Нарушения сна при острой и хронической боли

Полуэктов М.Г., Головатюк А.О.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Боль рассматривается в качестве одной из ведущих причин снижения качества жизни. При появлении болевых синдромов у человека могут возникать не только неприятные сенсорные ощущения, но и сопутствующие расстройства, которые сами по себе могут приводить к усугублению боли, в том числе нарушения сна.

На экспериментальных моделях показано, что усиление болевых ощущений при сокращении времени сна обусловлено дисфункцией опиоидергической, серотонинергической, норадренергической и дофаминергической антиноцицептивных систем. В клинической практике к сокращению времени сна приводит инсомния — наиболее частое из расстройств сна. При болевых синдромах инсомния встречается у 53–90% пациентов (для сравнения: в общей популяции — у 7,4%).

В лечении инсомнии используют нефармакологический (когнитивно-поведенческая терапия) и фармакологический подходы. Некоторые лекарственные препараты (амитриптилин, мirtазапин, trazодон, габапентин, прегабалин) обладают как снотворным, так и противоболевым действием, что позволяет использовать их при болевых синдромах с нарушением сна.

Показано, что коррекция нарушений сна позволяет уменьшить выраженность и частоту боли.

Ключевые слова: сон; боль; инсомния; антиноцицептивная система; когнитивно-поведенческая терапия инсомнии.

Контакты: Михаил Гурьевич Полуэктов; polouekt@mail.ru

Для ссылки: Полуэктов МГ, Головатюк АО. Нарушения сна при острой и хронической боли. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(3):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130

Sleep disorders in acute and chronic pain

Poluektov M.G., Golovatyuk A.O.

Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Pain is one of the leading causes of decline in quality of life. When pain syndromes occur, a person may experience unpleasant sensory sensations and concomitant disorders, which can lead to pain aggravation and sleep disturbances.

According to experimental studies, increased pain sensation with reduced sleep duration occurs due to opioid, serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic antinociceptive systems dysfunction. In clinical practice, a reduction in sleep duration is usually associated with insomnia, which is the most common sleep disorder. In pain syndromes, insomnia occurs in 53–90% of patients (for comparison: in the general population — in 7.4%).

Non-pharmacological (cognitive-behavioral therapy) and pharmacological approaches are used in insomnia treatment. Some medications (amitriptyline, mirtazapine, trazodone, gabapentin, pregabalin) have both hypnotic and analgesic effects, which allows to use them for pain syndromes with sleep disturbances.

It has been shown that the correction of sleep disorders can reduce the severity and frequency of pain.

Keywords: sleep; pain; insomnia; antinociceptive system; cognitive-behavioral therapy of insomnia.

Contact: Mikhail Gur'evich Poluektov; polouekt@mail.ru

For reference: Poluektov MG, Golovatyuk AO. Sleep disorders in acute and chronic pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(3):125–130. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-125-130

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей либо описанное в рамках такого повреждения [1]. **Классификация болевого синдрома**, представленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предусматривает разделение боли по анатомическому, этиологическому, временному и патофизиологическим признакам [2]. Согласно этой классификации, **анатомический признак**

отражает локализацию боли; **этиологический признак** разделяет болевые синдромы по причинам возникновения, которые могут заключаться в острой травме или повреждении тканей, а также в заболеваниях, одним из проявлений которых может быть боль (диабетическая полиневропатия, онкологические заболевания и т.д.); **временной признак** рассматривает боль с точки зрения продолжительности течения болевого синдрома (острая боль длится <3–6 мес; хроническая боль — свыше 6 мес; эпизодическая боль — это рецидивирующая однотипная боль; прорывная боль харак-

теризуется резким усилением базовой боли без провоцирующих факторов; инцидентная боль характеризуется вызовом определенного паттерна боли определенным движением; боль конца дозы возникает при падении в крови уровня эффективного анальгетического препарата ниже уровня эффективной дозы); *патофизиологически* боль подразделяется на ноцицептивную, невропатическую и функциональную [3].

