении на спине и не на спине, индекс обструктивных гипопноэ (ИОГ), уровни сатурации фоновый, средний и минимальный во время сна значимо влияют на ЧН-ПСГ. Наиболее значимым фактором из группы маркеров дыхательных расстройств во сне для ЧН-ПСГ является уровень минимальной сатурации во время сна.
6. Маркеры чувствительно-двигательных расстройств во время сна, а именно: индекс периодических движений ног во сне, индекс двигательных ЭЭГ-активаций — не являются значимыми в отношении ЧН-ПСГ.
7. Анализ спектра ЭЭГ-активаций не является информативным для оценки степени влияния инсомнических, дыхательных и двигательных нарушений сна на качество сна и ноктурию.
8. Разработанный опросник можно рекомендовать для валидации с целью скрининга нарушений сна и ноктурии у пациентов из группы риска по данной коморбидности.
9. В план обследования коморбидных пациентов рекомендуется включать объективные методы анализа качества и структуры сна, дыхания и сатурации во сне, в том числе у пациентов, не предъявляющих жалобы на храп, для выявления лиц с беспокоящими их сомнологическими расстройствами во сне и ноктурией.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам, в том числе «золотой стандарт» исследований сна полисомнография. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований. Статистическая обработка выполнена согласно современным требованиям медико–биологической статистики.

Апробация диссертации

Диссертация апробирована и рекомендована к защите кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты работы были доложены в виде докладов на научно-практических конференциях («Клиническая сомнология», 2019 год; «Preventage – медицина: перекресток семи дорог», 2021 год; «Московская неврология», 2022 год) и серии вебинаров для врачей на базе АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств „Стресс под контролем”» («Лечение коморбидной инсомнии», 2021).

Личный вклад автора

Автором лично проведена работа по клиническому и инструментальному обследованию пациентов, анализу инструментальных исследований, статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследований.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Работа выполнена на клинической базе ООО «Семейный врач». Были подготовлены учебно-методические пособия для врачей по нарушениям сна, таким как синдром беспокойных ног и синдром обструктивного апноэ во сне. Практические рекомендации внедрены в работу АО «К+31», ООО «Семейный врач», ООО «Селин Медикал Групп» и образовательный процесс АНО «Международное общество по изучению и эффективному контролю стресса и связанных с ним расстройств „Стресс под контролем”».

Публикации по теме исследования

Результаты работы отражены в 19 публикациях, 8 из которых опубликованы в рецензируемых ВАК научных изданиях, а также 2 — в журналах, входящих в международную базу цитирования (Scopus). Дополнительно разработаны 1 практическое руководство и 1 учебное пособие для врачей по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа выполнена на 161 стр, включает в себя введение, 4 главы, заключение, список сокращений и условных обозначений, список терминов, список литературы, список иллюстративного материала. В списке

литературы представлены 202 источника, из которых — 190 иностранные. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 38 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Участники исследования были отобраны из 442 пациентов сомнологического центра на базе клиники «Семейный врач» за период с 2017 г. по 2020 г. (до введения режима самоизоляции). В исследование включались лица старше 18 лет обоих полов, обратившиеся с жалобами на нарушения сна, дыхания или движений во время сна, соответствующими диагнозам из групп G47 (Расстройства сна) и G25.8 (Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения) согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Предварительный диагноз расстройств сна устанавливался на основании жалоб, сведений из анамнеза и осмотра в соответствии с действующими критериями диагнозов Американской академии медицины сна (American Academy of Sleep Medicine, AASM, 2012-2017 гг.). Сопутствующие заболевания оценивались при поступлении в отделение до включения в исследование на основании жалоб пациентов, данных анамнеза, осмотра, имеющихся лабораторных и инструментальных методов обследования, в том числе урологического профиля, в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи. В исследование не включались лица с выявленными при обращении острыми, декомпенсированными хроническими или препятствующими проведению полисомнографии заболеваниями, а также принимавшие препараты с психотропным, седативным или мочегонным действием. Критериями исключения из исследования являлись случаи возникновения состояний из списка критериев невключения, просьба пациентов или их представителей. Разделение по группам происходило на основании жалоб на ноктурию. Основную группу составили пациенты, предъявлявшие жалобы на пробуждения для мочеиспускания, а в группу контроля - без ноктурии. Распределение пациентов по группам представлено в Таблице 1.

