



ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛИСОМНОГРАФИИ С УРОВНЕМ СЕКРЕЦИИ МЕЛАТОНИНА И ДАННЫМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ СОЗНАНИЯ

А. О. Иванова¹, Е. А. Кондратьева^{2,4}, Л. С. Коростовцева³, Н. В. Дрягина⁴,
М. Ю. Фролова⁵, Е. Г. Потемкина⁴, Ю. В. Свиричев³, Н. Е. Иванова⁴,
М. И. Ярмолинская¹, А. Н. Кондратьев⁴

¹ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта»,
Менделеевская линия 3, Санкт-Петербург, 199034

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова»
Министерства обороны РФ, Академика Лебедева ул., 6, Санкт-Петербург, 194044

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

⁴ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» —
филиал ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
Маяковского ул., 12, Санкт-Петербург, 191014

⁵ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова»
МЧС России, Оптиков ул., 54, Санкт-Петербург, 197345

РЕЗЮМЕ. Хронические нарушения сознания характеризуются полным или частичным отсутствием признаков осознания себя и окружающего мира на фоне сохранного бодрствования. В последние десятилетия получены интересные данные о взаимосвязи структурных и функциональных нарушений у пациентов с ХНС. Особое внимание уделяют изучению циркадианных ритмов, так как было установлено, что сохранность циклов сна, регистрируемых при полисомнографии, является прогностически значимой для пациентов с ХНС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: выявить взаимосвязь между изменениями полисомнограмм и ритмом секреции мелатонина, а также структурными изменениями мозга, выявленными на МРТ головного мозга у пациентов с различными формами нарушения сознания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: включены 49 человек, всем пациентам проведена пятикратная оценка по шкале Coma Recovery Scale – Revised (шкала CRS-R). Пациенты в вегетативном состоянии/синдроме ареактивного бодрствования (ВС/САБ) отнесены в 1 группу — 19 пациентов (70 % мужчин, 30 % женщин), во 2 группу — в состоянии минимального сознания «минус» (СМС «минус») — 17 пациентов (59 % мужчин, 41 % женщин), в 3 — в СМС «плюс» — 13 пациентов (46 % мужчин, 54 % женщин). Проводили регистрацию ПСГ не менее 24ч, определение уровня мелатонина в крови 6 раз в сутки и 6-сульфатоксимелатонина в дневной и ночной моче. Также выполнена МРТ головного мозга (1,5 Т) с оценкой структурных изменений таламусов, гипоталамусов и стволовых структур.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов без структурных изменений гипоталамуса на МРТ обнаружены отчетливые повышения значений отношения суммарной длительности эпизодов стадий сна (REM, N1, N2, N3) к общему времени сна. Сохранность структур гипоталамуса обуславливала наличие NREM/REM у пациентов в ВС/САБ и СМС «минус» и более близкий к физиологическому сон у пациентов в СМС «плюс». Выявлена дезинтеграция у пациентов в ВС/САБ — при избыточном синтезе мелатонина отсутствовало формирование физиологических циклов сна по данным ПСГ, что могло свидетельствовать о разобщении функционирования регуляторных систем организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с более высоким уровнем сознания (СМС «плюс») секреция мелатонина поддерживалась в диапазоне, близком к норме, вне зависимости от этиологии поражения мозга. Обнаружены корреляции между степенью тяжести травмы головного мозга и уровнем мелатонина. Изучение функциональных взаимосвязей структур, регулирующих формирование цикла сон-бодрствование, внесет ясность в понимание механизмов, лежащих в основе нарушений сна у пациентов с ХНС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические нарушения сознания, полисомнография, мелатонин, циркадианные ритмы, вегетативное состояние, синдром ареактивного бодрствования, состояние минимального сознания.

Для цитирования: Иванова А. О., Кондратьева Е. А., Коростовцева Л. С., Дрягина Н. В., Фролова М. Ю., Потемкина Е. Г., Свиричев Ю. В., Иванова Н. Е., Ярмолинская М. И., Кондратьев А. Н. Взаимосвязь результатов полисомнографии с уровнем секреции мелатонина и данными нейровизуализации у пациентов с хроническим нарушением сознания. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(3):46–54. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_3_46

THE ASSOCIATION BETWEEN THE POLYSOMNOGRAPHY DATA, MELATONIN SECRETION AND NEUROIMAGING DATA IN CHRONIC DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

A. O. Ivanova¹, E. A. Kondratyeva^{2,4}, L. S. Korostovtseva³, N. V. Dryagina⁴, M. Yu. Frolova⁵, E. G. Potyomkina⁴, Y. V. Sviryaev³, N. E. Ivanova⁴, M. I. Yarmolinskaya¹, A. N. Kondratyev⁴¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D. O. Ott, 3, Mendelevskaya liniya, Saint Petersburg, 199034, Russia;² Federal state budgetary military educational institution of higher education "Military Medical Academy named after S. M. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044, Russia;³ Almazov National Medical Research Centre, 2, Akkuratova st., Saint Petersburg, 197341, Russia;⁴ "Polenov Neurosurgical Institute — branch of Almazov National Medical Research Centre", 12, Mayakovskogo st., Saint Petersburg, 191014, Russia⁵ The Federal State Public Enterprise Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia (the Nikiforov's NRCERM), 54, Optikov st., Saint Petersburg, 197345, Russia.

SUMMARY. Chronic disturbances of consciousness (DoC) are characterized by a complete or partial absence of signs of awareness of oneself and the world around against the background of intact wakefulness. Recent data confirms the relationship of structural and functional characteristics in patients with Do C. Circadian rhythms are of particular interest, since the preserved sleep cycles are associated with prognosis in patients with Do C.

PURPOSE OF THE STUDY: to identify the relationship between changes in PSG and the rhythm of melatonin secretion, as well as structural changes in the brain, showed by MRI of the brain in patients with various forms of consciousness disorders.

