



Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна

Мисникова И.В.

ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»

Большинство физиологических функций организма, включая секрецию гормонов имеет отличия в период сна и бодрствования. Циркадный ритм и гомеостатическое давление сна являются определяющими факторами при засыпании и поддержании сна. Колебания в уровне гормонов во многом определяются циркадными ритмами. Центральные биологические часы, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, синхронизируются с внешними сигналами, и во многом определяют суточные ритмы секреции гормонов. Многие гормоны могут влиять на дыхательную функцию во время сна, усугубляя апноэ сна при избытке или дефиците их секреции. Нарушения сна могут отмечаться при целом ряде нейроэндокринных заболеваний, ухудшая качество жизни пациентов и, в ряде случаев, способствуя развитию угрожающих жизни осложнений. Скрининг на нарушения сна, в частности активное выявление апноэ сна при акромегалии, гипотиреозе и гиперкортицизме, может значительно снизить риск осложнений при своевременном назначении лечения.

Ключевые слова: сон, циркадные ритмы, нейроэндокринные заболевания, апноэ сна

Для цитирования: Мисникова И.В. Связь нейроэндокринных заболеваний с нарушениями сна. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 27-33. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-24

The connection of neuroendocrine diseases with sleep disorders

Misnikova I.V.

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI")

Most of the physiological functions of the body, including hormone secretion, differ during sleep and wakefulness. Circadian rhythm and homeostatic sleep pressure are the determining factors in falling asleep and maintaining sleep. Fluctuations in hormone levels are largely determined by circadian rhythms. The central biological clock located in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus is synchronized with external signals, and largely determines the daily rhythms of hormone secretion. Many hormones can affect respiratory function during sleep, exacerbating sleep apnea when their secretion is excessive or deficient. Sleep disorders can occur in a number of neuroendocrine diseases, worsening the quality of life of patients and, in some cases, contributing to the development of life-threatening complications. Screening for sleep disorders, in particular the active detection of sleep apnea in acromegaly, hypothyroidism and hypercorticism, can significantly reduce the risk of complications with timely treatment.

Keywords: sleep, circadian rhythms, neuroendocrine diseases, sleep apnea

For citation: Misnikova I.V. The connection of neuroendocrine diseases with sleep disorders. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 27-33. doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-24

Введение

Сон и бодрствование определяют два базовых состояния человека. Регуляция сна и бодрствования происходит на разных уровнях: функциональном, пространственном и временном; и включает в себя как экспрессию специальных генов, активацию нейронных сетей, активность глиальных клеток, так и сложные поведенческие паттерны.

Циркадный ритм и гомеостатическое давление сна являются определяющими факторами при засыпании и поддержании сна.

Циркадная регуляция синтеза гормонов

Организм подчиняется циркадным ритмам благодаря влиянию экзогенных сигналов, которые называются зейтгеберы, в переводе с немецкого «дающие время». Основным зейтгебером является степень освещенности (смена светлого и темного времени суток), а также определенным потенциалом в этом плане обладают температура окружающей среды, еда, физические упражнения, социальное взаимодействие, лекарства и обучение. Циркадными ритмами управляют внутренние биологические часы организма,

представляющие из себя скоординированную систему обратной связи, осуществляющую контроль над экспрессией мРНК, стабильностью белка, состоянием хроматина, а также синтеза и действия метаболитов для обеспечения колебания физиологических функций. Центральные биологические часы находятся в супрахиазматических ядрах гипоталамуса (СХЯГ), периферические – в клетках тканей, представляя из себя определенные группы молекул. Работа биологических часов в гипоталамусе не только управляет суточным ритмом сна/бодрствования, но также осуществляет прямой контроль за работой целого ряда эндокринных осей и секрецией гормонов. Эти сложные связи между биологическими часами и нейроэндокринной системой обеспечивают координацию поведенческих, эндокринных и метаболических функций, что адаптирует организм к текущему времени суток [1]. Хотя отдельные нейроны СХЯГ являются автономными генераторами, они должны функционировать в разветвленной нейронной сети, чтобы транслировать циркадный ритм для всего организма. Сигналы, генерируемые СХЯГ, передаются в другие отделы гипоталамуса, влияя на секрецию релизинг-гормонов и на активацию различных эндокринных осей. Молекулярный механизм функционирования сетевой структуры СХЯГ, по-видимому, основан на экспрессии ряда генов и их связи с секрецией нейромедиаторов. К таким нейромедиаторам относят вазопрессин (ВП) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)[2].