Таблица 1 — Распределение пациентов по группам

Группа наблюдения	Мужчины, человек	Женщины, человек	Всего, человек
Основная группа (с жалобами на ноктурию)	52 (81,25%)	12 (18,75%)	64
Группа контроля (без жалоб на ноктурию)	49 (74,24%)	17 (25,76%)	66

Все участники исследования самостоятельно заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии HADS для оценки степени выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Оценка рисков синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) проводилась с помощью шкалы STOP-BANG. Для оценки жалоб со стороны сна автором был составлен комплексный опросник по сну, включавший жалобы, связанные со стрессом (наличие стресса, тревожность), инсомнией (сложность засыпания, ночные пробуждения, ранние пробуждения, снижение качества сна, дневная сонливость), дыханием во сне (храп, остановки дыхания во сне), чувствительно-двигательными расстройствами [обязательные критерии СБН согласно стандарту Международной группы по изучению синдрома беспокойных ног, 2012 г., судороги мышц ног во время сна]. Раздел опросника по нарушениям сна «сонные привычки» включал 14 пунктов, которые суммировались между собой по 1 баллу на каждый пункт (воздействие света, экранов, употребление кофеина, пищи, алкоголя, курения за 2-3 часа до сна, спорт после 17 часов, нахождение в постели более 15 минут без сна, нерегулярность сна, смещение режима в выходные, дневной сон более 20 минут, влияние света, шума и партнера во время сна). Опросник по сну также включал урологические жалобы по группам (на основании полученных до включения в исследование данных 3-дневного дневника мочеиспускания, Международной шкалы простатических симптомов (IPSS) и Унифицированной шкалы международного индекса эректильной дисфункции у мужчин): симптомы накопления (учащение мочеиспускания, его urgency, ноктурия, недержание), симптомы опорожнения (изменение струи, прерывистость мочеиспускания, натуживание), постмиктурические симптомы (неполное опорожнение мочевого пузыря, подкапывание), эректильная дисфункция, боль при мочеиспускании. Также фиксировалась длительность нарушений сна с момента появления первых жалоб.

Всем участникам исследования проводилась ПСГ в амбулаторных условиях в течение одной ночи на оборудовании «НейронСпектр-ПСГ» (Нейрософт, Россия). Фиксация датчиков ПСГ осуществлялась по стандартному протоколу полисомнографии Американской академии медицины сна (2017 г., версия 2.4). Во время записи проводилась регистрация 6-канальной электроэнцефалографии (ЭЭГ), электроокулографии, электромиографии подбородка и мышц ног, назального потока (канюля и термодатчик), храпа, пульсоксиметрии, 1 канала электрокардиографии, торако-абдоминальных движений, фотоплетизмографии, позиции тела и уровня освещенности. Утром заполнялся дневник сна с субъективной оценкой времени укладывания, засыпания, пробуждений, подъемов, походов в туалет, качества сна и чувства сонливости после исследования. Данные ПСГ и дневника сна сопоставлялись с данными осмотра и опроса пациентов.

Проводился статистический анализ следующих параметров: пол, возраст, рост, вес, ИМТ, длительность нарушений сна, количество «сонных привычек», наличие и длительность жалоб на стресс, бессонницу, нарушение дыхания или движений во время сна, наличие урологических жалоб по группам и полу (симптомы накопления, опорожнения, постмиктурические, эректильная дисфункция, боль при мочеиспускании), наличие и средняя частота ноктурии по данным авторского опросника, балльная оценка по шкале STOP-BANG и опроснику HADS. Также анализировались объективные показатели ПСГ: ЛС, латентность стадии быстрых движений глаз (R-стадии), ОВС, ЭС, соотношение стадий сна в процентах для 1,2,3 и R-стадии, длительность 1,2,3 и R-стадии сна в минутах, количество всех пробуждений и пробуждений длительностью более 3 минут, время бодрствования после начала сна, количество подъемов во время периода сна (вертикализация пациента по данным ПСГ), ЧН-ПСГ (по дневнику сна в ночь исследования), общий индекс ЭЭГ-активаций, индексы дыхательных, двигательных и спонтанных ЭЭГ-активаций, ИАГ общий, в положении на спине и не на спине, индексы обструктивных и центральных апноэ и гипопноэ по отдельности, индекс десатурации, уровни фоновой, средней и минимальной за время сна сатурации в процентах, индекс периодических движений конечностей во сне (ИПДКС), частота сердечных сокращений (ЧСС) во время бодрствования и сна по отдельности, вариабельность ЧСС во время бодрствования и сна.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета статистических программ Statistica v.13.5 (StatSoft, США). Проверка нулевой гипотезы о нормальности распределения данных (H_0) проводилась с помощью анализа коэффициента асимметрии, стандартной ошибки асимметрии, эксцесса, стандартной ошибки эксцесса, критерия Колмогорова-Смирнова (гипотеза H_0 не отклонялась при $p > 0,20$), Шапиро-Уилка (гипотеза H_0 не отклонялась при $p > 0,05$), а также визуальной оценки соответствия распределения кривой Гаусса и нормально вероятностных графиков Normal P-Plot. Для сравнения различий качественных показателей между основной и контрольной группами использовались точный тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона, для количественных показателей - непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи частоты ноктурии и оцениваемых качественных признаков в обеих группах наблюдения проводилась с применением коэффициента сопряженности, количественных признаков — с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. За критический уровень значимости указанных критериев принимали p -уровень = 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Клиническая характеристика участников. В обеих группах наблюдалось преобладание лиц мужского пола без достоверных межгрупповых различий [52 (81,3%) - в основной группе и 49 (74,2%) мужчин - в контрольной, $p=0,338$]. Пациенты с жалобами на ноктурию были значимо старше, имели больший вес, ИМТ, частоту ноктурии в жалобах и количество баллов по шкале STOP-BANG по сравнению с контрольной группой. При этом представители групп не различались по росту, длительности нарушений сна, количеству «сонных привычек», уровню тревоги или депрессии по шкале HADS (Таблица 2).

