

Продолжительность и качество сна — есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями?

М.В. Бочкарёв¹, Л.С. Коростовцева¹, Ю.В. Свиричев^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Бочкарёв М.В. — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник рабочей группы по сомнологии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); Коростовцева Л.С. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник рабочей группы по сомнологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова; Свиричев Ю.В. — доктор медицинских наук, руководитель группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующий лабораторией сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии Института экспериментальной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова Российской академии наук.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-исследовательский отдел артериальной гипертензии, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702–68–10. E-mail: somnology@almazovcentre.ru (Бочкарёв Михаил Викторович).

Резюме

В статье обсуждается взаимосвязь между качеством и продолжительностью сна и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В современном обществе хроническая депривация сна и нарушения сна широко распространены, но многие недооценивают их эффекты на здоровье. Данные экспериментальных, популяционных эпидемиологических и интервенционных исследований показали, что продолжительность сна (как короткая, так и длинная) ассоциирована с ССЗ и их основными факторами риска и может являться дополнительным модифицируемым фактором риска. Социальные факторы, нерегулярный режим сна-бодрствования, некоторые соматические и психические заболевания и сами нарушения сна могут приводить к изменению продолжительности сна и снижению его качества. Учитывая, что нормальный сон является сложным и динамичным процессом, значительно влияющим на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, в качестве основных патофизиологических механизмов, участвующих в становлении и прогрессировании ССЗ у лиц с нарушениями сна, рассматриваются следующие изменения: повышение активности симпатической нервной системы, нарушение суточного ритма артериального давления, нарушение липидного обмена, нарушение толерантности к глюкозе и изменения секреции гормонов, влияющих на аппетит. Для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в современном обществе представляется очень важным соблюдение режима с достаточной продолжительностью сна, а также выявление и лечение нарушений сна.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, продолжительность сна, нарушения сна, циркадианные ритмы, мелатонин.

Sleep quality and duration and cardiovascular diseases: is there an association?

M.V. Bochkarev¹, L.S. Korostovtseva¹, Yu.V. Sviryaev^{1, 2}

¹ Federal Almazov Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Physiology and Biochemistry n.a. I.M. Sechenov of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7(812)702–68–10. E-mail: somnology@almazovcentre.ru (Mikhail V. Bochkarev, MD, PhD, a Researcher at the Somnology Group of the Hypertension Research Department at the Federal Almazov Medical Research Centre).

Abstract

The article reviews the relationship between the quality and duration of sleep and cardiovascular diseases (CVD). Chronic sleep deprivation and sleep disorders are common in modern society, however, many people underestimate their effects on health. Experimental data, population-based epidemiologic and interventional studies have shown that both short and long sleep duration are associated with CVD and their major risk factors. Thus, sleep duration could be considered an additional modified risk factor. Social factors, irregular sleep-wake cycle, some somatic and mental diseases, and sleep disorders themselves may decrease quality and duration of sleep. Normal sleep is a complex and dynamic process that significantly affects homeostasis of the cardiovascular system. The main pathophysiological mechanisms involved in CVD development and progression in subjects with the insufficient sleep considered to be the following: increased activity of the sympathetic nervous system, blunted circadian rhythm of blood pressure, impaired lipid metabolism, glucose intolerance and changes in the secretion of hormones that affect appetite. Thus, the novel goals of the cardiovascular prevention should include timely diagnosis and treatment of sleep disorders and sufficient sleep quality and duration.

Key words: cardiovascular diseases, hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, obesity, sleep duration, sleep disorders, circadian rhythms, melatonin.

Статья поступила в редакцию 01.08.14 и принята к печати 05.10.14.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться основной причиной смертности в России, составляя в структуре смертности от всех причин в мужской и женской популяции 38,8 и 36,8 % соответственно [1]. Продолжается активный поиск новых факторов риска ССЗ, коррекция которых будет способствовать снижению индивидуального риска за счет влияния на избыточную массу тела и ожирение, артериальную гипертензию (АГ), нарушения липидного и углеводного обмена и так далее. Появляется все больше доказательств того, что сон достаточной продолжительности имеет большое значение для поддержания нормального психического и физического функционирования, а для первичной и вторичной профилактики ССЗ важным являются и нормализация качества сна, и достаточная его продолжительность [2].

Потребность во сне уменьшается с возрастом, составляя более 13 часов для новорожденных, 9–10 часов для лиц в возрасте 14–18 лет [3]. Однако для взрослых нормальная продолжительность сна четко не установлена, оптимальной считается длительность равная 7 часам при отсутствии сонливости в дневное время [4]. Кривая вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от продолжительности сна имеет U-образную форму, что предполагает наличие различных механизмов, влияющих на прогноз при длинной и короткой продолжительности сна [4–6]. В то же время увеличивается количество людей, недосыпающих в связи со смещением времени засыпания на поздние часы и необходимостью раннего подъема на работу [7, 8], психосоциальными стрессами и нарушениями сна [2]. Около четверти трудоспособного населения работают в сменном

режиме, а после ночных смен продолжительность дневного сна (носящего компенсаторный характер с целью восполнения дефицита сна в предшествующие сутки) на 1–4 часа меньше обычного ночного сна. При этом известно, что у $\frac{3}{4}$ людей, работающих в сменном режиме, возникают нарушения сна [9, 10], а сама сменная работа ассоциирована с повышенным риском ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и атеросклероз, и смертности от них [10].