Наряду с хорошо известными эффектами ВП в качестве гормона по реабсорбции водно-электролитного баланса в организме, оказалось, что ВП играет важную роль в качестве нейромедиатора в регуляции циркадных ритмов. В СХЯГ присутствует выраженный суточный ритм синтеза ВА. Высвобождение ВП усиливает экспрессию гена *c-fos* и часовых генов периода (*per1* и *per2*).

Как уже было указано выше, центральные биологические часы в СХЯГ регулируются степенью освещенности: фоточувствительные ганглиозные клетки сетчатки под воздействием света выделяют фермент меланопсин, сигнал передается в СХЯГ. ВИП опосредует световой сигнал от ретино-гипоталамического тракта к нейронам, секретирующим ВП. Обнаружено, что ухудшение ритмов сна/бодрствования при старении и депрессии коррелирует со снижением уровня ВП в СХЯГ. Кроме того, передача сигналов ВП модулирует период и фазу циркадных ритмов [3].

Кроме СХЯГ вазопрессин продуцируется магнотеллюлярными нейронами паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯГ) и супраоптического ядра гипоталамуса (СОЯГ). В ПВА также вырабатываются окситоцин и кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ). КРГ регулирует секрецию аденокортикотропного гормона (АКТГ) передней долей гипофиза,

таким образом влияя на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО). Парвоцеллюлярные нейроны наряду с КРГ коэкспрессируют ВП, который действует как второй «высвобождающий фактор» для АКТГ наряду с КРГ. Близость ВП-содержащих нервных окончаний СХЯ к КРГ позволило высказать гипотезу, о том, что благодаря этому циркадная информация передается на ГГНО. Следовательно, изменения в циркадных ритмах неминуемо отражаются на работе ГГНО. Повышение секреции ВП в СХЯ гипоталамуса в ранние утренние часы у грызунов сигнализирует о приближении фазы покоя (сна) и настраивает их физиологию путем снижения секреции кортикостерона, снижения репродуктивной функции и двигательной активности [4]. ВП является важным, но не единственным регулятором циркадной активности ГГНО.

Ритмы секреции глюкокортикоидов

В основе циркадного ритма глюкокортикоидов (ГК) наряду с классической нейроэндокринной регуляцией имеют место и другие регуляторные механизмы. Иерархически организованная циркадная система с центральным регулятором в СХЯГ и локальными осцилляторами в периферических тканях, включая надпочечники, опосредует периодичность физиологических процессов у млекопитающих и человека.

Надпочечник имеет свой собственный циркадный часовой механизм, который характеризуется клеточно-автономной и самоподдерживающейся природой. Экспрессия часовых генов надпочечников, по-видимому, не зависит от чувствительных к стрессу гуморальных активаторов ГГНО, но зависит от активации вегетативного пути СХЯГ – надпочечники. Циркадная секреция ГК в основном находится под контролем СХЯГ [5]. Циркулирующий АКТГ демонстрирует циркадный профиль, аналогичный циркулирующему ритму ГК, но обычно имеет относительно меньшую амплитуду, чем амплитуда ритма ГК.

Нормальный ритм секреции кортизола характеризуется максимальным подъемом в утренние часы (06:00–10:00), снижением в течение дня, низкими концентрациями в ночной период с 24:00 до 02:00 ч). Подобный 24-часовой ритм кортизола, наблюдается уже в возрасте шести месяцев и сохраняется на протяжении всей взрослой жизни до глубокой старости. Во время поверхностного сна отмечаются более высокие уровни, в то время как глубокий сон связан с более низким уровнем кортизола (рис. 1)

В настоящее время существует гипотеза, что кортизол играет гармонизирующую роль в циркадных ритмах, синхронизируя локальные осцилляторы и/или непосредственно управляя ритмической экспрессией широкого спектра ГК-чувствительных генов в тканях-мишенях. Это мнение подтверждается