Таблица 2 - Межгрупповые различия медиан количественных признаков осмотра и анамнеза при использовании U-критерия Манна-Уитни (достоверность различий при уровне значимости $p<0,05$)

Переменная	Основная группа		Контрольная группа		p-значение
	медиана	интерквартильный размах	медиана	интерквартильный размах	
Возраст, лет	47,50	37,50-60,00	44,00	36,00-51,00	0,013*
Рост, м	1,76	1,71-1,83	1,76	1,70-1,82	0,517
Вес, кг	95,00	78,0-108,5	82,00	72,00-94,00	0,007*
ИМТ, кг/м ²	29,31	24,97-32,69	26,51	23,51-29,45	0,001*
Количество баллов STOP-BANG, балл	4,00	3,00-5,00	3,00	2,00-4,00	0,000*
Количество баллов HADS (тревога), балл	10,00	5,00-14,00	8,50	4,00-15,00	0,790
Количество баллов HADS (депрессия), балл	8,00	1,00-12,00	4,00	2,00-9,00	0,865
Длительность нарушений сна, месяц	60,00	24,00-120,00	60,00	12,00-96,00	0,138
Количество «сонных привычек», балл	2,00	0,00-5,00	1,00	0,00-4,00	0,259
Частота ноктурии в жалобах, эпизод	2,00	1,00-3,00	0,00	0,00-0,00	0,000*
<p>*p-значение<0.05 ИМТ — индекс массы тела STOP-BANG – опросник уровня рисков апноэ во сне HADS – Госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии</p>					

Пациенты из основной группы достоверно чаще предъявляли жалобы на инсомнические и урологические симптомы. Пробуждения отмечены у 58 пациентов (90,63%) ($p=0,000$), дневная сонливость — у 43 (67,19%)($p=0,020$), по

сравнению с 29 (43,94%) и 31 (46,97%) пациентами из группы контроля соответственно. У мужчин в основной группе достоверно чаще выявлялись симптомы накопления [52 (100%), $p=0,000$], симптомы опорожнения [8 (15,38%), $p=0,004$] и симптомы эректильной дисфункции [13 (25%), $p=0,009$], в то время как в группе контроля отмечены только симптомы эректильной дисфункции [3 (2%), $p=0,009$].

Постмиктурические симптомы и боль при мочеиспускании не зафиксированы ни в одной из групп. Межгрупповые различия в предъявлении жалоб на стресс, сложность засыпания, ранние пробуждения, снижение качества сна, храп, остановки дыхания во сне или двигательные расстройства не были значимыми.

При неврологическом осмотре пациентов были выявлены различные неврологические нарушения с преобладанием сомнологических расстройств без значимой разнице между группами: нарушения сна [у 130 (100%) участников исследования], повышение тонуса мышц плечевого пояса [15 (23,43%) человек в основной и 13 (19,69%) - в контрольной группах], жевательных мышц [у 10 (15,62%) пациентов с жалобами на ноктурию и 9 (13,63%) - в контрольной группе], расширение рефлекторной зоны с рук [7 (10,93%) участников из основной и 5 (7,57%) из контрольной групп].

Анализ предварительных диагнозов из спектра нарушений сна выявил преобладание инсомнических и дыхательных расстройств в обеих группах (Рисунок 1). При этом бессонница достоверно чаще наблюдалась у лиц с жалобами на ноктурию ($p=0,001$), в то время как частота других нарушений сна в группах значимо не различалась.