Данные эпидемиологических исследований о продолжительности сна

Опросы населения США показали, что продолжительность сна у взрослых постепенно сокращается [11]: в 2002 году — 6 часов 54 минуты в будние дни и 7 часов 30 минут в выходные [12], а в 2013 году — 6 часов 31 минута и 7 часов 13 минут соответственно. Также продолжительность сна варьирует в разных странах, составляя, например, в Германии 7 часов 1 минуту в будние дни и 8 часов 00 минут в выходные, а в Японии — 6 часов 22 минуты и 7 часов 12 минут соответственно [13]. В России эпидемиологические исследования по оценке продолжительности и качества сна ранее не проводились. По результатам опроса 1552 жителей Санкт-Петербурга [средний возраст 50 (21–68) лет, из них 56,2 % женщин], участников исследования по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ), средняя продолжительность сна составила $7,3 \pm 1,2$ часа. При этом у 22,5 % участников длительность сна составила 6 часов в сутки и менее, а у 12,4 % опрошенных — более 9 часов в сутки [14]. При более детальном анализе жалоб выяснилось, что субъективные нарушения сна (такие, как

Таблица 1

**ОСНОВНЫЕ КОГОРТНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
ПРОДЕМОНСТРИРОВАВШИЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ СНА
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СМЕРТНОСТЬЮ**

Оцениваемая конечная точка	Название исследования, метод оценки сна	Группа обследуемых	Возраст обследуемых	Длительность наблюдения (годы)	Продолжительность сна (часы)	Результаты ОР (95 % ДИ)
1	2	3	4	5	6	7
Развитие АГ	NHANES, 2006 [19], опрос	5 806 мужчин 3 983 женщин	32–59	8–10	≤ 5	1,60 (1,19–2,14) с поправкой на основные факторы риска
					< 6	1,05 (0,83–1,31) с поправкой на основные факторы риска
			60–86	8–10	≤ 5	0,85 (0,50–1,45) с поправкой на основные факторы риска
					< 6	0,86 (0,56–1,33) с поправкой на основные факторы риска
Изменение ИМТ	NHANES, 2005 [30], опрос	8 073	25–74	8–10	2–4	2,51 (0,83–7,53) с поправкой на основные факторы риска
					5	1,07 (0,58–1,97) с поправкой на основные факторы риска
					6	1,24 (0,84–1,82) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	Nurses' Health Study, 2013 [49], опрос	82 969	30–55	14	≤ 5	1,01 (0,91–1,12) с поправкой на основные факторы риска
Прибавка веса	Nurses' Health Study, 2006 [24], опрос	68 183	45–65	4		Сон длительностью 7–8 часов ассоциирован с наименьшим ИМТ, U-феномен
Развитие АГ	Whitehall II Study, 2014 [21], опрос	3 691	35–55	–	≤ 5	1,31 (0,65–1,42) для женщин с поправкой на основные факторы риска
					< 6	1,42 (0,94–2,16) для женщин с поправкой на основные факторы риска
Развитие ожирения (ИМТ более 30 кг/м ²)	Whitehall II Study, 2008 [31], опрос	4 378	35–55	16	≤ 5ч	1,05 (0,6–1,82) с поправкой на основные факторы риска

1	2	3	4	5	6	7
Общая смертность	Finnish Twin Cohort, 2007 [17], опрос	9 529 мужчин 10 265 женщин	35–55	22	< 7	1,27 (1,16–1,39) с поправкой на основные факторы риска
					> 8	1,27 (1,17–1,38) с поправкой на основные факторы риска
Общая смертность	JACC Study 2004 [18], Опрос	41 489 мужчин 57 145 женщин	40–79	9,9	< 6 > 9	Сон длительностью 7 часов ассоциирован с наименьшей смертностью U-феномен
Развитие ССЗ и ИБС	The MORGEN Study, 2011 [23], Опрос	20 432	20–65	12	< 6	ССЗ: 1,15 (1,00–1,32); ИБС: 1,23 (1,04–1,45)
					Низкое качество сна	ССЗ: 1,04 (0,87–1,26) с поправкой на основные факторы риска ИБС: 1,19 (0,95–1,5) с поправкой на основные факторы риска
Изменение ИМТ	The Penn State Cohort, 2014 [32], полисомнография	815	48,9 ±13,4	7,5	< 5	1,08 (0,48–2,41), $p > 0,05$ с поправкой на основные факторы риска
Смертность	The Penn State Cohort, 2010 [25], Полисомнография	741 мужчина	50,2 (14,5)	13,9	< 5	1,34 (0,79–2,28) с поправкой на основные факторы риска В сочетании с инсомнией ОР 4,0 (1,14–13,99) с поправкой на основные факторы риска
		1000 женщин	47,4 (12,6)	10,3		1,41 (0,47–4,19) с поправкой на основные факторы риска В сочетании с инсомнией 0,36 (0,03–4,33) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	The SWAN (Study of Women's Health Across the Nation), 2014 [26], полисомнография	355	42–52	7	< 6	2,26 (1,19–5,86) с поправкой на основные факторы риска
Развитие АГ	The CARDIA Sleep Study, 2009 [27], актиграфия	578	33–45	6	< 6	1,30 (0,96–1,75) с поправкой на основные факторы риска

1	2	3	4	5	6	7
Развитие нарушений липидного обмена	The CARDIA Sleep Study, 2013 [28], актиграфия	503	32–51	10	Каждый 1 час увеличения продолжительности сна	Повышение ОХС на 5,2 (1,7–8,6) мг/дл, $p = 0,003$ Повышение ХС ЛПНП на 3,4 (0,2–6,6) мг/дл, $p = 0,039$ Риск дислипидемии по отношению ОХС/ЛПВП $\geq 5,0$: 1,23 (0,99–1,63), $p = 0,012$
Изменение ИМТ	The CARDIA Sleep Study, 2009 [34], актиграфия	612	33–45	5	< 6	–0,02 (–0,30–0,25), $p = 0,86$ с поправкой на основные факторы риска

Примечание: ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

трудности засыпания, частые пробуждения) среди жителей Санкт-Петербурга встречаются у каждого четвертого взрослого респондента и характерны в большей степени для женщин и лиц пожилого возраста [15].

Как уменьшение, так и увеличение продолжительности сна ассоциированы с неблагоприятными последствиями для здоровья (табл. 1) и сопровождаются повышением общей смертности [4–6, 16–18], частоты развития ССЗ [19–21], сахарного диабета (СД) 2-го типа [22], дислипидемии и ожирения у взрослых и детей [23]. Однако патогенетические механизмы, лежащие в основе таких взаимоотношений, до сих пор остаются до конца не выясненными и требуют дальнейшего тщательного изучения [24–31].