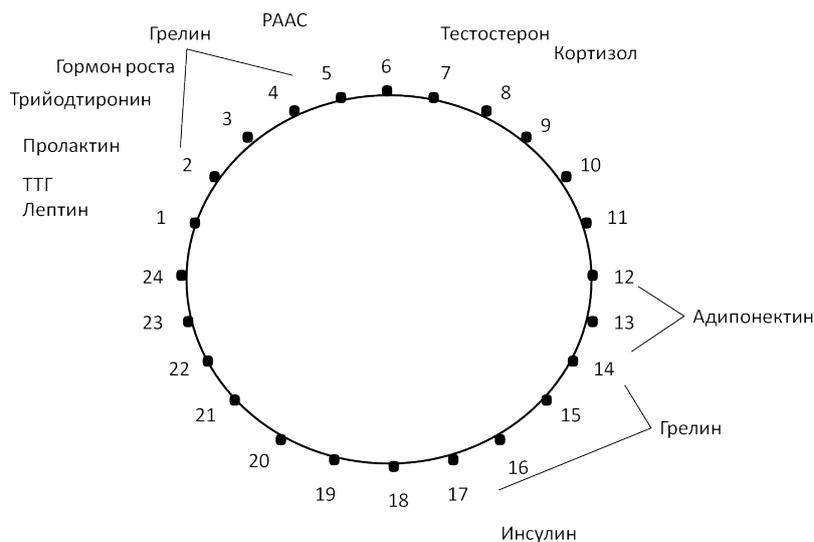


Рис. 1. Пиковые концентрации гормонов в зависимости от времени суток

данными о том, что ритмическая экспрессия многих генов печени в большей степени зависит от передачи сигналов надпочечников и ГК, чем от осциллятора печени [6]. Периодическая экспрессия часовых генов в определенных участках мозга также требует ритмичной передачи сигналов кортизола, подразумевая, что ритм надпочечников может влиять на процессы познание и эмоции [7].

Таким образом, ритмическая секреция ГК и их способность сдвигать фазы периферийных часов делает их вероятными кандидатами сигналов, устанавливающих связь между СХЯГ и периферийными генераторами ритма.

Суточная секреция гормона роста

Секреция ГР, другое название соматотропин, имеет пульсирующий характер и достигает максимальной амплитуды во время фазы глубокого сна. Это высвобождение происходит под влиянием соматотропин релизинг гормона (СРГ), секретирующегося в гипоталамусе. Интересно, что в эксперименте введение СРГ молодым мужчинам приводило к увеличению продолжительности фазы глубокого сна (ФГС), что свидетельствует о потенцирующей роли СРГ в возникновении ФГС [8].

Секреция гормона роста (ГР) ацидофильными клетками передней доли гипофиза (соматотрофами), в норме подчинена как циркадным, так и ультрадианным колебаниям. В период сна она примерно втрое превышает таковую во время бодрствования и особенно выражена в фазу глубокого сна [9]. Таким образом, примерно 70% ГР секретируется во время сна.

Синтез и секрецию гормона роста стимулирует гипоталамический нейропептид соматолиберин (СЛ). СЛ и соматостатин (СС) оказывают фазовое воздействие на ГР, определяя его суточный тип секреции. У здоровых пожилых мужчин в/в. введе-

ние соматостатина уменьшало продолжительность медленно-волнового сна, и не оказывало влияния на молодых здоровых мужчин [10]. Вероятно, это было исходно более низкими концентрациями ГР у пожилых мужчин.

ГР оказывает специфическое и сильное влияние на метаболизм, при этом его эффекты во многом противоположны действию инсулина. ГР способствует снижению утилизации глюкозы на периферии, увеличивает липолиз. Также имеются гендерные особенности в пиках секреции ГР. У женщин ГР характеризуется частыми недискретными пиками с более равномерной амплитудой в течение дня и с повышенной средней секрецией во время ночного сна. У мужчин ГР секретируется более редкими дискретными импульсами в течение дня, опять же с максимальной пиковой амплитудой ночью.

Секреция тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы

Имеются определенные суточные колебания в уровне тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы. Уровень ТТГ начинает повышаться во второй половине дня и достигает максимальных уровней в поздние вечерние часы. Во время сна уровень постепенно снижается до минимума в ранние утренние часы. Секреция тиреотропина низкая в течение дня и повышается ночью. Суточный ритм ТТГ устанавливается после второго месяца жизни и остается стабильным на протяжении детства и полового созревания. У пожилых ритм ТТГ сохраняется, но ночной подъем наступает на 1–1,5 ч раньше. Имеется определенная индивидуальная вариабельность в суточной амплитуде секреции ТТГ [11]. У пациентов с гипотиреозом, находящихся на заместительной гормонотерапии, циркадный ритм секреции ТТГ сохраняется.