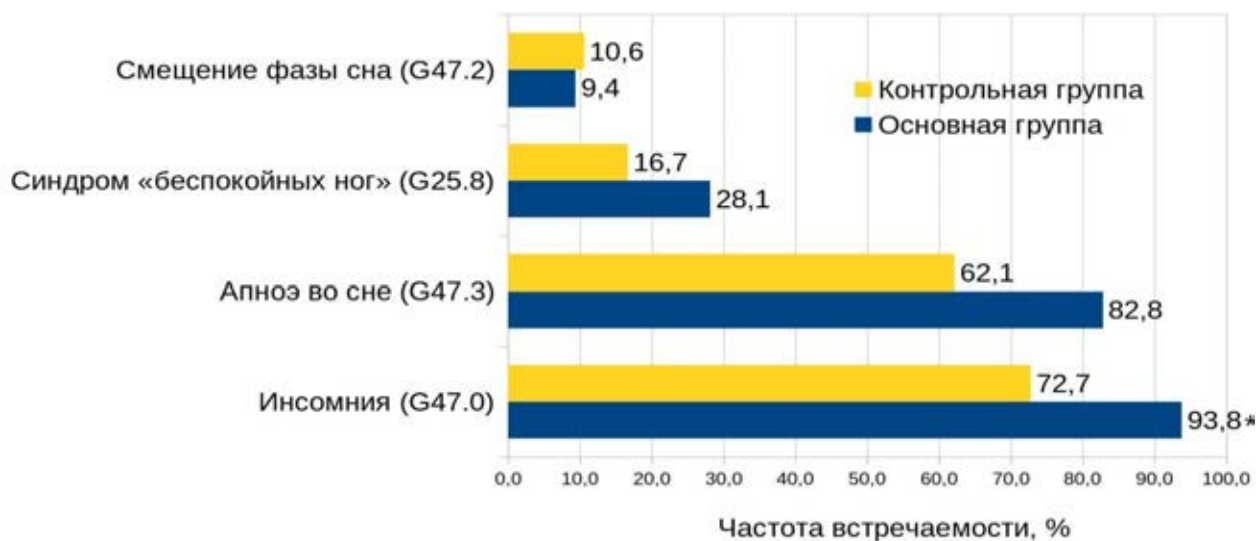


Рисунок 1 — Распределение предварительных диагнозов из группы нарушений сна у пациентов с жалобами на ноктурию и без нее.

Патология ЛОР-органов, артериальная гипертония, заболевания опорно-двигательного аппарата и эндокринные нарушения наиболее часто встречались в числе сопутствующих заболеваний в обеих группах. При этом частота коморбидности нарушений сна и ноктурии с гипотиреозом ($p=0,025$), ЖКБ ($p=0,009$), ожирением ($p=0,002$), нарушением толерантности к углеводам ($p=0,003$) и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин (21 пациент - в основной и 8 человек - в контрольной группе, $p=0,006$) были достоверно выше у пациентов из основной группы по сравнению с контрольной, в то время как различий между группами по другим общесоматическим заболеваниям, новообразованиям, психическим или неврологическим заболеваниям не наблюдалось (Рисунок 2). Значимые различия между группами в приеме препаратов были выявлены для гипогликемических средств с большей частотой в основной группе ($p=0,001$).

