

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТАДИЙ СНА У ВЗРОСЛЫХ С ВПЕРВЫЕ ВОЗНИКШИМИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРИСТУПАМИ

¹Гребенюк О.В., ²Казенных Т.В., ¹Светлик М.Ю., ¹Алифирова В.М., ¹Левко А.Н.,
¹Пугаченко Н.В., ³Бочков Ю.А.

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации», Томск, e-mail: oleg129129@mail.ru;

²НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, e-mail: kazennyh@sibmail.com;

³ОГАУЗ «Областной перинатальный центр им. И.Д. Евтушенко», Томск, e-mail: bua35@mail.ru

Проводили полисомнографическое (ПСГ) исследование структурно-динамических характеристик ночного сна у 124 пациентов с впервые возникшими клинически документированными эпилептическими приступами (ВВЭП). В исследование не включали пациентов с актуальной соматической и неврологической патологией, с выявленными структурными изменениями при нейровизуализации. В течение года наблюдения у 53 человек приступы рецидивировали, и у них был диагностирован дебют идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ), у 44 – неспровоцированные приступы (НП), у 27 – острые симптоматические припадки (ОСП). Группу сравнения составили 53 пациента с неэпилептическими приступами (НЭП). У пациентов с ОСП по сравнению с пациентами с ИГЭ, НП и НЭП регистрировалась меньшая продолжительность времени сна (TST), большая длительность периодов бодрствования во время сна (WASO), более частые пробуждения из сна (N Wake), большая частота переходов между стадиями бодрствования (W) и 1-й стадией медленного сна (N1), меньшая частота переходов из глубокого сна (SWS) во 2-ю стадию медленного сна (N2). Выявленные изменения демонстрируют более глубокие нарушения архитектуры и динамики смены стадий сна инсомнического характера у пациентов с ОСП и могут учитываться при ведении пациентов с ВВЭП.

Ключевые слова: впервые возникший эпилептический приступ, полисомнография.

STRUCTURAL-DYNAMIC CHARACTERISTICS OF SLEEP STAGES IN ADULTS WITH NEW-ONSET EPILEPTIC SEIZURES

¹Grebenyuk O.V., ²Kazennykh T.V., ¹Svetlik M.Yu., ¹Alifirova V.M., ¹Levko A.N.,
¹Pugachenko N.V., ³Bochkov Yu.A.

¹Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: oleg129129@mail.ru;

²Mental Health Research Institute of Tomsk NRMС, Tomsk, e-mail: kazennyh@sibmail.com;

³Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko, Tomsk, e-mail: bua35@mail.ru

A polysomnographic (PSG) investigation of structural-dynamic characteristics of night sleep was conducted in 124 patients with clinically documented new-onset epileptic seizures (NOES). The investigation did not include patients with actual somatic and neurological pathology, with detected structural alterations during neuroimaging. During the year of the observation 53 persons relapsed and they were diagnosed with the debut of idiopathic generalized epilepsy (IGE), 44 - with unprovoked seizures (US), and 27 with acute symptomatic seizures (ASS). The comparison group consisted of 53 patients with non-epileptic seizures (NES). Compared to patients with IGE, US, and NES, in patients with ASS, shorter total sleep time (TST), longer duration of periods of wake after sleep onset (WASO), more frequent awakenings in the middle of the night (N Wake), and a higher frequency of transitions between stages of wakefulness (W) and stage 1 of slow sleep (N1), a lower frequency of transitions from slow wave sleep (SWS) to stage 2 of slow sleep (N2) were documented. The detected changes demonstrated deeper disturbances in the architecture and dynamics of changes in the stages of sleep of an insomnia character in patients with ASS and may be taken into consideration during management of patients with NOES.

Keywords: new-onset epileptic seizure, polysomnography.