MATERIALS AND METHODS. The study included 49 patients; all patients underwent a five-fold assessment on the Coma Recovery Scale — Revised (CRS-R scale). Patients in the vegetative state/areactive wakefulness syndrome (VS/AWS) were assigned to group 1 (19 patients, 70 % men), group 2 included patients in the "minus" state of consciousness (MCS "minus") (17 patients, 59 % men), and group 3 was composed of patients in the MCS "plus" (13 patients, 46 % men). PSG was recorded for at least 24 hours, the level of melatonin in the blood was determined 6 times a day and 6-sulfatoxymelatonin in daytime and nighttime urine. An MRI of the brain (1.5 T) was performed with the assessment of structural changes in the thalamus, hypothalamus and stem structures.

RESULTS. In patients without structural changes in the hypothalamus, MRI showed distinct increases in the ratio of the total duration of the episodes of the sleep stage (REM, N1, N2, N3) to the total sleep time. Preservation of the hypothalamic structures determined the presence of NREM/REM in patients in VS/AWS and MCS "minus" and closer to physiological sleep in patients in MCS "plus". Disintegration was found in patients in VS/AWS — with excessive synthesis of melatonin, there was no formation of physiological sleep cycles according to PSG, which could indicate a dissociation of the functioning of the regulatory systems of the body.

CONCLUSION. In patients with a higher level of consciousness (MCS "plus"), melatonin secretion was maintained in a range close to normal, regardless of the etiology of brain damage. Correlations have been found between the severity of brain injury and melatonin levels. The study of the functional relationship of the structures regulating sleep-wake cycle will clarify the mechanisms underlying sleep disorders in patients with Do C.

KEYWORDS: chronic disorders of consciousness, polysomnography, melatonin, circadian rhythms, vegetative state, areactive wakefulness syndrome, state of minimal consciousness.

For citation: Ivanova A. O., Kondratyeva E. A., Korostovtseva L. S., Dryagina N. V., Frolova M. Yu., Potyomkina E. G., Sviryaev Y. V., Ivanova N. E., Yarmolinskaya M. I., Kondratyev A. N. The association between the polysomnography data, melatonin secretion and neuroimaging data in chronic disorders of consciousness. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(3):46–54. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_3_46

Введение.

Хронические нарушения сознания (ХНС) характеризуются полным или частичным отсутствием признаков осознания себя и окружающего мира на фоне сохранного бодрствования [1]. К ХНС относят ВС/САБ и СМС. Следует отметить, что в зависимости от объема контакта выделяют две категории СМС: СМС «минус» — сохраняется только фиксация взора, без выполнения заданий и СМС «плюс» — пациент может выполнить простые инструкции, ответить на вопросы «да/нет» с помощью жестов или слов (независимо от правильности ответа), возможно наличие разборчивой вербализации. В последние десятилетия получены интересные данные о взаимосвязи

структурных и функциональных нарушений у пациентов с ХНС [2–5].

Особое внимание уделяют изучению циркадианных ритмов, так как было установлено, что сохранность циклов сна, регистрируемых при полисомнографии (ПСГ), является прогностически значимой для пациентов с ХНС [6]. У пациентов в ВС/САБ, как правило, описывают грубые нарушения структуры сна [7–8]. Isono M. et al. показали, что нарушение циклов сна у пациентов с ХНС обусловлено повреждением стволовых структур [9]. Cologan V. et al. высказано предположение, что структурные изменения стволовых структур вызывают нарушение REM-сна или фазы сна с быстрым движением глаз [10].

Цель. Выявить взаимосвязи между изменениями ПСГ у пациентов с различными формами нарушения сознания, оцениваемые по шкале CRS-R с данными МРТ головного мозга и ритмом секреции мелатонина. Была выдвинута гипотеза о том, что сохранность медленного сна (NREM-сна) и сонных веретен должна сочетаться с более высоким баллом по шкале CRS-R, большей анатомической и функциональной сохранностью структур ствола головного мозга — моста, структур среднего мозга, гипоталамуса и таламусов, сохранностью ритма секреции мелатонина.

Материалы и методы: в исследование включены 49 пациентов с ХНС, проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации ФГБУ НМИЦ им. А.В. Алмазова в период 2019–2021 гг. Всем пациентам в течение первой недели госпитализации проведена пятикратная оценка по шкале CRS-R двумя неврологами, специализирующимися на работе с пациентами с ХНС. В результате пациенты в ВС/САБ отнесены в 1-ю группу — 19 пациентов (70 % мужчин, 30 % женщин), во 2-ю группу были отнесены пациенты в СМС «минус» — 17 пациентов (59 % мужчин, 41 % женщин), в 3-ю группу пациенты в СМС «плюс» — 13 пациентов (46 % мужчин, 54 % женщин). Средний возраст составил в 1-ой группе — 39 лет (17–57 лет), во 2-ой группе — 38 лет (18–71 год), в 3-ей группе — 36 лет (21–61 год). Средняя продолжительность нарушения сознания в каждой группе к моменту поступления: в 1-й группе — $18,65 \pm 15,49$ месяцев, во 2-й группе — $15,62 \pm 7,73$ месяца, в 3-й группе — $7,15 \pm 6,41$ месяцев.

Полисомнография

В течение второй недели госпитализации проводили регистрацию ПСГ от 24 до 48 ч, но не менее 24 ч каждому пациенту. Долгосрочное полисомнографическое исследование проводили с использованием аппарата Энцефалан-ЭЭГ Р-19/26 (Медиком МТД, Россия). Полисомнографическое исследование включало одномоментную запись следующих физиологических параметров: ЭЭГ (отведения F3, F4, C3, C4, O1, O2, M1, M2), а также дополнительных параметров — электроокулографии (ЭОГ), электромиографии, а также дополнительных параметров — регистрации подбородочной миограммы, кожно-гальванической реакции, ЭКГ, пульсоксиметрии, регистрации воздушного потока, дыхательных усилий. Электроды ЭЭГ накладывали по международной схеме «10–20». Для регистрации ЭОГ электроды накладывали у наружных углов глаз в проекции круговой мышцы глаза: с одной стороны выше горизонтального уровня, с другой — ниже. Наличие (да/нет) веретен сна и К-комплексов оценивалось визуальным методом по наличию на ЭЭГ характерных изменений: для веретен сна — всплеск активности с частотой 11–16 Гц длительностью $> 0,5$ сек, амплитудой менее 50 мВ (в центральных и лобных отведениях); для К-комплексов — высокоамплитудной негативной медленной волны, за которой следует меньшая позитивная медленная волна, с амплитудой более 100 мВ, длительностью более 0,5 сек.