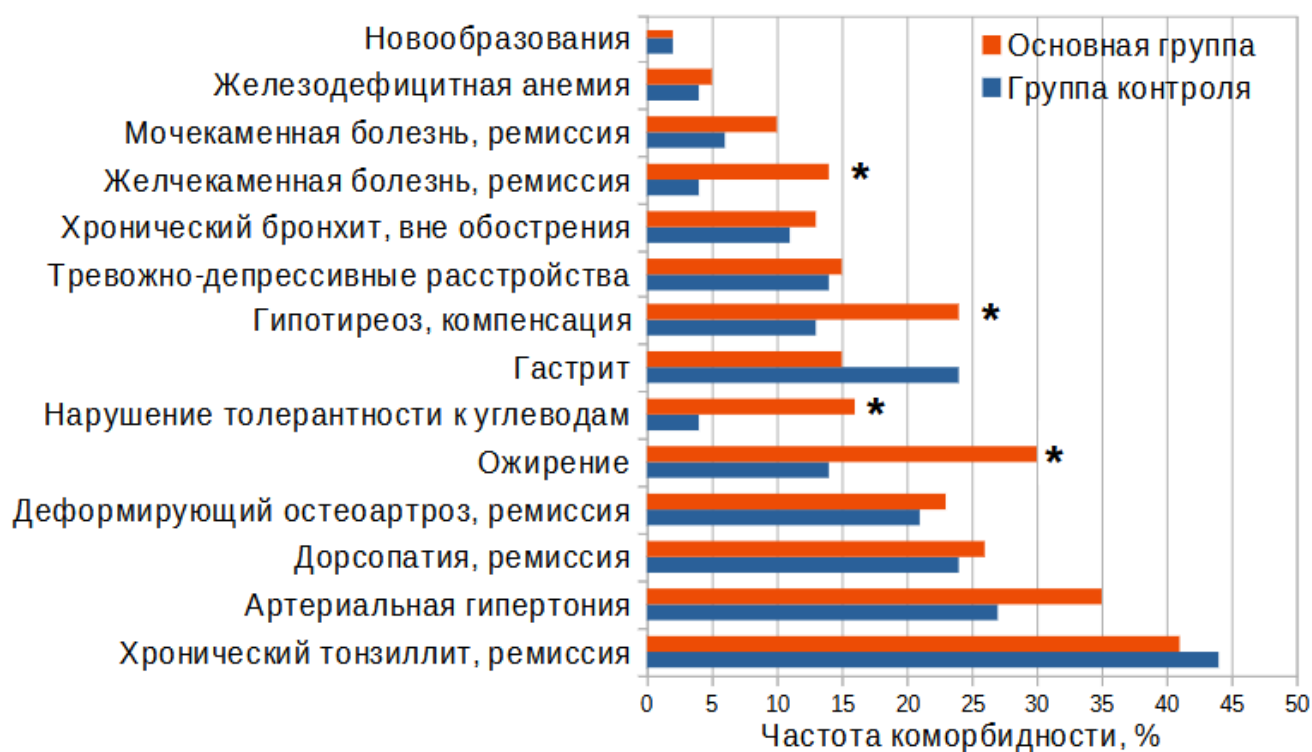


Рисунок 2 — Распределение коморбидных заболеваний по группам

Сравнительный анализ данных ПСГ. Полисомнография, как «золотой стандарт», используется для верификации большинства нарушений сна, кроме синдрома «беспокойных ног». Обнаружение периодических движений ног во сне по данным ПСГ является дополнительным диагностическим критерием СБН. Частоты верифицированных ПСГ диагнозов значимо не различались между группами. При этом выявлено расхождение предварительного и верифицированного ПСГ диагнозов (4,69-15,63% - в основной группе и 6,06-25,76% - в контрольной) (Рисунок 3).



Рисунок 3 — Частота предварительных и верифицированных PSG нарушений сна у пациентов с жалобами на nocturia и без нее.

При оценке исходного состояния пациенты из группы контроля не предъявляли жалоб на nocturia. В то же время полисомнография выявила несоответствие субъективных жалоб и объективных показателей nocturii в ночь исследования.

В основной группе эпизоды nocturii наблюдались у 47 пациентов (73,44%), при этом в контрольной группе пробуждения для микций также были зафиксированы у 39 пациентов (59,09%). В связи с этим влияние качественных и количественных факторов на ЧН-ПСГ оценивалось в обеих группах с целью сравнения силы их влияния. Схожая картина описана и в стандартах оценки nocturii и связывается со сложностью субъективной оценки nocturii или недооценки ее значения при низкой частоте микций во время сна (Riemann, D., et al., 2017), что обуславливает необходимость объективизации жалоб при нарушениях сна и nocturii.

Сравнение групп по PSG-параметрам показало, что пациенты с жалобами на nocturia достоверно дольше засыпали, имели более короткий и менее эффективный сон, меньшую длительность 2 стадии сна, чаще поднимались с кровати и ходили в туалет для мочеиспускания в ночь исследования (Таблица 3).

Также показаны значимые различия в PSG-маркерах нарушений дыхания во сне. Медиана ИАГ в положении не на спине в 2,24 раза в основной группе превышала значение в контрольной (8,59 в час и 3,84 в час соответственно, $p=0,021$). При этом СОАС был диагностирован у 71% всех пациентов, из них 46 (36%) входили в основную группу, 46 (35%) - в контрольную.

Таблица 3. Сравнение ПСГ-показателей между группами с применением U-критерия Манна-Уитни (достоверность различий при p-уровне <0,05).

Переменная	Жалобы на ноктурию есть		Жалоб на ноктурию нет		P- уровень
	медиана	интер квартильный размах	медиана	интер квартильный размах	
Латентность сна, мин	22,97	8,26–46,68	14,52	5,77–26,55	0,015*
1 стадия сна, мин	53,50	34,25–68,00	49,00	35,00–68,50	0,751
2 стадия сна, мин	148,75	109,50–195,25	177,50	144,00–213,00	0,017*
3 стадия сна, мин	70,50	44,25–91,50	68,50	53,00–103,00	0,316
Стадия быстрых движений глаз, мин	67,25	42,75–89,00	78,75	56,00–92,00	0,124
Общее время сна, мин	356,75	291,25–412,5	398,00	341,50–450,00	0,009*
Эффективность сна, %	79,90	60,50–88,35	84,10	75,30–89,90	0,039*
Подъемы, эпизод	2,00	1,00–2,50	1,00	0,00–1,00	0,003*
Частота ноктурии в ночь исследования, эпизод	1,00	0,00–2,00	1,00	0,00–1,00	0,013*
*p-значение<0.05					

Оценка влияния факторов на частоту ноктурии. Корреляционный анализ Спирмена показал, что в основной группе ЧН-ДО и ЧН-ПСГ нарастают с возрастом ($r=0,276$ и $r=0,385$, $p<0,05$ соответственно), ЧН-ДО прямо коррелирует с весом и ИМТ ($r=0,251$ и $r=0,358$, $p<0,05$ соответственно). ЧН-ПСГ находится в обратной зависимости от количества «сонных привычек» ($r=-0,266$, $p<0,05$), что не исключает преобладающего влияние одной из «сонных привычек», в связи с чем целесообразно уточнение влияния факторов гигиены сна по отдельности в дальнейших исследованиях. Зависимости ЧН-ДО и ЧН-ПСГ от длительности нарушений сна, пола, роста не было обнаружено ни в одной из групп.

Значимое влияние на ЧН-ПСГ отмечено у маркеров поверхностного (1 стадия сна, подъемы и пробуждения длительностью более 3 минут в основной группе и подъемы — в контрольной) и глубокого (R- стадия сна, ОВС, ЭС в основной группе и 3 стадии сна — в контрольной) сна. Интересен факт, что 2 стадия сна, традиционно относимая сомнологами к поверхностному сну, проявила влияние, схожее с маркерами глубокого сна. Более поверхностный сон способствовал нарастанию ЧН-ПСГ в основной группе, как и работах зарубежных коллег (Bliwise D. L., et al., 2015; Parthasarathy S., et al., 2012). Индекс спонтанных

ЭЭГ-активаций у пациентов с ноктурией имел обратную корреляцию с ЧН-ПСГ. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Данные корреляционного анализа Спирмена связи показателей качества сна с частотой ноктурии (достоверность различий при p -уровне $<0,05$).