Ритм секреции пролактина

У пролактина отмечается пульсирующая секреция, при этом максимальный подъем отмечается в полночь, а минимальный уровень около полудня. Уровень пролактина повышался при продолжительном отсутствии света (14 часов в постели в полной темноте), а фрагментация сна связана с более низким ночным уровнем пролактина.

Влияние гормонов на дыхание во время сна

Ряд гормонов участвуют в физиологической регуляции дыхания и их избыток и недостаток могут потенцировать нарушение дыхания во сне при различных заболеваниях. Помимо центрального действия, некоторые гормоны также контролируют дыхание, изменяя активность периферических хеморецепторов. Кроме того, они могут оказывать локальное воздействие на легкие и дыхательные пути. Тестостерон может предрасполагать к развитию апноэ сна. Соматостатин, дофамин и нейропептид Y оказывают угнетающее действие на дыхание. Эстроген и прогестерон, по-видимому, защищают от нарушений дыхания во сне [12].

Целый ряд заболеваний, связанных с изменениями в работе нейроэндокринной системы, сопровождаются развитием нарушений сна, которые в свою очередь могут способствовать развитию метаболических и сосудистых осложнений. Нарушения сна, к которым относятся инсомния, апноэ сна, сдвиг циркадного ритма или сознательная депривация сна из-за образа жизни могут способствовать развитию целого ряда серьезных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, а также нейродегенеративные болезни [13]. Поэтому в настоящее время они рассматриваются как самостоятельный фактор риска развития метаболических нарушений.

Оказалось, что изменение в секреции ряда гормонов ассоциировано с нарушениями дыхания во сне, и в свою очередь, апноэ сна существенно влияет на гормональный профиль пациента.

Гиперкортицизм

Нарушение регуляции секреции ГК связано с различными патологическими состояниями из-за их воздействия на широкий спектр биологических процессов. При синдроме Иценко-Кушинга вследствие аденомы надпочечников или при эктопической секреции АКТГ, циркадные колебания в уровне кортизола исчезают, в то время как при болезни Кушинга, это циркадное изменение могут сохраняться. При синдроме Иценко-Кушинга отмечаются нарушение сна, усталость в течение дня, аффективные расстройства и когнитивные нарушения, что свидетельствуют о том, что ослабленный циркадный ритм кортизола сам по себе может провоцировать развитие ряда симптомов [14].

Риск апноэ сна повышен у пациентов с гиперкортицизмом. В исследовании J. E. Shipley и соавт. с участием 22 пациентов с гиперкортицизмом в 32% наблюдений диагностировано апноэ сна, при этом у 18% апноэ сна было среднетяжелой и тяжелой степени (ИАГ > 17,5 соб/час) [15]. Вместе с тем у пациентов с гиперкортицизмом с апноэ сна и без него не было существенных различий по степени ожирения или особенностям строения черепа. У пациентов с гиперкортицизмом без апноэ сна отмечено уменьшение продолжительности сна, сокращение латенции к REM-фазе сна.

Надпочечниковая недостаточность

Нарушение циркадного ритма ГК встречается и при патологических состояниях, связанных с недостаточностью ГК. Ритм секреции кортизола сохранен у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, однако отмечается существенное снижение амплитуды суточных колебаний кортизола.

При лечении хронической надпочечниковой недостаточности следует моделировать нормальный физиологический ритм секреции кортизола, поэтому при заместительной терапии самая высокая доза ГК должна назначаться утром после пробуждения, следующая — днем при 2-х кратном режиме, либо в полдень и днем при 3-х кратном режиме [16].

Дефицит гормона роста

Дефицит гормона роста ((ДГР) приводит к развитию низкорослости у детей, карликовости. У взрослых ДГР связан с изменениями липидного профиля, состава тела, нарушением когнитивных функций, остеопорозом.