Метаанализ крупных эпидемиологических исследований (Cancer Prevention Study I и II, National Health and Nutrition Examination Survey, Framingham Study, Japan Collaborative Cohort Study), включающий данные 474 684 человек, находившихся под наблюдением в течение 6,9–25 лет, показал [16], что короткая продолжительность сна ассоциирована с более высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности (СН), в том числе и с летальным исходом [относительный риск (ОР) 1,48; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,80, $p < 0,0001$], а также инсульта [ОР 1,15 (95 % ДИ 1,00–1,31), $p = 0,047$]. В то же время короткий сон не сопровождался повышением общего риска ССЗ [ОР 1,03 (95 % ДИ 0,93–1,15), $p = 0,52$]. Увеличение продолжительности сна (более 9 часов в сутки) также было ассоциировано с повышением риска развития и смерти от СН [ОР 1,38 (95 %

ДИ 1,15–1,66), $p = 0,0005$], более высоким риском инсульта [ОР 1,65 (95 % ДИ 1,45–1,87), $p < 0,0001$] и общим риском развития ССЗ [ОР 1,41 (95 % ДИ 1,19–1,68), $p < 0,0001$].

Продолжительность сна, ожирение и метаболический синдром

Ожирение и метаболический синдром являются известными факторами риска ССЗ [29]. В метаанализе 2008 года по оценке влияния продолжительности сна на ожирение [23], включившем данные 634 511 человек из 30 исследований (из них 12 исследований проведены среди детей, 18 — среди взрослых), риск ожирения при короткой продолжительности сна у детей составил 1,89 (95 % ДИ 1,46–2,43); $p < 0,0001$ и 1,55 (95 % ДИ 1,43–1,68); $p < 0,0001$ у взрослых. Степень влияния продолжительности сна на массу тела была примерно одинаковой во всех возрастных группах. Регрессионный анализ подтвердил, что у взрослых сокращение продолжительности сна на 1 час в сутки ведет к увеличению индекса массы тела (ИМТ) на 0,35 кг/м². Когортные эпидемиологические исследования Nurses' Health Study [24] и Роттердамское исследование [32] показали U-образную зависимость между продолжительностью сна и ожирением. Однако в других исследованиях короткая продолжительность сна не оказывала влияния на риск развития ожирения, что было показано как в Whitehall II Study [23], в котором учитывалась субъективная оценка длительности сна по опросникам, так и в исследованиях с объективным измерением показателей сна — The Penn State Cohort (использовались

данные полисомнографии [33]) и Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA) (учитывали данные актиграфии [34]).

При оценке показателей сна отдельно в будние и выходные дни оказалось, что каждый час разницы продолжительности сна в рабочие и нерабочие дни (явление получило название «социальный джет-лаг») приводит к повышению риска развития избыточной массы тела и ожирения на 33 % [7]. В последнее время «социальный джет-лаг» считается важным показателем оценки стабильности суточных биологических ритмов. Показано, что большие различия продолжительности сна в будние и выходные дни (то есть большая выраженность «социального джет-лага») сопровождаются более высокой частотой курения, употребления алкоголя и кофе [35].

Известно, что изменения цикла сон-бодрствование влияют на основной обмен, пищевое поведение, физическую активность [36]. Нарушение равновесия между потреблением и расходом энергии может приводить к метаболическим нарушениям, включая ожирение и СД. Основным компонентом энергетического гомеостаза является возможность координации суточного паттерна активности и потребления пищи, расхода и сохранения энергии в течение дня, что поддерживается синхронизацией функционирования эндокринной системы с освещением [37]. Было показано, что даже одна ночь депривации сна приводит к повышению потребления пищи и снижению расхода энергии независимо от уровня глюкозы в крови у здоровых людей [38, 39]. Кроме того, после частичной депривации сна люди склонны съесть больше продуктов с высоким содержанием углеводов и жиров [40]. Интервенционное трехнедельное исследование по увеличению продолжительности сна у взрослых людей с избыточным весом с привычных 6,5 часа и менее до 7,1 часа в сутки ($p < 0,001$) привело к уменьшению сонливости, снижению аппетита на 14 % ($p = 0,034$) и снижению на 62 % стремления к сладким и соленым продуктам ($p = 0,017$) [41].

Данные многих экспериментальных и эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении распространенности нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа среди лиц с изменением продолжительности и качества сна [42]. Среди них одним из первых было эпидемиологическое исследование Sleep Heart Health Study, в котором короткая продолжительность сна оказалась связанной с риском развития СД 2-го типа и НТГ [43]. В проспективном исследовании CARDIA, при объективной оценке длительности сна с помощью актиграфии, лишь качество сна, но не его

продолжительность, было ассоциировано с уровнем глюкозы и инсулина [44].

Одним из объяснений тесной взаимосвязи продолжительности сна с нарушениями метаболизма и аппетита может служить тот факт, что циркадианный ритм секреции большинства гормонов, регулирующих аппетит сопряжен с циклом «сон-бодрствование». Нарушение взаимодействия нейропептидов грелина и лептина при фрагментации и укорочении продолжительности сна влияет на энергетический баланс и приводит к повышению аппетита и неконтрольному приему пищи [45]. Продолжительность сна менее 5 часов в сутки ассоциирована со снижением уровня грелина [46].

Таким образом, некоторые эпидемиологические исследования установили взаимосвязь между короткой продолжительностью сна и повышением частоты развития СД 2-го типа и ожирения. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что снижение качества сна и его продолжительности приводит к снижению чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе. Ограничения продолжительности сна в эксперименте также приводят к изменениям физиологических и поведенческих особенностей организма и сопровождаются увеличением потребления пищи, положительным энергетическим балансом и прибавкой веса.

Продолжительность сна, артериальное давление и риск артериальной гипертензии

Последние экспериментальные и эпидемиологические исследования показывают, что укорочение продолжительности сна может приводить к повышению артериального давления (АД) и развитию АГ [21, 26, 27]. Изменения вегетативной нервной системы (ВНС) во время сна влияют на динамику АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Активность симпатической иннервации периферического сосудистого русла по данным микронейрографии непрерывно уменьшается при углублении NREM-сна и повышается во время REM-сна, что находит свое отражение в изменении ЧСС и АД в разные фазы сна [47].