Впервые возникшие эпилептические приступы (ВВЭП) могут наблюдаться хотя бы раз в жизни у 8-10% взрослого населения [1; 2]. Среди нетравматических ВВЭП во взрослом возрасте выделяют острые симптоматические припадки (ОСП) при синдроме отмены алкоголя, лекарственных средств и неспровоцированные приступы (НП), что имеет значение

для диагностики эпилепсии и определения лечебной тактики [3; 4]. Дифференциальная диагностика ВВЭП построена на уточнении причины, определении типа приступа, оценке риска рецидива и лежит в основе диагностирования эпилепсии и прогностического консультирования [5]. Согласно литературным данным, риск рецидива у пациентов с НП составляет 50% [6] и существенно возрастает при выявлении эпилептиформной активности и симптоматической этиологии приступов [7]. У взрослых с ВВЭП вероятность выявления эпилептиформных разрядов возрастает при регистрации биоэлектрической активности мозга в период сна [8]. Сон – циклический процесс, структурные и динамические характеристики сна изменяются при различных типах эпилепсии [9], однако в доступной литературе не удалось выявить характеристик ночного сна у взрослых с различными типами ВВЭП.

Целью исследования явилось изучение структурно-динамических характеристик ночного сна у пациентов с впервые возникшими эпилептическими приступами.

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 124 пациента с ВВЭП, находившиеся под наблюдением в эпилептологическом кабинете в период с 2008 по 2019 г. Нейрофизиологическое исследование проводилось в лаборатории видео–ЭЭГ–мониторинга кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ «СибГМУ». Клинические критерии включения: впервые возникший клинически документированный эпилептический приступ; возраст от 18 до 50 лет, динамическое наблюдение в течение 1 года, отсутствие эпилептических приступов в течение 10 дней перед исследованием. Клинические критерии исключения: актуальная соматическая и неврологическая патология, структурные изменения на МРТ, гравидарный период и лактация, психические расстройства, прием противоэпилептических препаратов в стабильной дозе в течение месяца перед исследованием. В течение года наблюдения у 53 человек приступы рецидивировали и в соответствии с критериями [10] был диагностирован дебют идиопатической генерализованной эпилепсии с варибельным фенотипом (ИГЭ). У 44 пациентов диагностированы неспровоцированные приступы (НП), у 27 – острые симптоматические припадки (ОСП). Группу сравнения составили 53 пациента с неэпилептическими приступами (НЭП). Общая характеристика вошедших в исследование лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика вошедших в исследование лиц

Исследуемые группы пациентов с ВВЭП	Показатель	
	Пол, м/ж (абс. цифры)	Возраст, годы (M±SD)
ИГЭ	16/37	26.38±9.01
НП	24/20	29.13±10.87

ОСП	25/2	31.74±10.33
НЭП	29/24	28.17±8.45

Примечание. ВВЭП – впервые возникшие эпилептические приступы, ИГЭ – идиопатическая генерализованная эпилепсия с варибельным фенотипом, НП – неспровоцированные приступы, ОСП – острые симптоматические приступы, НЭП – неэпилептические приступы. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0.05$).