Определение уровня мелатонина в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче

Забор крови на мелатонин проводили в день регистрации ПСГ 6 раз в сутки: 15 ч, 18 ч, 21 ч, 24 ч и 3 ч ночи и 8 утра. Для определения концентрации 6-сульфатоксимелатонина собирали суточную мочу с разделением порций на дневную (с 8 ч утра до 24 ч) и ночную (с 24 ч до 8 ч утра). Концентрацию 6-сульфатоксимелатонина в моче определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов 6-Sulfatoxymelatonin ELISA производства фирмы Buhlmann Laboratories AG (Швейцария). Концентрацию мелатонина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Melatonin ELISA производства фирмы IBL INTERNATIONAL GMBH (Германия). Для экстракции использовали хроматографические колонки, поставляемые в составе набора (C18 RP 1 см³/100 мг). Иммуноферментный анализ проводили в микропланшетах согласно инструкции. Референсные значения для мелатонина в сыворотке: в 3 ч ночи 0,018–0,180 нг/мл, в 8 ч утра 0,004–0,080 нг/мл. Референсные значения для 6-сульфатоксимелатонина в моче: ночь — более 8 мкг, день — более 3 мкг, сутки — более 20 мкг, 6-сульфатоксимелатонин в ночной порции мочи должен быть в 2–3 раза выше, чем в дневной порции.

Нейровизуализация

МРТ головного мозга выполняли на сверхвысокопольном магнитно-резонансном томографе 3 T (Siemens). Использовали стандартный набор импульсных последовательностей (T1-ВИ, T2-ВИ, ИП-FLAIR), а также градиентного эхо (ИП-GRE или T2*), позволяющий выявить микрогеморрагии в белом веществе головного мозга с подробной оценкой структурных изменений в стволе головного мозга, гипоталамусах и таламусах по атласу структурных изменений гипоталамуса M. Baroncini [9]. Оценка структурных изменений производилась по шкале Baroncini M. et al., 2012, где 0 — сильное повреждение, морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы; 1 — узнаваемая, но измененная морфология и/или значимое изменение МР-сигнала; 2 — умеренное анатомическое повреждение/изменение МР-сигнала; 3 — легкое анатомическое повреждение и/или изменение МР-сигнала; 4 — нормальная анатомия и МР-сигнал.

Результаты.

Запись ПСГ корректно выполнена у 46 (93,8 %) пациенток. Общее время сна было наибольшим в 3 группе (СМС «плюс») (таблица 1). Среднее значение отношения REM/OBC (общее время сна) сна у пациентов всех групп примерно одинаковое, однако, соотношение NREM/REM у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) оказалось почти в два раза больше, чем у пациентов других групп ($25,7 \pm 17,2$ — 1 группа; $13,2 \pm 6,6$ — 2 группа; $14,8 \pm 6,5$ — 3 группа).

Таблица 1. Сравнение пациентов в группах с разным баллом CRS (median (min; max)). Table 1. Comparison of patients in groups with different CRS score (median (min; max)).

Параметры	I группа	II группа	III группа	p
Возраст, лет	45 (18; 63)	33 (18; 62)	32 (21; 61)	p=0,17
Пол, мужчины/женщины	9/7	15/4	8/7	$\chi^2=4,7$; p=0,13
Длительность состояния, месяцы	2,5 (1; 120)	6 (1; 54)	3 (1; 26)	p=0,5
CRS-R поступление, баллы	4 (1; 5)	7 (5; 9)	12 (9; 22)	p<0,001
CRS-R через месяц баллы	4 (3; 22)	7 (5; 14)	15 (7; 22)	p<0,001
TST, часы	162 (11; 673)	313 (2; 487)	343 (21; 580)	p=0,2
Эффективность сна, %	26,4 (12; 93)	48 (1,3; 77)	56 (3; 94)	p=0,18
SOL, мин	10 (0; 431)	8,5 (0; 143)	5 (0; 454)	p=0,94
N ₁ , мин	140 (12; 228)	132 (2; 429)	109 (44; 197)	p=0,5
N ₂ , мин	8 (0; 218)	55 (0; 310)	137 (30; 425)	p=0,029
N ₃ , мин	0 (0; 283)	2 (0; 85)	39 (0; 202)	p=0,01
REM, мин	0 (0; 73)	30 (0; 81)	23 (0; 80)	p=0,26
NREM/REM	0 (0; 0,28)	0,05 (0; 0,23)	0,05 (0; 0,24)	p=0,5
Цикличность, (да; нет; неясно)	5; 0; 7	3; 5; 9	1; 8; 4	$\chi^2=12,4$; p=0,018
Количество циклов, n	2 (0; 7)	5 (0; 15)	6,5 (4; 10)	p=0,014
Веретена, n	0 (0; 1)	0 (0; 1)	1 (0; 1)	p=0,099
К-комплекс, n	0 (0; 1)	1 (0; 1)	1 (0; 1)	p=0,037
Пробуждение, n	50 (7; 158)	72 (2; 154)	87 (32; 238)	p=0,82
Микропробуждение, n	31 (0; 57)	24 (0; 74)	28,6 (9; 57)	p=0,56

Примечание: TST — общее время сна

SOL, мин — (sleep onset latency) — латентность сна

N₁, мин — суммарная длительность эпизодов 1-й стадии сна N₁

N₂, мин — суммарная длительность эпизодов 2-й стадии сна N₂

N₃, мин — суммарная длительность эпизодов 3-й стадии сна N₃

REM, мин — суммарная длительность эпизодов REM стадии сна (стадии сна с быстрыми движениями глаз)

NREM/REM — соотношение суммарной длительности эпизодов NREM-сна (N₁+N₂+N₃) к суммарной длительности эпизодов REM-сна

Циклы сна регистрировали у пациентов всех групп, однако, наибольшее количество циклов было у пациентов 3-й группы (СМС «плюс») — $7,0 \pm 1,5$, у пациентов 2-й группы (СМС «минус») — $4,6 \pm 1,9$, 1-й группы (ВС/САБ) — $3,8 \pm 3,6$ (рисунок 1). У пациентов 3-й группы среднее значение отношения N₂/OBS и циклов сна было значительно выше (рисунок 2).