В исследовании Sleep Heart Health Study (SHHS) взаимосвязь между продолжительностью сна и распространенностью АГ имела U-образную форму с оптимальной продолжительностью сна 7–8 часов [48]. В проспективном исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) при продолжительности сна менее 5 часов риск развития АГ через 8–10 лет наблюдения возрос в 1,6 раза в группе лиц в возрасте 32–59 лет, но не повышался у пожилых [19]. При этом сон менее 6 часов не со-

проводился повышением риска развития АГ у пожилых людей. В то же время 14-летнее наблюдение медсестер не выявило повышения риска развития АГ при короткой продолжительности сна [49]. Проспективное исследование Whitehall II выявило увеличение риска АГ при короткой продолжительности сна только у женщин [21]. Исследователи объясняют это тем, что медленноволновой сон составляет большую долю сна у молодых людей и женщин. При объективной оценке продолжительности сна по данным актиграфии в исследовании CARDIA была выявлена ассоциация короткой продолжительности сна с развитием АГ даже у молодых здоровых людей [27]. При оценке сна с помощью полисомнографии в семилетнем проспективном исследовании здоровья женщин (Study of Women's Health Across the Nation) показано увеличение риска АГ в 2,26 раза [26]. Российские исследования Мартынова А.И. и соавторов (2002) показали, что у пожилых пациентов с АГ и нарушениями качества сна (по субъективной оценке) в 5 раз чаще регистрируется повышенное АД в ночное время [50].

Основными механизмами, приводящими к повышению АД при нарушениях продолжительности сна и при смещении времени суток, на которое он приходится, считаются изменения суточной (циркадианной) ритмичности АД и баланса ВНС. Привычное для короткоспящих людей увеличение активности в течение дня приводит к повышению длительности активации симпатической нервной системы, увеличению секреции катехоламинов и, как следствие, повышению ЧСС и АД [51]. Экспериментальные работы Kato M. и соавторов (2000) показали повышение АД после одной ночи частичной депривации сна (до 3,6 часа в среднем) [52] на 6 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и на 3 мм рт. ст. — для диастолического АД (ДАД). При этом в качестве механизма, вызывающего такие эффекты, авторы называют увеличение секреции норэпинефрина и повышение активности симпатической нервной системы (СНС). Ekstedt M. и соавторы (2004) выявили повышение уровня АД, холестерина и кортизола в группе людей с частыми ночными пробуждениями и нормальной продолжительностью сна, предполагая, что важна не только продолжительность сна, но и его качество [53]. Гипотеза о том, что увеличение продолжительности сна может приводить к снижению АД, была проверена Naassik M. и соавторами (2013). Экспериментальное шестинедельное исследование по увеличению продолжительности сна в среднем на 35 ± 9 минут в сутки у людей с привычной длительностью сна менее 7 часов и высоким нормальным уровнем АД или АГ 1-й степени привело у них к снижению

САД на 14 ± 3 мм рт. ст., а ДАД — на 8 ± 3 мм рт. ст. ($p < 0,05$) [54].

Центральным органом, регулирующим синхронизацию циркадианных (суточных) ритмов АД с ритмом сна-бодрствования через влияние на ВНС и уровень гормонов, являются супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса. Свет через сетчатку глаза и ретиногипоталамический тракт передает информацию в СХЯ и эпифиз, приводя к изменению секреции гормона мелатонина [55]. Изменения в системе регуляции свет-циркадианный ритм «сон-бодрствование» могут сопровождаться нарушением циркадианных колебаний уровня АД [56]. Экспериментальные исследования по энтеральному приему (экзогенного) мелатонина короткого действия у мужчин с АГ показали, что его однократный прием не приводит к снижению АД и не влияет на показатели сна в отличие от длительного приема мелатонина. После трех недель приема мелатонина САД и ДАД во время сна снизилось на 6 и 4 мм рт. ст. соответственно. Кроме этого, прием мелатонина способствовал уменьшению времени засыпания с 33 до 22 минут ($p = 0,036$), повышению эффективности сна с 80 до 85 % ($p = 0,017$) и продолжительности сна с 5,6 до 6,1 часа ($p = 0,013$) [57]. В то же время метаанализ рандомизированных контролируемых исследований не подтвердил гипотензивного действия мелатонина короткого действия. Изменение САД и ДАД при приеме мелатонина составило $-0,3$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-5,9$ – $-5,30$); $p = 0,92$] и $-0,2$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-3,8$ – $-3,3$); $p = 0,89$] в отличие от мелатонина медленного высвобождения, приводившего к снижению САД на $-6,1$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-10,7$; $-1,5$); $p = 0,009$], ДАД $-3,5$ мм рт. ст. [95 % ДИ ($-6,1$; $-0,9$); $p = 0,009$] [58].

Все больше данных свидетельствует о том, что изменение продолжительности сна может приводить к повышению АД и нарушению его суточного профиля. Интервенционные исследования показали, что увеличение продолжительности сна у короткоспящих людей и прием экзогенного мелатонина могут приводить к снижению повышенного АД.

Продолжительность сна и ишемическая болезнь сердца

Влияние продолжительности сна на развитие ИБС может быть опосредовано через промежуточные факторы риска, такие как повышение ИМТ, АД, нарушения липидного и углеводного обмена. Голландское когортное эпидемиологическое исследование MORGEN (Monitoring Project on Risk Factors and Chronic Diseases in the Netherlands) показало увеличение риска развития ИБС на 23 % при короткой продолжительности сна. Относи-

тельный риск смерти от ИБС в проспективном исследовании популяции Сингапура составил 1,57 и 1,79 при продолжительности сна менее 5 часов и более 9 часов соответственно [59]. В российской популяции, обследованной в рамках программы ВОЗ «MONICA — психосоциальная», риск ИМ в течение восьмилетнего периода был в 9,25 раза выше у мужчин в возрасте 25–44 лет, давших оценку качества своего сна «плохо», чем у мужчин той же возрастной группы с субъективной оценкой сна «хорошо» [60]. К сожалению, в этом исследовании продолжительность сна не оценивалась. В пятилетнем проспективном исследовании CARDIA было отмечено увеличение риска кальцификации коронарных артерий при уменьшении продолжительности сна (на 1 час). При этом благоприятный эффект одного дополнительного часа был сопоставим с эффектом снижения САД на 16,5 мм рт. ст. [61]. В том же исследовании продемонстрировано увеличение риска развития гиперлипидемии при уменьшении продолжительности сна: повышение общего холестерина липопротеинов низкой плотности (ОХ ЛПНП) $\geq 5,0$ ммоль/л регистрировалось чаще в 1,23 раза (95 % ДИ 0,99–1,63, $p = 0,012$) [28].