На протяжении длительного времени болевые синдромы остаются одной из ведущих причин как нетрудоспособности, так и числа лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья. Согласно данным глобального исследования бремени болезней, боль внизу спины занимает 7-е место по показателю, характеризующему преждевременную смерть от болезни или стойкое нарушение трудоспособности вследствие болезни, среди прочих распространенных причин, таких как ишемическая болезнь сердца, инфекции нижних дыхательных путей, инсульты, ВИЧ/СПИД и пр. При этом при анализе числа лет, прожитых с нарушением здоровья, ведущей причиной являлась боль внизу спины, боль в шейном отделе занимает 4-е место в данном рейтинге, а другие скелетно-мышечные заболевания, многие из которых сопровождаются болью, заняли 10-е место [4]. Данная статистика актуальна как для всего мира в целом, так и для Российской Федерации.

Роль нарушения сна при боли

Как было продемонстрировано в исследованиях, посвященных послеоперационным болевым синдромам, при наличии у пациентов расстройств сна эти состояния протекали тяжелее: интенсивность боли у них была выше, такие пациенты чаще были вынуждены прибегать к применению обезболивающих препаратов (из группы нестероидных противовоспалительных препаратов, наркотических анальгетиков), а также были более склонны к хронизации и катастрофизации своих болевых синдромов [5, 6].

При этом среди факторов риска, которые могут играть ключевую роль при переходе острых болевых синдромов в хронические, выделяют следующие (в порядке уменьшения их значимости): недостаток сна, снижение уровня концентрации внимания, снижение подвижности, астения, тревога, депрессия, сложные взаимоотношения с близкими, зависимость от обезболивающих, снижение уровня иммунитета, проблемы с посещением работы, невозможность работы в одном месте на протяжении длительного времени, финансовые трудности [7]. Основным выводом авторов данного исследования – то, что наличие у пациентов с болью нарушение сна является первоочередным фактором риска хронизации болевого синдрома. Можно предположить, что полноценный сон обладает протективным действием в отношении болевого синдрома, т. е. антиноцицептивными свойствами.

Для лучшего понимания возможных механизмов такого действия сна необходимо обратиться к основным процессам, происходящим в этом состоянии.

Влияние сна на антиноцицепцию

По определению, сон представляет собой повторяющееся состояние, характеризующееся измененным сознанием, пониженной чувствительностью к внешним стимулам, а также сниженной мышечной активностью. В широком смысле сон служит для поддержания гомеостаза и опти-

мизации функций различных физиологических систем организма [8]. Внутри самого сна выделяют два состояния: фазу медленного (медленноволнового) и быстрого (с быстрыми движениями глаз) сна.

Согласно современным представлениям о патофизиологии болевых синдромов, за возникновение ощущения боли отвечает ноцицептивная система человека, в то время как оппонирующая ей антиноцицептивная система нацелена на избавление организма от изнуряющих неприятных ощущений боли. В состав антиноцицептивной входят несколько ключевых систем, наиболее активно принимающих участие в естественной анальгезии: опиоидергическая, дофаминергическая, норадренергическая и серотонинергическая системы головного мозга [9]. Накапливаются данные о том, что адекватное функционирование данных систем тесно связано с качеством ночного сна.

Ведущую роль в антиноцицепции играет опиоидергическая система мозга, задействующая такие нейромедиаторы, как энкефалин и бета-эндорфин. Как было продемонстрировано Н. Dabna и соавт. [10] в исследовании на животной модели боли, вследствие депривации у животного парадоксального сна (аналог быстрого сна людей) можно наблюдать не только повышение чувствительности животного к боли в дневное время суток, но и снижение анальгетического эффекта от приема агонистов опиоидных рецепторов (например, морфина) в сравнении с контрольной группой животных, не лишенных парадоксального сна, что происходит из-за снижения представленности соответствующих рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). Исследователи пришли к выводу, что недостаток ночного сна (в частности, быстрого сна) приводит к снижению чувствительности опиоидных рецепторов и к повышенной чувствительности к болевому раздражителю.