Дефицит гормона роста гипоталамического или гипофизарного происхождения, ведет к изменению нормальной структуры сна, что частично может объяснить утомляемость, отмечаемую у этих людей [17]. Расстройства сна, такие как нарколепсия, при которой люди ненормально впадают в сон с быстрым движением глаз (БДГ) в начале сна, также связаны с измененным циркадным ритмом СРГ и аномальной секрецией гормона роста. Новые данные свидетельствуют о гипоталамической связи между нарколепсией и секрецией гормона роста. Опубликованы единичные работы, посвященные распространенности апноэ сна при дефиците СТГ. При обследовании 19 пациентов с СТГ-недостаточностью апноэ сна было выявлено у 12 (в 63% случаев) [18]. Влияние СТГ-недостаточности на риск апноэ сна в настоящее время не изучено.

Вместе с тем у людей с апноэ сна отмечено относительное снижение секреции СТГ [19], так как гормон роста секреторируется ночью преимущественно в фазу медленно-волнового сна, продолжительность которой значительно сокращена у больных с апноэ сна. Гормон роста оказывает большое влияние на метаболизм

углеводов, жиров и белков, поэтому снижение его секреции может в определенной степени объяснить метаболические нарушения при апноэ сна. CPAP-терапия у больных апноэ сна увеличивает общую и пульсовую секрецию гормона роста, а также секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [20].

Акромегалия

Акромегалия – редкое заболевание, вызванное гиперсекрецией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В большинстве случаев причиной является аденома гипофиза. Развитие акромегалии обусловлено избыточной продукцией соматотропного гормона (СТГ) преимущественно вследствие опухоли гипофиза. К основным клиническим проявлениям акромегалии относят укрупнение (огрубение) черт лица, увеличение размеров кистей и стоп, головную боль, мышечную слабость. Из-за роста клеточной массы происходит нарушение в функционировании внутренних органов. У пациентов с акромегалией наблюдается повышенная заболеваемость и смертность, преимущественно из-за сопутствующих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний [21]. При акромегалии респираторные осложнения часто проявляются в виде дыхательной недостаточности и обструктивного апноэ во сне (СОАС). Поэтому наиболее уязвимым и частым заболеванием, связанным со сном при акромегалии, является СОАС. Многие авторы отмечают наличие избыточной дневной сонливости у пациентов с акромегалией. Сегодня это обычно связывают с наличием у них апноэ сна, тем не менее не исключен и другой – нереспираторный – генез, заключающийся в прямом влиянии СТГ на увеличение продолжительности сна. При оценке характеристик сна у пациентов с акромегалией было отмечено ухудшение субъективного качества сна, увеличение латентного периода сна и ухудшение самочувствия в дневные часы по сравнению с контрольной группой [22].

Проведено много исследований, доказывающих высокую распространенность апноэ сна при акромегалии, которая составляет 50–87% [23]. Патогенез нарушений дыхания во сне при акромегалии сложен и еще недостаточно изучен. Неконтролируемое высвобождение СТГ после закрытия эпифизарных зон роста приводит к асимметричному росту органов и тканей, в частности, отеку и гипертрофии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, росту хрящей глотки и гортани, развитию носовых полипов и макроглоссии, что может способствовать возникновению СОАС вследствие сужения просвета верхних дыхательных путей. При этом у некоторых пациентов с акромегалией выявляется центральное апноэ сна. По всей видимости, это сопряжено с целым рядом патологических процессов, ведущим к нарушениям в центральной регуляции дыхания [24]. Установле-

но наличие прямой корреляции между гиперсекрецией гормона роста и центральным апноэ сна. При этом уровни СТГ и ИФР-1 у больных акромегалией с центральным апноэ сна были выше по сравнению с больными акромегалией с СОАС. Выдвинуто предположение, что гиперпродукция гормона роста может влиять на регуляцию дыхательного центра напрямую или опосредованно через нарушения в метаболизме. Наряду с гиперсекрецией СТГ у части пациентов с акромегалией апноэ сна может быть вызвано другими причинами (старение, изменение гормонального фона и пр.), так как распространенность СОАС в популяции достаточно велика.