Показана J-образная взаимосвязь толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) и продолжительности сна в эпидемиологическом исследовании Study of Health in Pomerania с вариациями от $0,81 \pm 0,21$ мм и менее у спящих 5 часов в сутки до $0,89 \pm 0,29$ мм у спящих 11–12 часов в сутки. Наименьшая ТКИМ $0,76 \pm 0,15$ мм была выявлена в подгруппе лиц с семичасовой продолжительностью сна в сутки по данным субъективной оценки ($p < 0,001$). При этом в этой группе отмечены наименьшие уровни САД и гликированного гемоглобина HbA1c, а также более высокий уровень физической активности и более низкие показатели массы тела [62].

Еще одним механизмом, опосредующим влияние нарушений продолжительности и качества сна на развитие ИБС, может являться активация провоспалительных маркеров. Известно, что С-реактивный белок (СРБ) является одним из предикторов риска развития инсульта и ИМ, и было показано, что его уровень повышается при полной или частичной депривации сна [63]. Однако крупное эпидемиологическое исследование Wisconsin Sleep Cohort Study не выявило связи между СРБ, субъективной и объективной продолжительностью сна [64]. В то же время результаты ряда исследований продемонстрировали обратную взаимосвязь между качеством сна и уровнем СРБ в отдельных подгруппах обследуемых, свидетельствуя о более высокой провоспалительной активности у лиц с низким качеством сна (по данным опросников) [65].

Фрагментация сна и сердечно-сосудистые заболевания

На качество сна могут влиять как различные соматические заболевания, так и собственно нарушения сна, которые относятся к одним из самых распространенных психопатологических состояний. Наиболее частыми нарушениями сна являются инсомния, распространенность которой достигает 30 % в общей популяции и возрастает до 50 % у пожилых лиц [66], и синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС), выявляемый у 10 % женщин и 30 % мужчин [67]. Данные метаанализа когортных эпидемиологических исследований с наблюдением от 3 до 20 лет показали, что инсомния повышает риск развития и смерти от ССЗ на 45 % [ОР 1,45; (95 % ДИ 1,29–1,62); $p < 0,00001$]. Основными механизмами, лежащими в основе влияния инсомнии на сердечно-сосудистую систему, считаются повышение активации симпатической нервной системы, уровня воспалительных цитокинов и кортизола, нарушения суточного профиля АД и толерантности к глюкозе [68].

СОАС характеризуется возникновением повторяющихся окклюзий верхних дыхательных путей, приводящих к развитию эпизодов апноэ и гипопноэ длительностью 10 секунд и более при сохраняющихся усилиях дыхательной мускулатуры и движениях грудной клетки и брюшной стенки. К настоящему времени накоплен большой объем данных, свидетельствующих о связи нарушений дыхания во время сна с сердечно-сосудистой патологией — повышением артериального давления, риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ИМ, острых нарушений мозгового кровообращения, нарушений ритма сердца) [67, 69]. Известно, что СОАС является независимым фактором риска АГ [70], а в ряде случаев обуславливает резистентность к антигипертензивной терапии [71]. Российские проспективные наблюдения в течение 5–7 лет показали, что наличие СОАС ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития СД 2-го типа независимо от других факторов риска [ОР 3,13 (95 % ДИ 1,22–8,07); $p = 0,019$] [72]. Механизмами влияния СОАС на сердечно-сосудистую систему являются нарушение качества, непрерывности и длительности сна (его фрагментация), гипоксия и гиперкапния, приводящие к активации симпатической нервной системы, повышению артериального давления, нарушениям метаболизма, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции. Отрицательное внутригрудное давление и его существенные колебания в течение ночи дополнительно способствуют повышению нагрузки на левый желудочек [69].

В последнее время появились данные о том, что на риск развития ССЗ могут оказывать влияние периодические движения нижних конечностей, которые порой диагностируются только по результатам полисомнографического исследования и не сопровождаются субъективными жалобами [73, 74]. Более того, у детей с индексом периодических движений нижних конечностей более 5 эпизодов в час сна отмечен существенно более высокий риск АГ в ночное время как по систолическому, так и по диастолическому АД [ОР 6,25 (95 % ДИ 1,87–20,88) и ОР 4,83 (95 % ДИ 1,66–14,07) соответственно, $p < 0,05$ при учете основных факторов риска] [75]. Обсуждаемые механизмы, через которые реализуется неблагоприятное влияние периодических движений нижних конечностей на сердечно-сосудистую систему, включают фрагментацию сна за счет повторных микропробуждений и повышение вследствие этого активности симпатической нервной системы, однако требуют дальнейшего изучения.

Основные нарушения сна — инсомния и СОАС — вносят значимый вклад в развитие нарушения структуры сна и ассоциированы с развитием ССЗ и возникновением их факторов риска. С учетом этого крайне важным является своевременная диагностика и коррекция нарушений сна.

Общие ограничения исследований

Многие из исследований по влиянию продолжительности и качества сна на развитие ССЗ имеют сходные ограничения. В эпидемиологических исследованиях чаще всего анализируются субъективные данные о продолжительности сна, основанные на самооценке, данных опросников. При этом могут возникать различия в результатах исследований в связи с разной формулировкой вопроса. Стандартным является вопрос: «какова продолжительность Вашего сна за ночь?» При этом не учитывается дневной сон (что имеет особое значение у пожилых лиц, у пациентов с гиперсомнией; людей, работающих в ночные смены, и других); зачастую отсутствуют дополнительные вопросы, касающиеся качества ночного сна. Более того, продолжительность сна может укорачиваться за счет увеличения времени засыпания и частых ночных пробуждений, приводящих к фрагментации и нарушению непрерывности сна. Пожилые люди могут переоценивать или недооценивать продолжительность своего сна из-за когнитивных нарушений [76]. Также пациенты с нарушениями сна (например, с СОАС, периодическими движениями нижних конечностей и другими) могут не сообщать об изменении продолжительности сна, в то время как структура сна у них нарушена и зачастую отмечается выраженная фрагментация

сна. Риск развития ССЗ у таких пациентов может быть обусловлен собственно этими нарушениями сна, а не изменением продолжительности или качества, что не всегда учитывается при проведении опросов. Так, например, риск развития АГ у лиц с СОАС опосредован различными механизмами, при этом продолжительность ночного сна у этих пациентов может быть нормальной, а суммарная (за счет выраженной дневной сонливости) — превышать 10–11 часов.