Полученные данные ПСГ были сопоставлены с ритмом секреции мелатонина. Шестикратное определение мелатонина в крови выполнено у 72,7 % пациентов, 6-сульфатоксимелатонин в дневной и ночной моче определен у 84,1 % пациентов. У пациентов 1 группы (ВС/САБ) наблюдали сходный с пациентами 3 группы (СМС «плюс») ритм секреции мелатонина, однако, средние значения мелатонина были максимальными в 3 часа ночи, в 8 часов утра

и в 18 часов вечера у пациентов 1 группы (ВС/САБ) (рисунок 3).

Уровень секреции мелатонина соответствовал референсным значениям. Установлена умеренная обратная связь между уровнем секреции 6-сульфатоксимелатонина в моче в дневное и ночное время и принадлежностью к группе пациента (коэффициент корреляции $-0,728$ и $-0,685$), то есть, у пациентов 1 группы (ВС/САБ) уровень секреции мелатонина в дневное и ночное время был максимален и наоборот, у пациентов 3 группы (СМС «плюс») — минимален (рисунок 4). Таким образом, у пациентов трех групп отмечали сохранность секреции мелатонина, при этом у пациентов 1-й группы отмечено увеличение секреции 6-сульфатоксимелатонина — как в дневное, так и в ночное время.

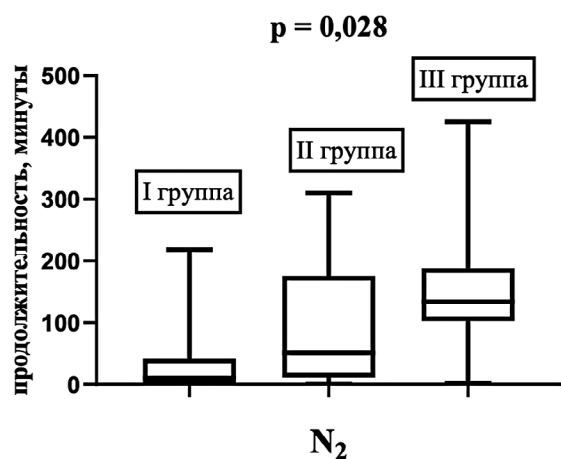


Рисунок 1. Различия в продолжительности N_2 стадии сна в группах пациентов. Figure 1. Differences in the duration of sleep stage N_2 in groups of patients.

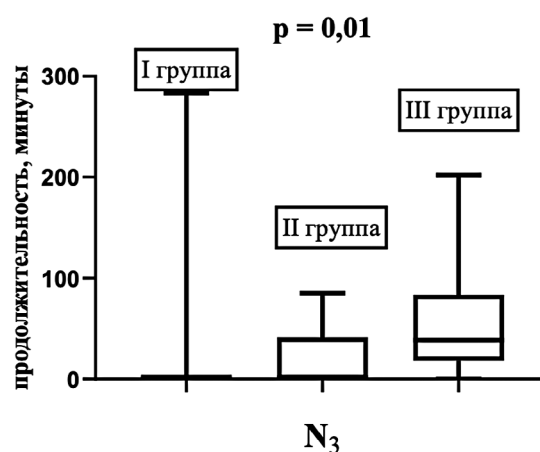


Рисунок 2. Различия в продолжительности N_3 стадии сна в группах пациентов. Figure 2. Differences in the duration of sleep stage N_3 in groups of patients.

Секреция мелатонина пациентов в различных группах

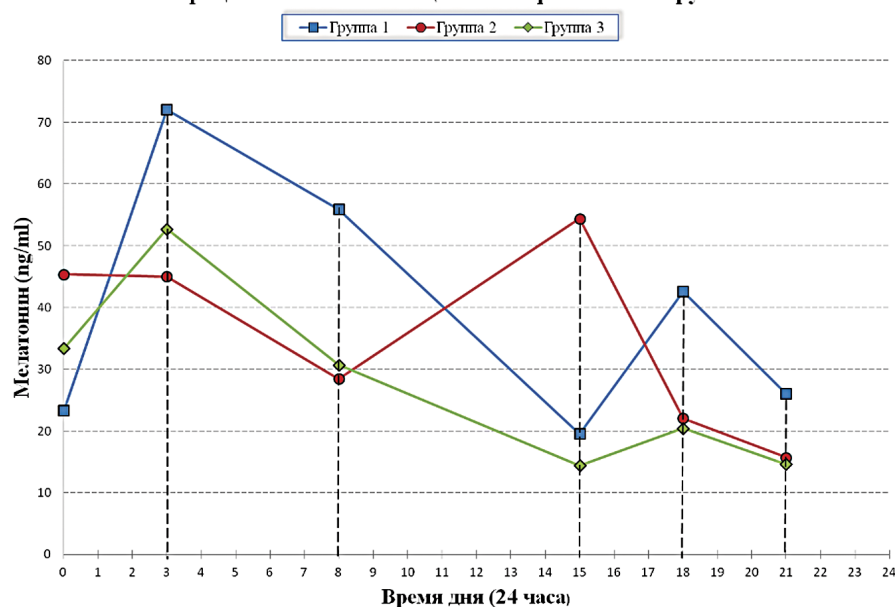


Рисунок 3. График секреции мелатонина в сыворотке крови. Figure 3. Chart of melatonin secretion in blood serum.