Протокол нейрофизиологического исследования. Всем пациентам проводилось полисомнографическое исследование (ПСГ), включающее электроэнцефалографию (в отведениях F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2 с применением стандартного расположения электродов по системе 10–20), электроокулографию (2 канала), электрокардиографию (1 отведение), электромиографию с подбородочных мышц (2 канала), на аппарате «Нейрон–Спектр–4ВП» фирмы «Нейрософт» в период физиологического ночного сна. Визуальное определение стадий сна проводили согласно стандартным критериям Американской академии медицины сна [11]. После идентификации стадий и фаз сна вычисляли общепринятые параметры, характеризующие структуру сна [12]: общая длительность сна (TST – total sleep time) – суммарная длительность всех стадий и фаз сна в минутах; латентность сна (SOL – sleep on set latency) – время от выключения света до возникновения первого периода сна в минутах; эффективность сна (SE – sleep efficiency) – процент TST от времени в кровати; латентность быстрого сна (RL – rapid eye movement sleep latency) – время от засыпания до возникновения первой эпохи быстрого сна (R) в минутах; относительная продолжительность каждой стадии медленного сна (первая стадия - N1, вторая стадия - N2, дельта-сон - SWS, объединяющий третью и четвертую стадии) и R по отношению к TST в процентах; продолжительность бодрствования внутри сна (WASO – wake after sleep onset) – общая длительность пробуждений в минутах; число спонтанных пробуждений из сна (NWake – number of a wakenings) в пересчете на 1 час сна (в целом) в абсолютных единицах. Для оценки динамики стадий сна подсчитывали количество фактических переходов между стадиями: бодрствования (W), N1, N2, SWS и R [13]. Динамику стадий сна анализировали в периоде от засыпания до утреннего пробуждения. Рассчитывали относительную частоту определенной смены стадий по отношению к сумме всех переходов между стадиями в процентах [14]. Анализировали относительную частоту всех переходов из каждой стадии (W, N1, N2, SWS и R), сравнивали смены всех стадий сна в исследуемых группах. Статистическую обработку выполняли с использованием пакета Statistica 6.0. В исследовании применяли параметрические и непараметрические методы сравнения, Манна–Уитни, Kruskal-Wallis test, Шапиро-Вилка, t-тест (Стьюдента). За достоверный принимался уровень значимости $p<0,05$. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M\pm SD$), медиан (Me) и квартилей ($q1; q3$) – $Me (q1; q2)$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы проводили сравнение показателей, характеризующих структуру сна (табл. 2).

Таблица 2

Результаты полисомнографического исследования вошедших в исследование лиц, Me (q1; q2)

Показатель	Группы				p
	ИГЭ	НП	ОСП	НЭП	
TST, мин.	387.68 (341.62; 418.37)	404 (361.11; 437.62)	338.62 (316.53; 395.83)	373.45 (323.17; 414.03)	А-В*, Б-В**
SOL, мин.	5.18 (2.1; 13.98)	4 (2.33; 7.02)	7.03 (3.08; 16.4)	6.53 (3.83; 21.67)	
SE, %	92.68 (88.35; 97.87)	95.85 (91.95; 97.82)	91.11 (82.84; 93.56)	93.01 (89.53; 97.61)	Б-В**
RL, мин.	104.63 (79.08; 126.67)	100.11 (80.05; 127.32)	91.58 (54.4; 147.45)	93.48 (68.6; 120.05)	
N1, %	12.99 (5.21; 19.67)	10.53 (6.99; 17.88)	19.47 (9.3; 28.35)	16.04 (7.24; 28.37)	А-В*, Б-В*
N2, %	53.18 (42.86; 61.13)	47.4 (41.25; 58.88)	41.38 (29.98; 52.24)	42.41 (35.16; 51.26)	А-Г**, А-В**, Б-В*
SWS, %	17.61 (9.03; 26.8)	19.56 (15.37; 26.68)	19.69 (10.63; 29.32)	21.38 (15.86; 26.09)	
R, %	12.84 (9.15; 16.27)	13.07 (10.73; 15.96)	10.68 (8.52; 12.73)	12.34 (7.62; 16.25)	
WASO, %	3.92 (0.47; 10.88)	2.79 (0.94; 6.42)	8.3 (1.45; 17.32)	3.19 (0.83; 7.5)	Б-В*
NWake, в час	0.37 (0.14; 1.16)	0.32 (0.14; 0.76)	0.73 (0.34; 1.63)	0.37 (0.16; 0.82)	Б-В**
Примечание: **p< 0.01 и *p< 0.05 (Mann-Whitney U Test).					