С другой стороны, в исследованиях, включающих объективные показатели сна, часто оцениваются небольшие выборки с меньшей статистической мощностью для проверки гипотез. Также отсутствуют повторные измерения продолжительности сна, что затрудняет определение степени репрезентативности однократного измерения длительности сна для периода последующего наблюдения. Это особенно важно при проведении длительных проспективных исследований.

При оценке влияния нарушений сна на развитие ССЗ необходимо помнить, что высока вероятность снижения качества сна при некоторых соматических заболеваниях: гастроэзофагеально-рефлюксной болезни [77] и синдроме раздраженного кишечника [78], онкологических заболеваниях [79], заболеваниях опорно-двигательного аппарата, часто сопровождающихся выраженным болевым синдромом [80], акромегалии [81], психических заболеваниях [82], болезни Паркинсона [83], бронхиальной астме [84], хронической болезни почек [85].

Заключение

Представленные в современной литературе данные показывают, что адекватная продолжительность сна может быть важной для профилактики ССЗ. Необходимо своевременно выявлять причины изменения продолжительности сна и проводить мероприятия по улучшению качества сна. Основными нарушениями сна, приводящими к снижению качества сна и укорочению его продолжительности, являются синдром апноэ во сне и инсомния.

Интервенционные исследования показывают, что при недостаточной продолжительности и низком качестве сна его улучшение приводит к уменьшению аппетита и снижению уровня АД, что может оказывать благоприятный эффект на состояние органов-мишеней и уменьшать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако это предположение требует подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях.

При планировании исследований по изучению влияния продолжительности сна на развитие соматической патологии необходимо включать объ-

ективные методы оценки продолжительности сна, а при проведении опросов — оценивать также время засыпания, продолжительность и частоту (количество) ночных пробуждений и время суток, на которое приходился сон.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование исследования

Исследование выполнено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, проект № 14-06-00219.

Литература

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Рос. кардиол. журн. — 2012. — № 5. — С. 6–11. / Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of Russian Federation participating in the study «Epidemiology of cardiovascular diseases in 12 regions of Russian Federation (ESSE-RF)» // Russian Cardiology Journal [Rossiyskii Kardiologicheskii Zhurnal]. — 2012. — № 5. — P. 6–11 [Russian].
2. Luyster F.S., Strollo P.J.Jr., Zee P.C., Walsh J.K. Sleep: a health imperative // Sleep. — 2012. — Vol. 35, № 6. — P. 727–34.
3. Williams J.A., Zimmerman F.J., Bell J.F. Norms and trends of sleep time among US children and adolescents // J. Am. Med. Assoc. Pediatr. — 2013. — Vol. 167, № 1. — P. 55–60.
4. Kripke D.F., Garfinkel L., Wingard D.L. et al. Mortality associated with sleep duration duration and insomnia // Arch. Gen. Psychiatry. — 2002. — Vol. 59, № 2. — P. 131–136.
5. Wingard D.L., Berkman L.F. Mortality risk associated with sleeping patterns among adults // Sleep. — 1983. — Vol. 6, № 2. — P. 102–107.
6. Kojima M., Wakai K., Kawamura T. et al. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan // J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 10, № 10. — P. 87–93.
7. Roenneberg T., Allebrandt K.V., Merrow M., Vetter S. Social jetlag and obesity // Curr. Biol. — 2012. — Vol. 22, № 10. — P. 939–943.
8. Bonnet M.H., Arand D.L. We are chronically sleep deprived // Sleep. — 1995. — Vol. 18, № 10. — P. 908–911.
9. Tilley A., Wilkinson R.T., Drud M. Night and day shifts compared in terms of the quality and quantity of sleep recorded in the home and performance measures at work: a pilot study. Night and shift work: biological and social aspects. — Oxford: Pergamon Press, 1981. — P. 187–196.
10. Rajaratnam S.M., Arendt J. Health in a 24-h society // The Lancet. — 2001. — Vol. 358, № 9286. — P. 999–1005.
11. Krueger P.M., Friedman E.M. Sleep duration in the United States: a cross-sectional population-based study // Am. J. Epidemiol. — 2009. — Vol. 169, № 9. — P. 1052–1063.
12. 2002 “Sleep in America” poll. Available at: <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/2002SleepInAmericaPoll.pdf>. Accessed August 1, 2014.
13. 2013 international bedroom poll. Available at: <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/RPT495a.pdf>. Accessed August 1, 2014.
14. Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Sviryaev Y.V. et al. Association between insulin and leptin levels and sleep duration in general population // J. Sleep Res. — 2014. — Vol. 23 (Suppl. 1). — P. 158.
15. Дубинина Е.А., Коростовцева Л.С., Ротарь О.П. и др. Взаимосвязь субъективных нарушений сна и эмоциональных жалоб (результаты скрининга в репрезентативной выборке взрослых жителей Санкт-Петербурга) // Артериальная гипертензия. — 2014. — Т. 20, № 4. — С. 269–279. / Dubinina E.A., Korostovtseva L.S., Rotar O.P. et al. The association between self-reported sleep disorders and emotional complaints: the results of the screening study in adult St Petersburg citizens // Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]. — 2014. — Vol. 20, № 4. — P. 269–279 [Russian].
16. Cappuccio F.P., D’Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // Sleep. — 2010. — Vol. 3, № 5. — P. 585–592.
17. Hublin C., Partinen M., Koskenvuo M., Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study // Sleep. — 2007. — Vol. 30, № 10. — P. 1245–1253.
18. Tamakoshi A., Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan // Sleep. — 2004. — Vol. 27, № 1. — P. 51–54.
19. Gangwisch J.E., Heymsfield S.B., Boden-Albala B. et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analysis of the first national health and nutrition examination survey // Hypertension. — 2006. — Vol. 47, № 5. — P. 833–839.
20. Hoevenaer-Blom M.P., Spijkerman A.M., Kromhout D., Van den Berg J.F., Verschuren W.M. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study // Sleep. — 2011. — Vol. 34, № 11. — P. 1487–1492.
21. Cappuccio F.P., Stranges S., Kandala N.B. et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study // Hypertension. — 2007. — Vol. 50, № 4. — P. 693–700.
22. Cappuccio F.P., D’Elia L., Strazzullo P., Miller M.A. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 414–442.
23. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.-B. et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children, adolescents and adults // Sleep. — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 619–626.
24. Patel S.R., Malhotra A., White D.P., Gottlieb D.J., Hu F.B. Association between reduced sleep and weight gain in women // Am. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 164, № 10. — P. 947–954.
25. Vgontzas A.N., Liao D., Pejovic S. et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State Cohort // Sleep. — 2010. — Vol. 33, № 9. — P. 1159–1164.
26. Matthews K. A., Chang Y., Kravitz H.M., Bromberger J.T., Owens J.F., Buysse D.J., Hall M.H. Sleep and risk for high blood pressure and hypertension in midlife women: the SWAN (Study of Women’s Health Across the Nation) Sleep Study // Sleep Med. — 2014. — Vol. 15, № 2. — P. 203–208.
27. Knutson K. L., Van Cauter E., Rathouz P. J. et al. Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169, № 11. — P. 1055–1061.
28. Petrov M.E.R., Kim Y., Lauderdale D. et al. Longitudinal associations between objective sleep and lipids: the CARDIA study // Sleep. — 2013. — Vol. 36, № 11. — P. 1587–1595.
29. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk // Curr. Diabetes Rev. — 2005. — Vol. 1, № 2. — P. 137–143.
30. Gangwisch J.E., Malaspina D., Boden-Albala B. et al. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I // Sleep. — 2005. — Vol. 28, № 10. — P. 1289–1296.