График секреции сульфатмелатонина в дневные и ночные часы

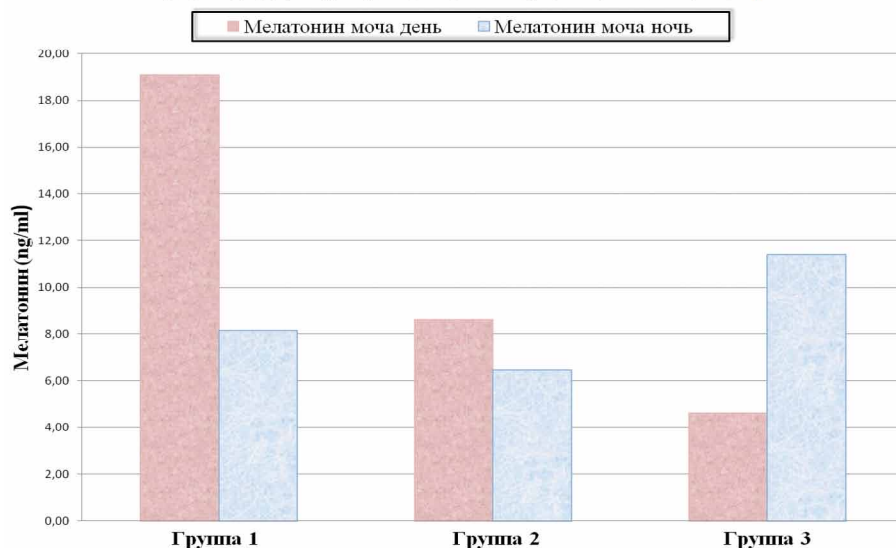


Рисунок 4. Уровень секреции 6-сульфатоксимелатонина в дневные и ночные часы. Figure 4. The level of secretion of 6-sulfatoxymelatonin in the daytime and at night.

Результаты сопоставления МРТ головного мозга. Гипотеза о том, что у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) по данным МРТ головного мозга будут обнаружены более грубые структурные изменения таламуса, не подтвердилась. Наиболее значимые изменения МР сигнала от таламуса наблюдали у пациентов из 2-й и 3-й групп (сильное повреждение — морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы — наблюдали у 7,1 % пациентов 2-й группы и у 9 % — 3-й группы). Выраженных изменений МР сигнала от гипоталамусов не наблюдали, при этом узнаваемая, но измененная морфология и/или значимое изменение МР-сигнала от гипоталамусов наблюдали в 28,6 %

пациентов 1-й группы, 14, 3 % — 2-й и 9 % — 3-й группы.

На рисунках 5–7 показаны наиболее существенные различия в степени структурных изменений по данным МРТ в таламусах, гипоталамусах и среднем мозге у пациентов трех групп. Наибольшие различия между группами получены по структурным изменениям в среднем мозге. Сильное повреждение — морфология изменена и/или гиперинтенсивный сигнал от паренхимы наблюдали только у пациентов 1-й группы (в 7,1 %). У большинства (63,6 %) пациентов 3-й группы структуры среднего мозга были полностью сохранены, и только у 7 % из 1-й группы наблюдали сохранность структур среднего мозга.

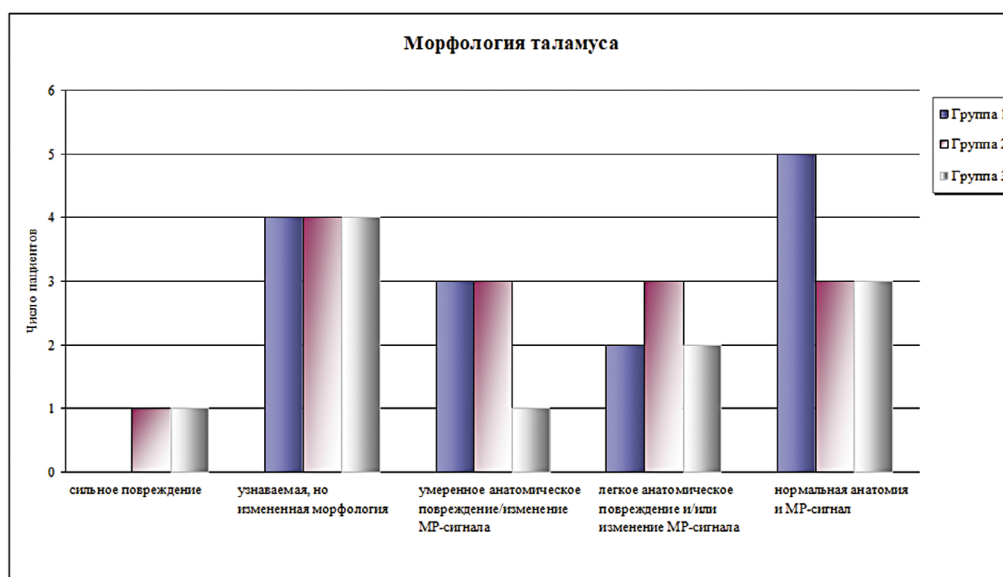


Рисунок 5. Структурные изменения таламусов по данным МРТ у пациентов трех групп

Figure 5. Structural changes in the thalamus according to MRI data in patients of three groups