Смертность от респираторных и кардиальных нарушений у больных с акромегалией значительно превышает популяционную. Сердечно-сосудистые осложнения при акромегалии включают концентрическую бивентрикулярную гипертрофию и кардиомиопатию, артериальную гипертензию, порок сердца, аритмии. При этом развитие нарушения обмена веществ (сахарный диабет, дислипидемия) дополнительно увеличивает риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Нелеченное апноэ сна может способствовать прогрессированию сердечно-сосудистой дисфункции у больных акромегалией [25]. У пациентов, как с акромегалией, так и с апноэ сна, гораздо чаще по сравнению с популяцией встречается артериальная гипертензия. При СОАС повышение артериального давления обусловлено выбросом адреналина и развитием эндотелиальной дисфункции на фоне гипоксемии. При акромегалии в результате гиперсекреции СТГ происходит задержка натрия и воды и повышение сосудистого тонуса.

Лечение акромегалии аналогами соматостатина ассоциировано со снижением степени тяжести апноэ сна [26]. Вместе с тем, в некоторых исследованиях не было отмечено изменений в тяжести апноэ сна у пациентов с акромегалией после операций на гипофизе. В литературе практически отсутствуют данные проспективных исследований о течении СОАС и центрального апноэ сна у пациентов после лечения акромегалии.

У пациентов с акромегалией проведение терапии апноэ сна постоянным положительным давлением в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP) может приводить к повышению чувствительности к инсулину, что подтверждает связь апноэ сна с нарушениями углеводного обмена [27].

Пролактинома

Пациенты с пролактиномами отмечают хорошее качество сна, что связано с увеличением продолжительности глубокого (медленного) сна при повышенной секреции пролактина [28]. Распространенность СОАС у пациентов с пролактиномами коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и объемом

висцерального жира, но не с уровнем пролактина, и не изменяется после лечения пролактиномы [29]. Напротив, апноэ сна ассоциировано с уменьшением частоты пульсовой секреции пролактина.

Гипотиреоз

Избыточная сонливость – хорошо известный симптом гипотиреоза. Ее причиной может быть как апноэ сна, так и центральный эффект. Апноэ сна встречается у пациентов с гипотиреозом в 30% случаев [30].

Механизм развития апноэ сна при гипотиреозе не ясен. Предполагается, что к обструкции верхних дыхательных путей может привести микседематозный отек, обусловленный отложением мукополисахаридов и экстравазацией белков в тканях языка и глотки. Сочетание гипотиреоза и СОАС ассоциировано с большей частотой и тяжестью легочной гипертензии [31].

По данным ряда авторов, апноэ сна при гипотиреозе чаще всего обусловлено самим гипотиреозом и поэтому может иметь обратное развитие при назначении заместительной терапии тиреоидными гормонами. Тем не менее у больных с СОАС достижение эутиреоза на фоне терапии тироксином часто не ведет к исчезновению дыхательных расстройств и таким больным требуется назначение СРАР-терапии [32].

Гипотиреоз достаточно редко выявляется у пациентов с СОАС (4,7%) [33]. В популяции распространенность гипотиреоза несколько выше и достигает 10–12%, при этом данный показатель выше среди женщин. СОАС, напротив, чаще выявляется у мужчин. Возможно, эти гендерные различия объясняют относительно низкую распространенность гипотиреоза среди пациентов с СОАС. Именно поэтому обязательный скрининг на гипотиреоз у пациентов с апноэ сна нецелесообразен. В тоже время скрининг на апноэ сна у пациентов с гипотиреозом позволит выявить опасное осложнение, повышающее риск сердечно-сосудистых осложнений. Также у пациентов с яв-

ленным апноэ сна на фоне гипотиреоза обязателен контроль показателей дыхания во время сна в динамике после назначения заместительной терапией тироксином, так как в ряде случаев апноэ сна может сохраняться и это требует назначения СРАР-терапии. Не было обнаружено существенной разницы в уровне тиреотропного гормона, трийодтиронина, свободного тироксина в зависимости от степени тяжести апноэ сна [34].