31. Saverio S., Cappuccio F.P., Kandala N.-B. et al. Cross-sectional versus prospective associations of sleep duration with changes in relative weight and body fat distribution the Whitehall II study // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — Vol. 167, № 3. — P. 321–329.
32. Van den Berg J.F., Knivistingh N.A., Tulen J.H.M. et al. Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2008. — Vol. 32, № 7. — P. 1083–1090.
33. Vgontzas A.N., Fernandez-Mendoza J., Miksiewicz T. et al. Unveiling the longitudinal association between short sleep duration and the incidence of obesity: the Penn State Cohort // *Intern. J. Obes.* — 2014. — Vol. 38, № 3. — P. 825–832.
34. Lauderdale D.S., Knutson K.L., Rathouz P.J., Yan, L.L., Hulley, S.B., Liu K. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index the CARDIA sleep study // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 170, № 7. — P. 805–813.
35. Foster R.G., and Wulff K. The rhythm of rest and excess // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6, № 5. — P. 407–414.
36. Kreier F., Yilmaz A., Kalsbeek A. et al. Hypothesis: shifting the equilibrium from activity to food leads to autonomic unbalance and the metabolic syndrome // *Diabetes*. 2003. — Vol. 52, № 11. — P. 2652–2656.
37. Gonnissen H.K.J., Hulshof T., Westert-Plantenga M.S. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis // *Obesity Rev.* — 2013. — Vol. 14, № 5. — P. 405–416.
38. Brondel L., Romer M.A., Nougues P.M., Touyarou P., Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 91, № 6. — P. 1550–1559.
39. Benedict C., Hallschmid M., Lassen A. et al. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93, № 6. — P. 1229–1236.
40. Nedeltcheva A.V., Kilkus J.M., Imperial J. et al. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 89, № 1. — P. 126–133.
41. Tasali E., Chapotot F., Wroblewski K., Schoeller D. The effects of extended bedtimes on sleep duration and food desire in overweight young adults: a home-based intervention // *Appetite*. — 2014. — Vol. 80, № 9. — P. 220–224.
42. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus the Framingham Heart Study // *Circulation*. — 2007. — Vol. 115, № 12. — P. 1544–1550.
43. Resnick H.E., Redline S., Shahar E. et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, № 3. — P. 702–709.
44. Knutson K.L., Van Cauter E., Zee P.C., Liu K., Lauderdale D.S. Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) sleep study // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 5. — P. 1171–1176.
45. Huang W., Ramsey K.M., Marcheva B., Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism // *J. Clin. Invest.* — 2011. — Vol. 121, № 6. — P. 2133–2141.
46. Morselli L., Guyon A., Spiegel K. Sleep and metabolic function // *Eur. J. Physiol.* — 2012. — Vol. 463, № 1. — P. 139–160.
47. Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L. et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328, № 5. — P. 303–307.
48. Gottlieb D.J., Redline S., Nieto F.J. et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study // *Sleep*. — 2006. — Vol. 29, № 8. — P. 1009–1014.
49. Gangwisch J.E., Feskanich D., Malaspina D., Shen S., Forman J.P. Sleep duration and risk for hypertension in women: results from the Nurses' Health Study // *Am. J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 26, № 7. — P. 903–911.
50. Мартынов А.И., Вейн А.М., Остроумова О.Д. и др. Применение зопиклона при коррекции повышенного артериального давления в цикле сон-бодрствование у пожилых пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией и инсомнией // *Кардиология*. — 2002. — № 8. — С. 11–14. / Martynov A.I., Vein A.M., Ostroumova O.D. et al. Zopiclone treatment for the correction of high blood pressure in the sleep-wake cycle in elderly patients with essential hypertension and insomnia // *Cardiology [Kardiologiya]*. — 2002. — № 8. — P. 11–14 [Russian].
51. Esler M. The sympathetic system and hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 13, № 6, Pt. 2. — P. 99S–105S.
52. Kato M., Phillips B.G., Sigurdsson G. et al. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 35, № 5. — P. 1173–1175.
53. Ekstedt M., Akerstedt T., Söderström M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure // *Psychosom. Med.* — 2004. — Vol. 66, № 6. — P. 925–931.
54. Haack M., Serrador J., Cohen D. et al. Increasing sleep duration to lower beat-to-beat blood pressure: a pilot study // *J. Sleep Res.* — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 295–304.
55. Анисимов В. Н. Мелатонин и его место в современной медицине // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 269–273. / Anisimov V.N. Melatonin and its place in the modern medicine // *Russian Medical Journal [Russkii Meditsinskii Zhurnal]*. — 2006. — Vol. 14, № 4. — P. 269–273 [Russian].
56. Baron K.G., Reid K.J. Circadian misalignment and health // *Intern. Rev. Psych.* — 2014. — Vol. 26, № 2. — P. 139–154.
57. Scheer F.A., Van Montgrans G.A., Van Someren E.J., Mairuhu G., Buijs R.M. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 2. — P. 192–197.
58. Grossman E., Laudon M., Zisapel N. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2011. — Vol. 2011, № 7. — P. 577–584.
59. Shankar A., Koh W-P., Yuan J-M., Lee H-P., Yu M.C. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — Vol. 168, № 12. — P. 1367–1377.
60. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Громова Е.А. Нарушения сна и риск возникновения инфаркта миокарда // *Клиническая медицина*. — 2006. — № 4. — С. 28–30. / Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Gromov E.A. Sleep disorders and the risk of myocardial infarction // *Clinical Medicine [Klinicheskaya Meditsina]*. — 2006. — № 4. — P. 28–30 [Russian].
61. King C.R., Knutson K.L., Rathouz P.J. et al. Short sleep duration and incident coronary artery calcification // *J. Am. Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 300, № 24. — P. 2859–2866.
62. Wolff B., Völzke H., Schwahn C. et al. Relation of self-reported sleep duration with carotid intima-media thickness in a general population sample // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 196, № 2. — P. 727–732.
63. Haack M., Sanchez E., Mullington J.M. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30, № 9. — P. 1145–1152.
64. Taheri S., Austin D., Lin L. et al. Correlates of serum C-reactive protein (CRP) — no association with sleep duration or