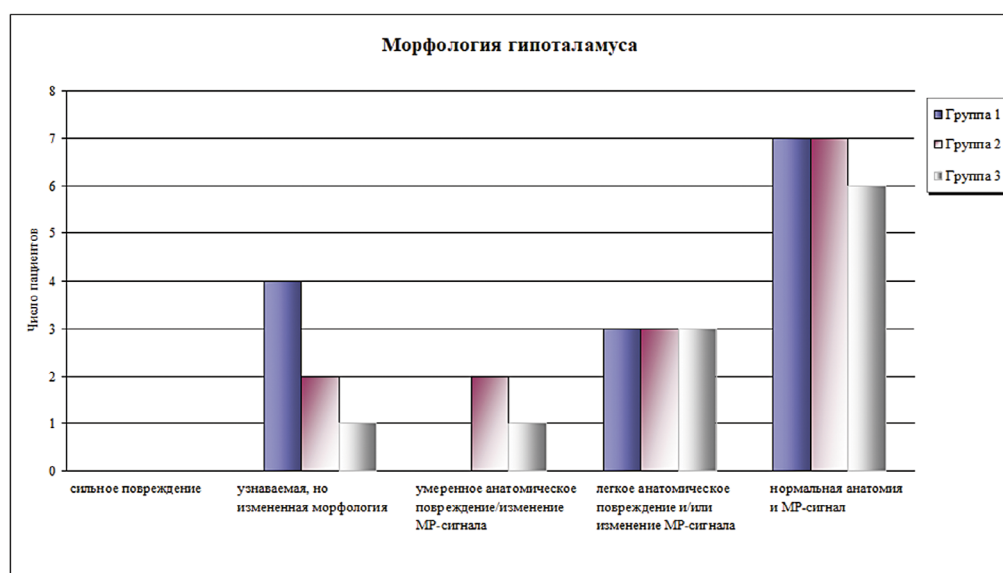


Рисунок 6. Структурные изменения гипоталамусов по данным МРТ у пациентов трех групп

Figure 6. Structural changes in the hypothalamus according to MRI data in patients of three groups

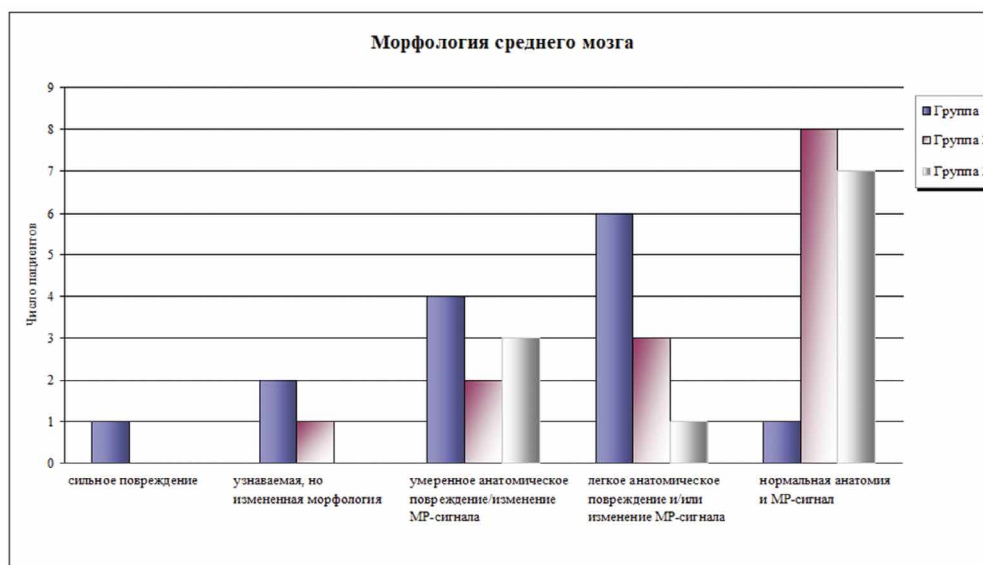


Рисунок 7. Структурные изменения среднего мозга по данным МРТ головного мозга у пациентов трех групп
Figure 7. Structural changes in the midbrain according to MRI of the brain in patients of three groups

У пациентов без структурных изменений гипоталамуса по данным МРТ обнаружены отчетливые повышения значений отношения суммарной длительности эпизодов стадии сна (REM, N1, N2, N3) к ОВС. Сохранность структур гипоталамуса обуславливала наличие NREM/REM в 1-й и 2-й группах и более физиологический сон в 3-й группе.

Обсуждение. Схожие с приведенными выше результатами анализа ПСГ у пациентов с ХНС получали и другие авторы. По данным Белкина А.А. и соавторов у пациентов в ВС/САБ отсутствовал упорядоченный циркадный цикл «сон–бодрствование», соответствующий циклу день–ночь, стадии сна регистрировали в записи фрагментировано и хаотично, отсутствовали REM-NREM фазы сна, короткие эпизоды разных стадий сна наступали независимо друг от друга, отсутствовала закономерность, в целом было отмечено снижение эффективности сна у пациентов в ВС/САБ, в большинстве стадий отсутствовали признаки быстрого (REM) сна или представленность его была значительно сокращена, также время глубокого медленного сна было короче [11]. По мнению de Biase S. et al. наличие медленноволнового сна (SWS–S3), REM и сонных веретен, может служить независимыми маркером тяжести нарушения сознания [12]. Однако, неоднородность структурных и функциональных нарушений головного мозга у пациентов, которые клинически соответствуют ВС/САБ, приводят к различным результатам ПСГ. Так, в исследовании Mertel I. et al у всех пациентов в ВС/САБ, кроме одного, регистрировали электрофизиологические признаки сна, но у 44 % пациентов в ВС/САБ и 12 % пациентов с СМС не наблюдалось REM-сна, у 62 % пациентов с ВС/САБ и 21 % в СМС не было обнаружено сонных веретен [13]. D'Aleo G. et al отмечено, что при переходе из ВС/САБ в СМС начинают регистрировать NREM и REM стадии сна, а также сонные веретена [14–18].

В ранее проведенном нами обследовании 30 пациентов репродуктивного возраста с ХНС проводилось определение уровня мелатонина в крови каждые 3 часа в течение ночи. Уровень мелатонина в крови в 06:00 различался у пациентов в ВС/САБ по сравнению с пациентками в СМС. Уровень метаболита мелатонина в дневных порциях мочи составил у пациентов в СМС «плюс» — 5,58 (2,2; 11,4) нг/мл, в СМС «минус» — 4,9 (4,6; 5,2) нг/мл, в ВС/САБ — 6,02 (1,75; 8,66) нг/мл, ($p = 0,98$); в ночных порциях мочи в состоянии минимального сознания «плюс» — 4,38 (2,74; 10,1) нг/мл, состоянии минимального сознания «минус» — 3,79 (2,04; 5,55) нг/мл, в ВС/САБ — 7,3 (2,2; 17,4) нг/мл, $p = 0,66$. Значимых различий между группами с различным уровнем сознания при исследовании уровня мелатонина в сыворотке крови и моче не обнаружено [4].