Серотонинергическая система играет двойственную роль в ощущении боли: с одной стороны, она выполняет антиноцицептивные функции (при стимуляции 5-НТ_{1А} рецепторов к серотонину в ЦНС); с другой стороны, в периферических тканях серотонин стимулирует ноцицептивные рецепторы, вызывая тем самым чувство боли [11, 12]. Центральное антиноцицептивное действие серотонинергической системы реализуется в том числе путем активации опиоидергической системы мозга [13]. В исследовании J. Zant и соавт. [14] после острой депривации (ограничения) сна у крыс отмечалось повышенное накопление метаболитов серотонина (5-гидроксиэтилуксусная кислота) в стволе мозга, что отражает интенсификацию синтеза серотонина в стволе мозга после одной ночи с ограничением сна, однако при более длительном ограничении сна наблюдается как снижение чувствительности серотониновых рецепторов, так и уменьшение выработки серотонина мозгом [15]. При количественном анализе плазмы крови здоровых людей, лишенных сна в течение 24 ч, было обнаружено увеличение содержания серотонина по сравнению с теми, кого сна не лишали. При этом было показано, что при возбуждении серотониновых рецепторов в коже снижается порог возбудимости болевых рецепторов на тепловое и физическое (давление) раздражение [16]. Из этого следует, что при хроническом ограничении сна снижается центральный антиноцицептивный эффект серотонина вследствие нарушения его синтеза и снижения чувствительности рецепторов к нему, а при острой депривации сна увеличивается перифе-

рический ноцицептивный эффект вследствие накопления в периферических тканях.

Норадренергическая система мозга представлена нейронами голубого пятна в мосту ствола мозга. Показано, что при активном бодрствовании эта область наиболее активна, но во время сна активность ее понижается, при этом в фазе быстрого сна разряды норадренергических нейронов голубого пятна полностью прекращаются [17]. Антиноцицептивная роль норадренергической системы реализуется посредством нисходящей стимуляции α_2 -адренорецепторов в заднем роге спинного мозга, являющегося местом локализации второго нейрона чувствительного пути к коре головного мозга. Вследствие стимуляции этих рецепторов снижается чувствительность нейронов заднего рога спинного мозга к болевым раздражителям, ввиду чего проведение болевой чувствительности к коре головного мозга ограничивается, снижая тем самым интенсивность восприятия боли [18]. В исследовании С.Д. Hipolide и соавт. [19] было продемонстрировано, что после однократной депривации сна у крыс выявлялась повышенная активность норадренергических нейронов голубого пятна, однако при хронической бессоннице отмечается, наоборот, снижение представленности α_2 -адренорецепторов в ЦНС, что в итоге играет одну из ключевых ролей в понижении антиноцицептивного ответа [20].

Дофаминергическая система мозга, наравне с норадренергической и серотонинергической, также вовлечена в антиноцицепцию. В исследовании N. Sardi и соавт. [21] была проведена сравнительная оценка количества и чувствительности D_2 -дофаминовых рецепторов в прилежащем ядре у животных, которым проводилась депривация фазы быстрого сна в течение 24 ч, с аналогичными показателями у животных, которым депривация не проводилась. Было показано, что в результате такого лишения сна активность D_2 -рецепторов в прилежащем ядре понижается. Эти рецепторы ответственны как за восприятие боли, так и за контроль цикла «сон–бодрствование», при этом выявляется повышенная чувствительность к боли, уменьшающаяся на фоне применения избирательных D_2 -агонистов дофаминовых рецепторов. Также было показано, что после однократного лишения животного сна полного восстановления чувствительности D_2 -рецепторов к дофамину не происходит в течение длительного времени (48 ч при возможности сна), что свидетельствует о наличии долговременного проноцицептивного (болевого) эффекта, сохраняющегося в значительной степени даже после двух ночей компенсаторного сна. Можно увидеть, что ограничение сна способствует хронизации болевых синдромов.