Переменная	Основная группа, ЧН-ДО (ЧН-ПСГ)	Группа контроля, ЧН-ДО (ЧН-ПСГ)
Латентность сна, мин	0,058 (0,222)	(-0,053)
Латентность R-стадии, мин	0,158 (0,221)	(0,130)
1 стадия сна, %	0,199 (0,349*)	(0,200)
2 стадия сна, %	-0,080 (-0,223)	(0,069)
3 стадия сна, %	-0,139 (-0,078)	(-0,268*)
R-стадия сна, %	-0,053 (-0,220)	(-0,154)
1 стадия сна, мин	0,141 (0,191)	(0,163)
2 стадия сна, мин	-0,091 (-0,304*)	(-0,123)
3 стадия сна, мин	-0,165 (-0,241)	(-0,232)
R-стадия сна, мин	-0,169 (-0,382*)	(-0,184)
Общее время сна, мин	-0,110 (-0,248*)	(-0,115)
Эффективность сна, %	-0,130 (-0,371*)	(-0,180)
Пробуждения, мин	-0,045 (0,238)	(0,213)
Пробуждения, эпизод	0,021 (0,047)	(-0,115)
Пробуждения длительностью >3мин, эпизод	0,116 (0,389*)	(0,044)
Подъемы, эпизод	0,499* (0,897*)	(0,889*)
Частота ноктурии в ночь исследования сна, эпизоды	0,537*	-
Индекс ЭЭГ-активаций (общий), эпизод в час	0,103 (0,014)	(0,165)
Индекс спонтанных ЭЭГ-активаций, эпизод в час	0,120 (-0,266*)	(0,130)
Индекс дыхательных ЭЭГ-активаций, эпизод в час	0,050 (0,072)	(0,106)
Индекс двигательных ЭЭГ-активаций, эпизод в час	-0,112 (0,049)	(-0,028)
*при p -значении <0.05 R-стадия — стадия быстрых движений глаз		

По данным корреляционного анализа показателей дыхания, ЧН-ДО нарастает по мере увеличения ИАГ в положении не на спине и ИОГ, индексом десатурации и уровнем минимальной сатурации во время сна.

ЧН-ПСГ имеет обратную корреляционную связь с фоновой, средней и минимальной сатурацией в основной группе, в то время как ЧН-ПСГ в группе

контроля — прямую связь с ИАГ в положении на спине и ИОГ. В основной группе были зафиксированы более выраженные дыхательные расстройства, что позволяет предположить, что выявленные взаимосвязи отражают степень нарушения дыхания во сне.

Работы зарубежных коллег (Parthasarathy S., et al., 2012; Chung, J. H., et al., 2019; Goyal, A., et al., 2019) также демонстрируют влияние нарушений дыхания во сне на частоту ноктурии, однако в доступных публикациях приводятся сведения преимущественно об общем ИАГ и сатурации, что не позволяет сравнить их с полученными данными о позиционной зависимости и виде дыхательных событий. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5. Данные корреляционного анализа Спирмена связи показателей дыхания с частотой ноктурии (достоверность различий при p -уровне $< 0,05$)

Переменная	Основная группа, ЧН-ДО (ЧН-ПСГ)	Группа контроля, ЧН-ДО (ЧН-ПСГ)
ИАГ, эпизод в час	0,246 (0,168)	(0,216)
ИАГ на спине, эпизод в час	0,107 (0,061)	(0,245*)
ИАГ не на спине, эпизод в час	0,273* (0,230)	(0,137)
Индекс обструктивных гипопноэ, эпизод в час	0,310* (0,030)	(0,257*)
Индекс обструктивных апноэ, эпизод в час	-0,001 (0,050)	(0,040)
Индекс центральных гипопноэ, эпизод в час	-0,189 (0,143)	(-0,159)
Индекс центральных апноэ, эпизод в час	0,000 (0,098)	(-0,058)
Индекс десатурации, эпизод в час	0,271* (0,124)	(0,171)
Сатурация фоновая, %	-0,183 (-0,280*)	(-0,234)
Сатурация средняя во сне, %	-0,178 (-0,282*)	(-0,175)
Сатурация минимальная сне, %	-0,266*(-0,302*)	(-0,221)
*при p -значении < 0.05 ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ		

Влияния ЧСС или маркеров двигательных нарушений во сне на ЧН-ДО и ЧН-ПСГ не было выявлено ни в одной из групп. Данные литературы также не подтверждают корреляцию жалоб из группы двигательных расстройств с ЧН-ДО или ЧН-ПСГ (Parthasarathy S., et al., 2012; Chung, J. H., et al., 2019; Mancilla, V., et al., 2015), в то время как влияние ИПДКС на ЧН-ПСГ отмечено некоторыми авторами (Yoshimura, K., et al., 2010). Малое количество работ с небольшой выборкой не позволяет сделать однозначных выводов о связи ноктурии и нарушений движений во сне, что требует дальнейшего уточнения.