В некоторых исследованиях отмечено, что сохранность REM у пациентов с ХНС может отражать остаточное функционирование ядер моста и среднего мозга, а регистрация NREM свидетельствует о функциональной целостности таламокортикальных связей [19–24].

В нашем исследовании не удалось получить существенных различий в структурных изменениях таламусов и гипоталамусов по данным МРТ у пациентов трех групп. Однако, у пациентов в СМС «плюс» — 3-я группа, не выявлено структурных изменений среднего мозга. При анализе ПСГ пациентов без структурных изменений гипоталамуса и среднего мозга наиболее существенные изменения в ПСГ отмечены также у пациентов 3-й группы — существенное увеличение REM, N1, N2, N3.

В исследуемой нами выборке пациентов средние значения секреции мелатонина в крови и 6-сульфатоксимелатонина в моче были в пределах референсных значений во всех обследованных группах. У па-

циентов 1-й группы (ВС/САБ), наоборот, наблюдали наиболее высокий уровень секреции мелатонина, чем у пациентов других групп. Однако в 1-й группе и в меньшей степени во 2-й группе отмечена инверсия секреции 6-сульфатоксимелатонина — его уровень в дневной порции мочи превышал показатели ночной секреции мелатонина более чем в 2 раза в 1-й группе и в 1,3 раза во 2-й группе. При этом у пациентов 3-й группы уровень секреции сульфатмелатонина в ночные часы был почти в 3 раза выше, чем в дневные, что соответствует норме. Таким образом, у пациентов 1-й группы (ВС/САБ) наблюдали избыточный уровень секреции мелатонина в дневные часы. Известно, что помимо основной функции «гормона темноты», участвующего в регуляции циркадных ритмов, мелатонин является антиоксидантом, блокирует апоптоз, обладает противовоспалительным эффектом [25]. Возможно, повышение секреции мелатонина у пациентов 1-й группы обусловлено другими факторами, которые требуют дальнейшего изучения. Следует отметить, что полученные нами данные не подтвердили предположение, что у пациентов в ВС/САБ снижен уровень секреции мелатонина и целесообразно назначение мелатонина с целью восстановления регуляции циркадного ритма. У пациентов 1-й группы (ВС/САБ) мы наблюдали дезинтеграцию — разобщение функционирования регуляторных систем организма — при избыточном синтезе мелатонина отсутствовало формирование физиологических циклов сна по данным ПСГ. Необходимы дальнейшие исследования по изучению соотношения структурных изменений стволовых структур, таламокортикальных связей с уровнем сознания и структуры сна. Возможно, изучение функциональных взаимосвязей структур, регулирующих формирование цикла «сон-бодрствование» с помощью функционального режима МРТ, внесет ясность в понимание механизмов, лежащих в основе нарушений сна у пациентов с ХНС. Другое важное направление исследований — поиск причин и клинических проявлений дезинтеграции на межклеточном, межорганном и системном уровнях у пациентов с ХНС.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflicts of interest.** The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-29-01066. **Financing.** The project was supported by Grant No. 19-29-01066. **Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики:** все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients or their legal representatives gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Иванова Алина Олеговна/Ivanova Alina Olegovna
<https://orcid.org/0000-0003-0792-3337>

Кондратьева Екатерина Анатольевна/
Kondratieva Ekaterina Anatolevna
<https://orcid.org/0000-0001-6362-6543>

Коростовцева Людмила Сергеевна/
Korostovtseva Lyudmila Sergeevna
<https://orcid.org/0000-0001-7585-6012>

Дрягина Наталья Владимировна/
Dryagina Natalya Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0001-8595-6666>

Фролова Милена Юрьевна/Frolova Milena Yur'evna
<https://orcid.org/0000-0003-0917-6371>

Потемкина Елена Геннадьевна/
Potymkina Elena Gennadevna
<https://orcid.org/0000-0003-0449-9163>

Свириев Юрий Владимирович/
Sviryaev Yuriy Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-3170-0451>

Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Nataliya Evgenevna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Ярмолинская Мария Игоревна/
Yarmolinskaya Maria Igorevna
<https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Кондратьев Анатолий Николаевич/
Kondratiev Anatoly Nikolaevich
<https://orcid.org/0000-0002-7648-2208>

Список литературы:

1. Пирадов МА, Супонева НА, Вознюк ИА, Кондратьев АН, Щёголев АВ, Белкин АА, Зайцев ОС, Пряников ИВ, Петрова МВ, Иванова НЕ, Гнедовская ЕВ, Рябинкина ЮВ, Сергеев ДВ, Язева ЕГ, Легостаева ЛА, Фуфаева ЕВ, Петриков СС. Хронические нарушения сознания: терминология и диагностические критерии. Результаты первого заседания Российской рабочей группы по проблемам хронических нарушений сознания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020; 1:5–16. eLIBRARY ID: 42767291 EDN: DHPYAS <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1> [Piradov MA, Suponeva NA, Voznyuk IA, Kondratyev AN, Shchegolev AV, Belkin AA, Zaitsev OS, Pryanikov IV, Petrova MV, Ivanova NE, Gnedovskaya EV, Ryabinkina YuV, Sergeev DV, Iazeva EG, Legostaeva LA, Fufaeva EV, Petrikov SS. Russian workgroup on chronic disorders of consciousness. [Chronic disorders of consciousness: terminology and diagnostic criteria. The results of the first meeting of the Russian Working Group for Chronic Disorders of Consciousness]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(1): 5–16. (In Russ.)] eLIBRARY ID: 42767291 EDN: DHPYAS <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.1.1>
2. Sontheimer A, Pontier B, Claise B, Chassain C, Coste J, Lemaire JJ. Disrupted Pallido-Thalamo-Cortical Functional Connectivity in Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sciences*. 2021;11(3):356. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030356>
3. Кондратьев С.А., Кондратьева Е.А., Кондратьев А.Н., Лестева Н.А., Куканов К.К., Иванова Н.Е. Мышечная слабость в раннем послеоперационном периоде после удаления опухо-