Инсомния при болевых синдромах

Наиболее частым расстройством сна у людей, страдающих хронической болью, является инсомния. Диагноз инсомнии ставится на основании жалоб пациента на нарушенное засыпание, частые ночные пробуждения, на ранние утренние пробуждения с невозможностью дальнейшего засыпания, невозможность уснуть в желаемое время без посторонней помощи (родитель, опекун). Эти жалобы должны сопровождаться нарушением дневного функционирования: ощущением усталости или недомогания; трудностями концентрации внимания; нарушенным функционированием в социальной, рабочей, академической сфере; повышенной дневной сонливостью; изменением настроения (повы-

шенная агрессивность, импульсивность, снижение фона настроения); снижением мотивации, инициативности; повышением количества совершаемых ошибок в течение дня; неудовлетворенностью и беспокойством по поводу своего сна. Также необходимым условием для постановки диагноза инсомнии является наличие подходящих условий для засыпания (отсутствие внешних раздражителей, наличие удобного места для сна), достаточное количество времени, отведенного для сна, и отсутствие фактора сознательного ограничения сна. При наличии данных симптомов как минимум 3 раза в неделю на протяжении как минимум 3 мес это состояние расценивается как хроническая инсомния.

При анализе полисомнографических данных С. Baglioni и соавт. [22] обнаружили, что в среднем люди с инсомнией тратят на 6 мин больше времени на засыпание, проводят во сне на 23 мин меньше, что приводит к снижению эффективности сна (отношение общего времени сна к общему времени нахождения в постели) $<85\%$; в норме этот показатель $\geq 85\%$. В 3-й стадии медленного сна они проводят на 20 мин меньше, а в фазе быстрого сна – на 10 мин меньше, чем здоровые добровольцы. В масштабах одной ночи эти потери не кажутся столь существенными, однако за месяц больные инсомнией теряют более 11 ч сна, причем за счет самой глубокой (восстанавливающей) его части.

Среди людей, страдающих хронической болью, у 53–90% определяется клинически значимая инсомния [23], в сравнении с 7,4% в общей популяции [24]. Немаловажным при оценке тяжести течения болевого синдрома у пациентов с инсомнией является факт более быстрого развивающегося и выраженного эффекта центральной сенсibilизации [25], определяющийся как усиление ответа нейронов на стимуляцию [26].

Взаимодействие болевых синдромов и нарушений сна имеет двусторонний характер [27]. N. Tang и соавт. [28] сравнили 70 пациентов с хронической болью в спине с 70 здоровыми добровольцами. Результаты показали, что 53% пациентов с хронической болью имели признаки клинической инсомнии, в то время как в контрольной группе это расстройство было обнаружено только у 3% людей. В другом исследовании, проведенном L. McCracken и соавт. [29], в когорте из 159 пациентов с хронической болью 79% больных соответствовали критериям инсомнии. Одной из ведущих причин инсомнии у людей, страдающих хронической болью, является повышенный уровень тревоги, спровоцированной стрессом, который отрицательно влияет на качество сна, являясь самостоятельным фактором возникновения инсомнии как таковой [30, 31]. У людей с хронической болью присутствует повышенный уровень тревоги за собственное здоровье, что отражается как на повседневной жизни, так и на качестве ночного сна [28]. Наличие расстройства сна часто сопровождается уменьшением объема двигательной активности, в то время как при лечении хронических болевых синдромов ноцицептивной природы необходимо обеспечивать достаточный уровень движений [3, 30]. V. Sivertsen и соавт. [32] провели опрос 10 412 пациентов с целью выявления признаков инсомнии; впоследствии им было проведено количественное сенсорное тестирование. Выявлена прямая связь между тяжестью инсомнии и чувствительностью к болевому воздействию, при этом в случае улучшения показателей сна порог боли повышался.

Можно предположить, что устранение инсомнии у пациентов с хроническими болевыми синдромами будет благоприятно сказываться на ощущении боли. Наиболее эффективным методом лечения признается когнитивно-поведенческая терапия инсомнии (КПТ-И), являющаяся психоциальным вмешательством, направленным на изменение поведения пациента с устранением дисфункциональных убеждений и установок, определяющих низкое качество его сна [33]. Доказано, что применение КПТ-И в различных вариантах приводит к улучшению как субъективных, так и объективных показателей сна, а также улучшению повседневного функционирования людей с хронической болью. При наблюдении в течение 3 мес по окончании курса КПТ-И у пациентов не отмечалось рецидивов нарушений сна; также облегчалось течение болевого синдрома [34].