Заключение

Секреция гормонов во многом зависит от времени суток и базового состояния сознания: периода сна\бодрствования. Суточные ритмы секреции гормонов во многом определяются биологическими часами, синхронизирующимися с внешними стимулами и определяющими функциональную активность организма в соответствии с циркадными ритмами. Фазовый сдвиг циркадных ритмов может существенно влиять на ритмы секреции гормонов, ведя к дисфункции и развитию нарушений здоровья. Многие гормоны могут влиять на дыхательную функцию во время сна, усугубляя апноэ сна при избытке и дефиците в их секреции. Сочетание апноэ сна с нейроэндокринными заболеваниями увеличивает риск развития сердечно-сосудистых и респираторных осложнений, а следовательно, снижает продолжительность жизни пациентов. Среди стационарных пациентов с различной эндокринологической патологией выявляется высокий процент апноэ сна, что подтверждено в одном из наших исследований с применением кардиореспираторного мониторинга, когда СОАС был выявлен у 84% пациентов, в том числе, тяжелая степень апноэ зарегистрирована у 38,2%. Наиболее высокий риск апноэ сна отмечался при акромегалии и гиперкортицизме [35]. Необходима разработка алгоритмов выявления и лечения нарушений дыхания во сне у пациентов с акромегалией, гипотиреозом, гиперкортицизмом.

Литература/References

- Kalsbeek A, Fliers E. Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):185–226. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_8. PMID: 23604480.
- Reghunandan V. Vasopressin in circadian function of SCN. *J Biosci*. 2020;45:140. PMID: 33361631.
- Bedont JL, Rohr KE, Bathini A, Hattar S, Blackshaw S, Sehgal, A and Evans JA 2018 Asymmetric vasopressin signaling spatially organizes the master circadian clock. *J. Comp. Neurol*. 526:2048–2067
- Buijs RM, Hurtado-Alvarado G, Soto-Tinoco E. Vasopressin: An output signal from the suprachiasmatic nucleus to prepare physiology and behaviour for the resting phase. *J Neuroendocrinol*. 2021 Jul;33(7): e12998. doi: 10.1111/jne.12998. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34189788.
- Buijs RM, Kalsbeek A, van der Woude TP, van Heerikhuizen JJ, Shinn S Suprachiasmatic nucleus lesion increases corticosterone secretion. *Am J Physiol*. 1993 Jun; 264(6 Pt 2): R1186–92.
- Reddy AB, Maywood ES, Karp NA, King VM, Inoue Y, Gonzalez FJ, Lilley KS, Kyriacou CP, Hastings MH Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology*. 2007 Jun; 45(6): 1478–88.
- Gilhooley MJ, Pinnock SB, Herbert J. Rhythmic expression of per1 in the dentate gyrus is suppressed by corticosterone: implications for neurogenesis. *Neurosci Lett*. 2011;489(3):177–181.
- Steiger A, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Wiedemann K, Holsboer F. Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology*. 1992;56(4):566–73.
- Ковальзон В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование-сон» / В. М. Ковальзон. – 3-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 239 с.
- Steiger A. Sleep and endocrinology. *J Intern Med*. 2003 Jul;254(1):13–22. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01175.
- Joel Ehrenkranz, Phillip R Bach, Gregory L Snow Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex *Thyroid*. 2015 Aug;25(8):954–61 doi: 10.1089/thy.2014.0589.
- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2165–82. doi: 10.1378/chest.122.6.2165.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Mar-Apr;77:59–69. doi: 10.1016/j.pcad.2023.02.005. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36841492.
- Gi Hoon Son,1 Hyo Kyeong Cha,1 Sooyoung Chung,2 and Kyungjin Kim3,4 Multimodal Regulation of Circadian Glucocorticoid Rhythm by Central and Adrenal Clocks *J Endocr Soc*. 2018 May 1; 2(5): 444–459
- Shibley JE, Schteingart DE, Tandon R, Starkman MN. Sleep architecture and sleep apnea in patients with Cushing's disease. *Sleep* 15:514–18, 1992.
- Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Юкина М. Ю. 6 платонова Н. М., Бельцевич Д. Г. Клинические рекомендации Российской ассоциации