- ли головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова*. 2021; 13(4):51–58. eLIBRARY ID: 47363456 EDN: ERBXEE [Kondratiev S. A., Kondratieva E. A., Kondratiev A. N., Lesteva N. A., Kukanov K. K., Ivanova N. E. Muscle weakness in the early postoperative period after removal of a brain tumor. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova*. 2021; 13(4):51–58. eLIBRARY ID: 47363456 EDN: ERBXEE (In Russ.).]
4. Иванова АО, Ярмолинская МИ, Кондратьева ЕА. Особенности гормонального статуса и возможности прогнозирования исходов у больных различными формами хронического нарушения сознания. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2023;72(3):39–51. <https://doi.org/10.17816/JOWD370684> EDN: FUAHHU [Ivanova AO, Yarmolinskaya MI, Kondratyeva EA. The hormonal status and the possibility of predicting outcomes in patients with different types of chronic disorders of consciousness. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2023;72(3):39–51. (In Russ.)] DOI <https://doi.org/10.17816/JOWD370684> EDN: FUAHHU
 5. Usami N, Asano Y, Ikegami Y, et al. Cerebral Glucose Metabolism in Patients with Chronic Disorders of Consciousness. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023;50(5):719–729. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.301>
 6. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, Coleman MR, Manes FF. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury*. 2009;23(11):915–919. <https://doi.org/10.1080/02699050903283197>
 7. Giubilei F, Formisano R, Fiorini M, et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(4):484–486. <https://doi.org/10.1136/jnnp.58.4.484>
 8. D'Aleo G, Bramanti P, Silvestri R, Saltuari L, Gerstenbrand F, Di Perri R. Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state. *The Italian Journal of Neurological Sciences*. 1994;15(7):347–351. <https://doi.org/10.1007/BF02339931>
 9. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki M M, Kamida T, Kobayashi H. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain Injury*. 2002;16(8):705–712. <https://doi.org/10.1080/02699050210127303>
 10. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews*. 2010;14(2):97–105. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.003>
 11. Белкин АА, Алексеева ЕВ, Алашеев АМ, Давыдова Н. С., Лейдерман ИИ, Ников ПН, Пинчук ЕА, Сафонова ТЮ, Семянникова МП, Федоров ЕГ, Белкин ВА. Оценка циркадности для прогноза исхода вегетативного состояния. *Consilium Medicum*. 2017; 19(2):19–23. https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.2.19-23 EDN: ZEPYDD eLIBRARY ID: 29914225 [Belkin AA, Alekseeva EV, Alasheev AM, Davydova NS, Leyderman IN, Nikov PN, Pinchuk EA, Safonova TY, Semyannikova MP, Fedorov EG, Belkin VA. Evaluation of circadence to predict the outcome of a vegetative state. *Consilium Medicum*. 2017; 19(2):19–23. (In Russ.)] https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.2.19-23 EDN: ZEPYDD eLIBRARY ID: 29914225 https://omnidoctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2017/cm2017_2_nevro/otsenka-tsirkadnosti-dlya-prognoza-iskhoda-vegetativnogo-sostoyaniya/
 12. de Biase S, Gigli GL, Lorenzot S, et al. The importance of polysomnography in the evaluation of prolonged disorders of consciousness: sleep recordings more adequately correlate than stimulus-related evoked potentials with patients' clinical status. *Sleep Med*. 2014;15(4):393–400. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.09.026>
 13. Mertel I, Pavlov YG, Barner C, Müller F, Diekelmann S, Kotchoubey B. Sleep in disorders of consciousness: behavioral and polysomnographic recording. *BMC Medicine*. 2020;18(1):350. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01812-6> EDN: LWAJUE eLIBRARY ID: 45140797
 14. D'Aleo G, Saltuari L, Gerstenbrand F, Bramanti P. Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature. *Functional neurology*. 1994;9(4):189–192. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7883204/>
 15. George B, Landau-Ferey J. Twelve months follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1986;29(2):45–47. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1053698>
 16. Cohen M, Oksenberg A, Snir D, Stern MJ, Groswasser Z. Temporally related changes of sleep complaints in traumatic brain injured patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1992;55(4):313–315. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.4.313>
 17. Clinchot DM, Bogner J, Mysiw WJ, Fugate L, Corrigan J. Defining sleep disturbance after brain injury. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1998;77(4):291–295. <https://doi.org/10.1097/00002060-199807000-00006>
 18. Fichtenberg NL, Zafonte RD, Putnam S, Mann NR, Millard AE. Insomnia in a post-acute brain injury sample. *Brain Injury*. 2002;16(3):197–206. <https://doi.org/10.1080/02699050110103940>
 19. Guillemainault C, Yuen KM, Gulevich MG, Karadeniz D, Leger D, Philip P. Hypersomnia after head-neck trauma: a medicolegal dilemma. *Neurology*. 2000;54(3):653–659. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.3.653>
 20. Masel BE, Scheibel RS, Kimbark T, Kuna ST. Excessive daytime sleepiness in adults with brain injuries. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001;82(11):1526–1532. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.26093>
 21. Ouellet MC, Beaulieu-Bonneau S, Morin CM. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors. *J Head Trauma Rehabil*. 2006;21(3):199–212. <https://doi.org/10.1097/00001199-200605000-00001>
 22. Ouellet MC, Morin CM. Subjective and objective measures of insomnia in the context of traumatic brain injury: a preliminary study. *Sleep Med*. 2006;7(6):486–497. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.03.017>
 23. Gottshall JL, Rossi Sebastiano D. Sleep in disorders of consciousness: diagnostic, prognostic, and therapeutic considerations. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(6):684–690. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000870> EDN: ATUMGR
 24. Gordon CR, Oksenberg A. Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;86(2):132–137. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90085-a](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90085-a)
 25. Hardeland R, Poeggeler B. Melatonin and synthetic melatonergic agonists: actions and metabolism in the central nervous system. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012;12(3):189–216. <https://doi.org/10.2174/187152412802430129>