Возможности коррекции инсомнии

Для фармакологического лечения инсомнии применяют бензодиазепиновые и небензодиазепиновые агонисты ГАМКА-рецепторов, антидепрессанты с седативным эффектом, антипсихотики, антиконвульсанты. Из бензодиазепиновых агонистов ГАМКА-рецепторов для лечения инсом-

нии рекомендованы темазепам, триазолам, эстазолам и флуразапам (не зарегистрированы в России), а среди небензодиазепиновых агонистов этого типа рецепторов – золпидем, зопиклон и залеплон. Эти препараты показали свою эффективность при кратковременном (<6 мес) применении в отношении таких показателей сна, как время засыпания, общее время сна, уровень бодрствования после пробуждения и степень удовлетворенности своим сном. Небензодиазепиновые агонисты в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продемонстрировали свою эффективность и после 8 мес приема, при этом толерантность в назначенной дозе не проявлялась, как и эффект отдачи [35].

Антидепрессанты с седативным эффектом при хронической боли оказались эффективными в отношении удовлетворенности сном, снижения фона настроения и повышенного уровня тревоги, при этом также отмечалось уменьшение выраженности болевого синдрома [36]. Трциклический антидепрессант амитриптилин применяется при таких хронических болевых синдромах, как фибромиалгия, хроническая головная боль напряжения, невропатическая боль. Среди антидепрессантов, использующихся при нарушениях сна, также следует выделить тразодон, яв-

*Терапевтические дозы и побочные эффекты препаратов, используемых при расстройствах сна
Therapeutic dosages and side effects of drugs used for sleep disorders*

Название препарата	Доза, мг/сут	Побочные эффекты
Амитриптилин	10–100	Ортостатическая гипотензия, дневная седация, антихолинергические эффекты, нарушение сердечной проводимости, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела
Миртазапин	7,5–30	Повышенный аппетит, увеличение массы тела, антихолинергические эффекты
Тразодон	15–50	Головокружение, антихолинергические эффекты, дневная седация, приапизм, невропатическая боль
Зопиклон	7,5–15	Сонливость, вялость, утомляемость, головная боль, головокружение, раздражительность, спутанность сознания (чаще у пожилых), подавленное настроение, мышечная слабость, нарушение координации движений, диплопия, ухудшение памяти
Золпидем	5–10	Аберрантное поведение, связанное со сном (снохождение, сноговорение)
Залеплон	5–10	Амнезия, парестезия, сонливость и дисменорея
Кветиапин	25–50	Сухость во рту, увеличение массы тела, метаболические синдромы, ортостатическая гипотензия, редкие дистонии
Оланзапин	5–10	Головокружение, головная боль, астения, сонливость, бессонница, тревожность, враждебность, ажитация, ортостатическая гипотензия, повышение аппетита вплоть до булимии, жажда, сухость во рту
Габапентин	100–900	Головокружение, атаксия, усталость, увеличение массы тела, отек нижних конечностей
Прегабалин	150–600	Головокружение, сонливость, атаксия, спутанность сознания, астения, нарушение внимания, нечеткость зрения, нарушение координации, периферические отеки

ляющийся антагонистом серотониновых 5-НТ_{2A/2C} и центральных гистаминовых рецепторов. Кроме этого, препарат обладает слабым ингибирующим эффектом на обратный захват серотонина. В низких дозах он продемонстрировал эффективность в отношении расстройств сна, при использовании более высоких доз наблюдается антидепрессивный эффект. При фибромиалгии и болевой форме диабетической полиневропатии тразодон оказал положительное влияние как на сон, так и на течение болевого синдрома [37]. При нарушениях сна используется и другой антидепрессант с седативным эффектом – миртазапин. Его седативный эффект обусловлен антагонизмом к серотониновым рецепторам 5-НТ_{2A/2C} и к гистаминовым рецепторам 1-го типа. В терапевтических дозах его применение сопровождается уменьшением времени засыпания, увеличением общего времени сна, эффективности сна и уменьшением числа ночных пробуждений [38].