- sleep disordered breathing // *Sleep*. — 2007. — Vol. 30, № 8. — P. 991–996.
65. Liu R., Liu X., Zee P.C., Hou L., Zheng Z., Wei Y., Du J. Association between sleep quality and C-reactive protein: results from national health and nutrition examination survey, 2005–2008 // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. e92607.
66. Ohayon M.M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Med. Rev.* — 2002. — Vol. 6, № 2. — P. 97–111.
67. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 10–16. / Sviryaev Y.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Kalinkin A.L., Konradi A.O. Prognostic significance of obstructive sleep apnea: interim results of a five-year prospective study // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 10–16. [Russian].
68. Sofi F., Cesari F., Casini A. et al. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis // *Eur. J. Prevent. Cardiol.* — 2014. — Vol. 21, № 1. — P. 57–64.
69. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American heart association/American college of cardiology foundation scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52, № 8. — P. 686–717.
70. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 19. — P. 1378–1384.
71. Коростовцева Л.С. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне у больных артериальной гипертензией и ожирением: Автореф. дис. ... канд. мед. н. — СПб.: Falcon Print, 2014. — 18 с. / Korostovtseva L.S. Prognostic role of obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive obese patients: PhD thesis. — St Petersburg: Falcon Print, 2014. — 18 p. [Russian].
72. Емельянов И.В., Авдонина Н.Г., Иваненко В.В. и др. Причины резистентности к терапии пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией: анализ работы специализированного центра // *Артериальная гипертензия*. — 2012. — Т. 18, № 2. — С. 96–101. / Emelyanov I.V., Avdonina N.G., Ivanenko V.V. et al. Reasons for the therapy resistance in patients with uncontrolled hypertension: analysis of a specialized center // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya]*. — 2012. — Vol. 18, № 2. — P. 96–101 [Russian].
73. Koo B.B., Blackwell T., Ancoli-Israel S., Stone K.L., Stefanick M.L., Redline S.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study // *Circulation*. — 2011. — Vol. 124, № 11. — P. 1223–1231.
74. Wing Y.K., Zhang J., Ho C.K., Au C.T., Li A.M. Periodic limb movement during sleep is associated with nocturnal hypertension in children // *Sleep*. — 2010. — Vol. 33, № 6. — P. 759–765.
75. Ven Den Berg J.F., Frank J.A., Van Rooij F.J. et al. Disagreement between subjective and actigraphic measures of sleep duration in a population-based study of elderly persons // *J. Sleep Res.* — 2008. — Vol. 17, № 3. — P. 295–302.
76. Jung H.K., Choung R.S., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, № 1. — P. 22–29.
77. Rotem A.Y., Sperber A.D., Krugliak P. et al. Polysomnographic and actigraphic evidence of sleep fragmentation in patients with irritable bowel syndrome // *Sleep*. — 2003. — Vol. 26, № 6. — P. 747–752.
78. Fleming L., Gillespie S., Espie C.A. The development and impact on cancer survivors: a qualitative analysis // *Psychooncology*. — 2010. — Vol. 19, № 9. — P. 991–996.
79. Drewes A.M., Nielsen K.D., Taagholt S.J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34, № 7. — P. 629–635.
80. Ваулина Д.А., Свиричев Ю.В., Цой У.А. и др. Синдром апноэ во сне при акромегалии: случайный попутчик или постоянный спутник? // *Бюл. ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова*. — 2013. — № 4. — С. 99–105. / Vaulina D.A., Sviryaev Y.V., Tsoy U.A. et al. Apnea in acromegaly: casual or a constant companion? // *Bulletin of the Federal Almazov Centre of Heart, Blood and Endocrinology [Bulletin FCSKE im. V.A. Almazova]*. — 2013. — № 4. — P. 99–105 [Russian].
81. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. et al. Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety // *Sleep*. — 2005. — Vol. 28, № 11. — P. 1457–1464.
82. Raggi A., Bella R., Pennisi G., Neri W., Ferri R. Sleep disorders in Parkinson's disease: a narrative review of the literature // *Rev. Neurosci.* — 2013. — Vol. 24, № 3. — P. 279–291.
83. Khan W.H., Mohsenin V., D'Ambrosio C.M. Sleep in asthma // *Clin. Chest Med.* — 2014. Vol. 35, № 3. — P. 483–493.
84. De Santo R.M., Bartiromo M., Cesare C.M., Cirillo M. Sleep disorders occur very early in chronic kidney disease // *J. Nephrol.* — 2008. — Vol. 21, Suppl. 13. — P. S59–S65.