Таким образом, наблюдается неравномерность степени влияния различных компонентов нарушений сна на предъявление жалоб на ноктурию. Отмечено значимое влияние факторов, связанных с качеством сна и дыханием во сне, более выраженное в основной группе. Маркеры двигательных нарушений не показали такой закономерности.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение вопроса о первичности влияния в коморбидности ноктурии и нарушений сна, роли сочетанных расстройств сна, а также разработка и валидизация новых методов диагностики у коморбидных пациентов.

Выводы

1. В исследовании выделены группы клинико-нейрофизиологических маркеров инсомнических, дыхательных и чувствительно-двигательных нарушений сна. В обеих группах наблюдения преобладает влияние факторов инсомнического и дыхательного спектра, более выраженное у пациентов с жалобами на ноктурию.
2. Оценка неврологического статуса показала, что наиболее частые нарушения наблюдались со стороны сна (100% случаев). При этом инсомнические жалобы отмечались у 83% пациентов, жалобы на дыхание во сне — у 67%, на симптомы «беспокойных ног» — у 22%, на смещение фазы сна — у 10% участников с преобладанием инсомнических, дыхательных и чувствительно-двигательных симптомов в основной группе. Объективизация клинических данных выявила расхождение диагнозов до 25% случаев: инсомния была подтверждена у 99% пациентов, апноэ во сне — у 71%, двигательные расстройства — у 39%, смещение фазы сна — у 5% участников с увеличением частоты нарушений сна при жалобах на ноктурию.
3. Анализ клинических особенностей выявил, что пациенты с жалобами на ноктурию также были значимо старше, имели большее значение веса, ИМТ и баллов по шкале STOP-BANG, чаще отмечали употребление кофеина во второй половине дня, урологические симптомы и эндокринные заболевания, ЖКБ, прием гипогликемических средств.
4. Анализ ПСГ пациентов проведен с учетом положения тела и спектра ЭЭГ-активаций. Сравнение данных ПСГ показало, что пациенты с жалобами на ноктурию имели большее снижение качества сна, значение ЧН-ПСГ, количества подъемов и ИАГ в положении не на спине по сравнению с группой контроля.

5. В ходе исследования выявлено несоответствие субъективной и верифицированной частоты ноктурии в обеих группах наблюдения, в связи с чем анализ факторов влияния на ЧН-ПСГ проводился для всех пациентов.
6. Корреляционный анализ влияния объективных факторов выявил статистически значимую зависимость ЧН-ДО от возраста, веса и ИМТ, количества подъемов, ЧН-ПСГ, маркеров дыхательных (ИАГ в положении не на спине, индекса десатурации, минимальной сатурации), инсомнических (ЛС, ОВС, ЭС, длительности 2 стадии сна) и чувствительно-двигательных расстройств (индекс двигательных ЭЭГ-активаций) с сохранением влияния дыхания и сатурации во сне при разделении на группы. Корреляция с ЧН-ПСГ показана для возраста, степени дыхательных расстройств (ИАГ в положении на спине, ИОГ, уровней сатурации) и качества сна (пробуждений и подъемов ночью, латентности R-стадии, соотношения стадий сна, ОВС, ЭС, индекс спонтанных ЭЭГ-активаций) с нарастанием силы связей инсомнических и дыхательных маркеров с ЧН-ПСГ у пациентов с жалобами на ноктурию.
7. Отсутствие достоверных корреляций чувствительно-двигательных маркеров с ЧН-ДО и ЧН-ПСГ (за исключением обратной зависимости ЧН-ДО с двигательными ЭЭГ-активациями в общей выборке) позволяет предположить меньшее влияние нарушений движений во сне на ноктурию по сравнению с дыхательными и инсомническими расстройствами.
8. Оценка связей ЧН-ПСГ с количеством «сонных привычек» и спектром ЭЭГ-активаций дала противоречивые результаты, которые нуждаются в уточнении на большем объеме выборки в будущих исследованиях степени влияния гигиены сна и сочетанных нарушений сна.

Практические рекомендации

1. Включение клинико-нейрофизиологических методов обследования в программы обследования пациентов с нарушениями сна и ноктурией целесообразно для повышения эффективности и безопасности дальнейшего лечения.
2. Разработанный авторский опросник по жалобам со стороны сна и факторам гигиены сна можно рекомендовать для дальнейшей валидации и применения в разработке новых методов скрининга коморбидных пациентов из группы риска.
3. В план обследования больных, обращающихся по поводу расстройств сна, рекомендуется включать полисомнографию для объективизации жалоб и выявления пациентов с беспокоящей их ноктурией.