Из группы антипсихотиков при расстройствах сна применяют оланзапин и кветиапин, оказывающие снотворное действие за счет блокады центральных Н₁-рецепторов. Также определенную роль играет их способность блокировать α₁-адренорецепторы. При использовании этих препаратов пациенты отмечали улучшение качества сна, что сопровождалось сокращением времени засыпания, увеличением эффективности сна и представленности 3-й стадии медленного сна [39].

Антиконвульсанты, широко применяющиеся при невропатических болевых синдромах, такие как габапентин и прегабалин, обладают доказанным снотворным эффектом, который обусловлен изменением активности синтезирующих ГАМК ферментов глутамат-декарбоксилазы и трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью. У пациентов с невропатической болью и фибромиалгией на фоне приема этих препаратов отмечались улучшение сна в виде сокращения времени засыпания и увеличения представленности 3-й стадии медленного сна. При этом в дневное время уровень сонливости у них, наоборот, понижался [38].

Попытки использовать лекарственные препараты других групп, применяемые для лечения острой и хронической боли, не оправдали ожиданий. Так, применение парацетамола при боли в нижней части спины в течение 3 мес в исследовании С. Williams и соавт. [40], несмотря на уменьшение выраженности болевого синдрома, не сопровождалось улучшением сна. Некоторые миорелаксанты, применяемые при хронических болевых синдромах, обладают снотворным действием. Это касается ГАМКергического бензодиазепинового препарата диазепам и агониста центральных α_2 -адренорецепторов тизанидина. Однако данные об их эффективности в отношении нарушения сна при боли скудные и неоднозначные [41, 42]. Также показано, что применение указанных препаратов сопровождается снижением уровня внимания и ухудшением различных аспектов когнитивных функций. В связи с этим в настоящее время миорелаксанты центрального действия не рекомендованы к применению в качестве снотворных, в том числе при острых и хронических болевых синдромах.

В таблице указаны терапевтические дозы препаратов, которые применяются при хронических болевых синдро-

мах, сочетающихся с нарушениями сна, а также побочные действия, возникающие при их применении.

Нормализация сна у пациентов с болью является одним из важных факторов, определяющих интенсивность болевых ощущений и качество жизни. Это было показано, например, в исследовании E. Koffel и соавт. [43]. В нем проводилась оценка качества сна и тяжести болевого синдрома у пациентов, наблюдавшихся в междисциплинарной клинике боли, через 3 и 12 мес после начала терапии инсомнии. В группе больных, получавших лечение по поводу инсомнии, при наличии признаков улучшения качества сна наблюдалось ослабление болевого синдрома по сравнению с пациентами, которым такое лечение не проводилось. В ходе исследования также было отмечено, что при ухудшении качества сна интенсивность боли нарастала. При этом если пациенты получали противоболевую терапию и отмечали ее положительный эффект через 3 мес, то через 12 мес у них также отмечалось снижение выраженности симптомов инсомнии, однако в данном случае улучшение сна было не столь значимым, как при специфическом лечении. Авторы приходят к выводу, что улучшение качества сна оказывает более выраженный эффект на интенсивность боли, чем уменьшение болевого синдрома на качество сна.