- эндокринологов по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых пациентов (проект) CONSILIUM MEDICUM Том: 19 Номер: 4 Год: 2017 Страницы: 8–19
17. Gohil A, Eugster E. Growth Hormone Deficiency and Excessive Sleepiness: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019 Sep;17(1):41–46. doi: 10.17458/per.vol17.2019.ge.ghdeficiencyandsleepiness. PMID: 31599135; PMCID: PMC7262958.
 18. Peker Y1, Svensson J, Hedner J, Grote L, Johannsson G. Sleep apnoea and quality of life in growth hormone (GH)-deficient adults before and after 6 months of GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006 Jul;65(1):98–105
 19. Liu PY, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR. Sleep apnea and neuroendocrine function. *Sleep Med Clin.* 2007;2:225–36.
 20. Hoyos CM, Killick R, Keenan DM et al Continuous Positive Airway Pressure Increases Pulsatile Growth Hormone Secretion and Circulating Insulin-like Growth Factor-1 in a Time-Dependent Manner in Men With Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Sham-Controlled Study. *Sleep.* 2014 Apr 1; 37(4): 733–741
 21. Pivonello R, Auriemma RS, Grasso LF, et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary.* 2017;20(1):46–62.
 22. Zhang Y, Guo X, Guo J, Wang L, Zhao H, Wang Y, Wang J, Sun X, Jiang W, Liu G, Xiao Z, Cong N, Qi J, Han S, Wang Z, Gao L, Bao X, Feng M, Yao Y, Deng K, Lian W, Xing B. Sleep quality in acromegaly and changes after transsphenoidal surgery: a prospective longitudinal study. *Sleep Med.* 2020 Mar;67:164–170. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1256.
 23. Akkoyunlu ME1, Ilhan MM, Bayram M et al Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013 Nov;107(11):1803–9.
 24. Мисникова И. В. Апноэ сна при эндокринной патологии. Альманах клинической медицины. 2016 Апрель-май; 44 (4): 493–500
 25. Gurnell M1, Powlson AS. Cardiovascular Disease and Sleep Disordered Breathing in Acromegaly. *Neuroendocrinology.* 2015 Jul 28.
 26. Akkoyunlu ME1, Ilhan MM, Bayram M et al Does hormonal control obviate positive airway pressure therapy in acromegaly with sleep-disordered breathing? *Respir Med.* 2013 Nov;107(11):1803–9. doi: 10.1016/j.rmed.2013.08.043. Epub 2013 Sep 11
 27. Duarte FH1, Jallad RS, Amaro AC et al The impact of sleep apnea treatment on carbohydrate metabolism in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2013 Sep; 16(3):341–50.
 28. Frieboes RM, Murck H, Stalla GK, et al. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998. 83: 2706–10.
 29. Barbosa FR, Silva CM, Lima GA et al Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with prolactinoma before and after treatment with dopamine agonists. *Pituitary.* 2014 Oct;17(5):441–9.
 30. Jha A, Sharma SK, Tandon N et al Thyroxine replacement therapy reverses sleep-disordered breathing in patients with primary hypothyroidism. *Sleep Med.* 2006 Jan;7(1):55–61.
 31. Araz O, Yilmazel Ucar E, Yalcin A et al The incidence and severity of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea with hypothyroidism. *Med Sci Monit.* 2013 Oct 23;19:883–7. doi: 10.12659/MSM.889619.
 32. Фадеева М. И., Савельева Л. В., Фадеев В. В. Синдром обструктивного апноэ сна в практике врача-эндокринолога // Ожирен. и метабол. – 2010. – № 1. – С. 3–4.
 33. Bielicki P, Przybyłowski T, Kumor M, Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2016;878:67–71.
 34. Takeuchi S, Kitamura T, Ohbuchi T Relationship between sleep apnea and thyroid function. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):85–9. doi: 10.1007/s11325-014-0966-0.
 35. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Климина Н.А. Риск апноэ сна у стационарных больных с различной эндокринной патологией по результатам заполнения опросников Альманах клинической медицины 2019; 47 (2): 126–137. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-023

Отношения и деятельность: нет.

*Мисникова И. В. - д.м.н., профессор, кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», Адрес 129110, г Москва, ул Щепкина 61\2, ORCID: 0000-0003-1668-8711.
Автор, ответственный за переписку: inna-misnikova@mail.ru

Рукопись получена 18.09.2023 Рецензия получена 26.10.2023 Принята к публикации 06.11.2023

Relationships and Activities: none.

*Misnikova I.V. – Dr. Sc. (Med.), Professor, Department of Endocrinology, Federal Institution of Education, State Budgetary Institution of Healthcare of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky", Address 129110, Moscow, Shchepkina str. 61\2. ORCID: 0000-0003-1668-8711.
*Corresponding author: inna-misnikova@mail.ru

Received: 18.09.2023 Revision Received: 26.10.2023 Accepted: 06.11.2023