4. В план обследования больных с ноктурией рекомендуется включать полисомнографию для объективизации жалоб и выявления пациентов с небеспокоящими их нарушениями сна.
5. В случае невозможности выполнения полного исследования сна при сомнологических расстройствах с ноктурией рекомендуется проводить анализ качества и структуры сна, дыхания и сатурации во сне, в том числе у пациентов, не предъявляющих жалобы на храп.
6. Коррекцию сочетанных нарушений сна у пациентов с пробуждениями для микций целесообразно начинать с анализа и дальнейшего восстановления дыхания и сатурации во время сна ввиду возможного вторичного характера инсомнии и ноктурии на фоне апноэ во сне.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Царева, Е. В. Оценка проявлений вегетативной дисфункции неинвазивными инструментальными методами [Текст] / Е. В. Царева // Патогенетические аспекты болезней нервной системы: сб. науч. тр. научно-практ. конф. - Киров, Изд-во ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Росздрава, 2010. – С. 98–101.
2. Царева, Е. В. Нормализуем биоритмы [Электронный ресурс] / Р. В. Бузунов, Е. В. Царева // Аптекарь. – 2012. – № 12 – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/articles/normalizuem-bioritmy.html>.
3. Царева, Е. В. Джетлаг: новый термин – новые подходы [Текст] / Р. В. Бузунов, Е. В. Царева // **РМЖ: Неврология и психиатрия**. – 2013. – Т.21- № 16. – С. 831-837.
4. Царева, Е. В. Диагностика и лечение бессонницы [Текст] / Р. В. Бузунов, Е. В. Царева // Вестник семейной медицины. – 2013. – № 3. – С. 53–58.
5. Царева, Е. В. Циркадианные расстройства сна у жителей мегаполиса [Текст] / Р. В. Бузунов, Е. В. Царева // **Терапевтический архив**. – 2013. – № 10. – С. 79–82.
6. Царева, Е. В. Распространенность нарушений циркадного ритма сна у сомнологических пациентов [Текст]/ Р. В. Бузунов, Е. В. Царева// Клиническая сомнология: сб. мат-ов I научно-практ. конф. – Москва, Изд-во Российского общества сомнологов, 2014.
7. Царева, Е. В. Связь между ротационными ночными сменами и риском ишемической болезни сердца у женщин [Текст] / Е. В. Царева // Стресс под контролем. – 2017. – № 1. – С. 56–75.
8. Царева, Е. В. Стресс и тревожность у детей: причины и методы коррекции [Текст] / Е. С. Акарачкова, Д. В. Блинов, О. В. Котова, [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 1. – С. 28–35.
9. Царева, Е. В. Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка [Текст] / Е. С. Акарачкова, Д. В. Блинов, О. В. Котова, [и др.] // **РМЖ**. – 2018. – Т. 26. – №9. – С. 45–51.

10. Царева, Е. В. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью [Текст] / Л. Р. Кадырова, Е. С. Акарачкова, К. С. Керимова, [и др.] // **РМЖ**. – 2018. – Т. 26. – № 7. – С. 28–32.
11. Царева, Е. В. Мозг как мишень для стресса и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе [Текст] / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев, [и др.] // **Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение**. – 2019. – Т. 3. – № 4 (II). – С. 59–64.
12. Царева, Е. В. Тревога и ее соматические проявления у амбулаторных пациентов. Результаты Всероссийского эпидемиологического исследования 03–08 ВЕГА [Текст] / Е. С. Акарачкова, О. В. Котова, Д. И. Лебедева, [и др.] // **Стресс под контролем**. – 2019. – № 1. – С. 03–08.
13. Царева, Е. В. Расстройства сна, связанные с циркадным ритмом [Текст] / Е. С. Акарачкова, Е. В. Царева // **Стресс под контролем**. – 2019. – Т. 1. – С. 09–19.
14. Царева, Е. В. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе [Текст] / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев, [и др.] // **РМЖ. Медицинское обозрение**. – 2019. – Т. 27-№ 3. – С. 26–32.
15. Царева, Е. В. Стрессы, коморбидность и качество жизни пожилого пациента. Обзорная статья [Текст] / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев, [и др.] // **Трудный пациент**. – 2019. – Т. 17. – № 10. – С. 19–27.
16. Царева, Е. В. Нарушения сна у жителей мегаполиса [Текст] / Е. В. Царева // **Медицинский совет. Неврология**. – 2019. – № 12. – С. 48–53.
17. Царева, Е. В. Рациональное лечение болевого синдрома в практике терапевта: фокус на эффективность и безопасность [Текст] / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев, [и др.] // **Эффективная фармакотерапия**. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 18–28.
18. Царева, Е. В. Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов [Текст] / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев, [и др.] // **РМЖ**. – 2020. – Т. 28. – № 8. – С. 16–22.
19. Царева, Е. В. Фармакотерапия коморбидной инсомнии у пациентов с ноктурией или хронической болью [Текст] / Е. В. Царева // **Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия**. – 2020. – Т. 16. – № 31. – Спецвыпуск "Вторая столица". - С. 78–84.