Приведенные данные позволяют расценивать обеспечение качественного и достаточного по продолжительности сна как одно из перспективных направлений борьбы с болевыми синдромами. Психологические факторы оказываются одинаково важными для формирования у пациента ощущения полноценного сна, в то же время определяя и отношение к боли. Методы КПТ позволяют улучшить состояние пациентов и в том, и другом случае. Также доступен ряд лекарственных препаратов, обладающих как противоболевым, так и снотворным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wurchman E, Cooney M. Acute pain: assessment and treatment. *Medscape*. Jan 03, 2011.
2. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2012.
3. Patty M, Bettina C, Conner A, et al. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2017 Dec;29(4):407-18. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.002. Epub 2017 Sep 21.
4. Давыдов ОС. Распространенность болевых синдромов и их влияние на качество жизни в мире и в России, по данным исследования глобального бремени болезней за период с 1990 по 2013 г. *Российский журнал боли*. 2015;(3-4):5-12. [Davydov OS. Prevalence of pain syndromes and their impact on the quality of life in the world and in Russia according to the study of the global burden of disease for the period from 1990 to 2013. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2015;(3-4):5-12 (In Russ.)].
5. Jin-Ping W, Su-Fen L, Li-Na G, et al. Poor preoperative sleep quality is a risk factor for severe postoperative pain after breast cancer surgery: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov;98(44):e17708. doi: 10.1097/MD.00000000000017708
6. Doufas A, Panagiotou O, Ioannidis J. Concordance of sleep and pain outcomes of diverse interventions: an umbrella review. *PLoS One*. 2012;7(7):e40891. doi: 10.1371/journal.pone.0040891. Epub 2012 Jul 17.
7. Porsche R. Approaches to pain management: An essential guide for clinical leaders. The Joint Commission International. 2010. Accessed March 9, 2017.
8. Ferri R, Manconi M, Plazzi G, et al. A quantitative statistical analysis of the submental muscle EMG amplitude during sleep in normal controls and patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 2008 Mar;17(1):89-100. doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00631.x
9. Leknes S, Tracey I. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Apr;9(4):314-20. doi: 10.1038/nrn2333
10. Dabna H, Felipe M, Jessica F, et al. The Pronociceptive Effect of Paradoxical Sleep Deprivation in Rats: Evidence for a Role of Descending Pain Modulation Mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr;53(3):1706-17. doi: 10.1007/s12035-014-9059-0
11. Xiu-Juan Y, Chen-Chen F, Qing L, et al. Vagal afferents mediate antinociception of estrogen in a rat model of visceral pain: the involvement of intestinal mucosal mast cells and 5-hydroxytryptamine 3 signaling. *J Pain*. 2014 Feb;15(2):204-17. doi: 10.1016/j.jpain.2013.10.012
12. Fillingim R, King C, Ribeiro-Dasilva M, et al. III Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings. *J Pain*. 2009 May;10(5):447-85. doi: 10.1016/j.jpain.2008.12.001
13. Diniz DA, Petrocchi JA, Navarro LC, et al. Serotonin induces peripheral antinociception via the opioidergic system. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan;97:1434-7. doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.048. Epub 2017 Dec 14.
14. Zant J, Leenaars C, Kostin A, et al. Increases in extracellular serotonin and dopamine metabolite levels in the basal forebrain during sleep deprivation. *Brain Res*. 2011 Jul 5;1399:40-8. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.008. Epub 2011 May 14.

15. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008 Jun;12(3):197-210. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.007. Epub 2008 Jan 25.
16. Loyd DR, Henry MA, Hargreaves KM. Serotonergic Neuromodulation of Peripheral Nociceptors. *Semin Cell Dev Biol.* 2013 Jan;24(1):51-7. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.09.002. Epub 2012 Sep 19.
17. Aston-Jones G, Bloom F. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci.* 1981 Aug;1(8):876-86. doi: 10.1523/JNEUROSCI.01-08-00876.1981
18. Pertovaara A. The noradrenergic pain regulation system: A potential target for pain therapy. *Eur J Pharmacol.* 2013 Sep 15;716(1-3):2-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.067. Epub 2013 Mar 13.
19. Hipolide DC, Moreira KM, Barlow KBL, et al. Distinct effects of sleep deprivation on binding to norepinephrine and serotonin transporters in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005 Feb;29(2):297-303. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.015. Epub 2004 Dec 28.
20. Kim Y, Elmenhorst D, Weisshaupt A, et al. Chronic sleep restriction induces long-lasting changes in adenosine and noradrenaline receptor density in the rat brain. *J Sleep Res.* 2015 Oct;24(5):549-58. doi: 10.1111/jsr.12300. Epub 2015 Apr 21.
21. Sardi N, Tobaldini G, Morais R, et al. Nucleus accumbens mediates the pronociceptive effect of sleep deprivation: the role of adenosine A(2A) and dopamine D-2 receptors. *Pain.* 2018 Jan;159(1):75-84. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001066
22. Baglioni C, Regen W, Teghen A, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev.* 2014 Jun;18(3):195-213. doi: 10.1016/j.smrv.2013.04.001
23. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev.* 2004 Apr;8(2):119-32. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00044-3
24. Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. *J Psychiatr Res.* 2005 Mar;39(2):151-9. doi: 10.1016/j.jpsychires.2004.07.001
25. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau D, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1613-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.046
26. Woolf C. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-S15. doi: 10.1016/j.pain.2010.09.030. Epub 2010 Oct 18.
27. Tang NKY. Insomnia Co-Occurring with Chronic Pain: Clinical Features, Interaction, Assessments and Possible Interventions. *Rev Pain.* 2008 Sep;2(1):2-7. doi: 10.1177/204946370800200102
28. Tang N, Wright K, Salkovskis P. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res.* 2007 Mar;16(1):85-95. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00571.x
29. McCracken L, Williams J, Tang N. Psychological flexibility may reduce insomnia in persons with chronic pain: a preliminary retrospective study. *Pain Med.* 2011 Jun;12(6):904-12. doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01115.x
30. Nijs J, Mairesse O, Neu D, et al. Sleep Disturbances in Chronic Pain: Neurobiology, Assessment, and Treatment in Physical Therapist Practice. *Phys Ther.* 2018 May 1;98(5):325-35. doi: 10.1093/ptj/pzy020
31. Denis D, Akhtar R, Holding B, et al. Externalizing behaviors and callous-unemotional traits: different associations with sleep quality. *Sleep.* 2017 Aug 1;40(8):zxx070. doi: 10.1093/sleep/zsx070
32. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie K, et al. Sleep and pain sensitivity in adults. *Pain.* 2015 Aug;156(8):1433-9. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000131
33. Ehde D, Dillworth T, Turner J. Cognitive-behavioral therapy for individuals with chronic pain: efficacy, innovations, and directions for research. *Am Psychol.* Feb-Mar 2014;69(2):153-66. doi: 10.1037/a0035747
34. Currie S, Wilson K, Pontefract A, et al. Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *J Consult Clin Psychol.* 2000 Jun;68(3):407-16. doi: 10.1037//0022-006x.68.3.407
35. Randall S, Roehrs T, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep.* 2012 Nov 1;35(11):1551-7. doi: 10.5665/sleep.2208
36. Argoff C. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain.* 2007 Jan;23(1):15-22. doi: 10.1097/01.ajp.0000210945.27052.b3
37. Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez C, Molina-Barea R, et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Sep 10;11:204. doi: 10.1186/1471-2474-11-204
38. Mayers A, Baldwin D. Antidepressants and their effect on sleep. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Dec;20(8):533-59. doi: 10.1002/hup.726
39. McCall C, McCall W. What is the role of sedating antidepressants, antipsychotics, and anticonvulsants in the management of insomnia? *Curr Psychiatry Rep.* 2012 Oct;14(5):494-502. doi: 10.1007/s11920-012-0302-y
40. Williams CM, Maher CG, Latimer J, et al. Efficacy of paracetamol for acute low back pain: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2014 Nov 1;384(9954):1586-96. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60805-9. Epub 2014 Jul 23.
41. Malanga GA, Gwynn MW, Smith R, Miller D. Tizanidine is effective in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain Physician.* 2002 Oct;5(4):422-32.
42. Bayley TR, Haslock I. Night medication in rheumatoid arthritis. *J R Coll Gen Pract.* 1976 Aug;26(169):591-4.
43. Koffel E, Kroenke K, Bair M, et al. The bidirectional relationship between sleep complaints and pain: analysis of data from a randomized trial. *Health Psychol.* 2016 Jan;35(1):41-9. doi: 10.1037/hea0000245. Epub 2015 Jun 15.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
1.04.2021/12.05.2021/17.05.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Полужтков М.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>
Головатюк О.А. <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>