У пациентов из группы ОСП продолжительность TST была достоверно снижена по сравнению с группами ИГЭ и НП. В свою очередь значения SE у пациентов с ОСП были достоверно ниже значения соответствующего показателя в группе НП. SOL в группах ИГЭ и НП была короче, чем у пациентов с ОСП и НЭП, однако различия не достигли уровня достоверных. Значения RL в исследуемых группах не различались. Относительная продолжительность стадии N1 и N2 среди пациентов с ОСП была достоверно больше, чем в группах ИГЭ и НП. Процентная представленность стадий SWS и R в исследуемых группах не различалась. Относительная продолжительность WASO и NWake в час записи в группе ОСП достоверно превышала значения соответствующих показателей в группе НП. На втором этапе работы проводили сравнение показателей, характеризующих динамику смены стадий сна.

Относительная частота переходов из определенной стадии в другие по отношению к числу всех смен стадий в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

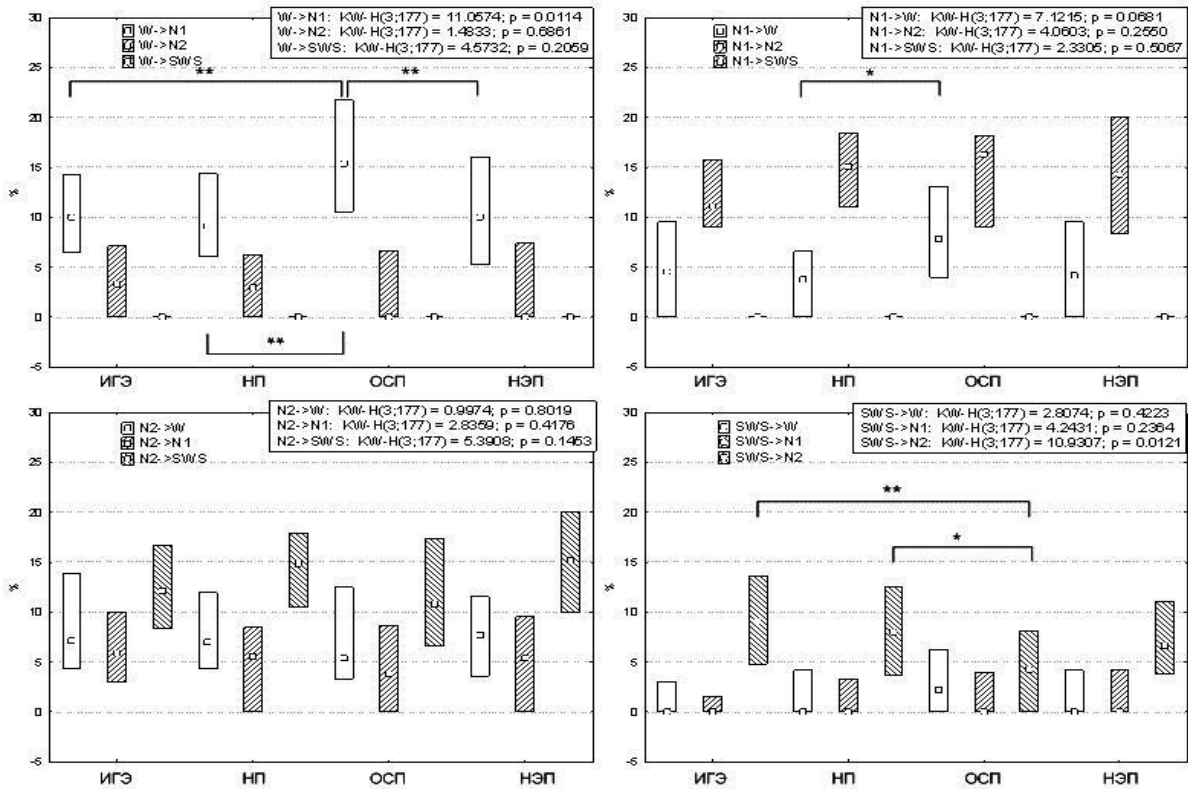
Относительная частота смены из определенной стадии в другие по отношению к числу всех переходов между стадиями в исследуемых группах, в %, Me (q1; q2)

Стадия	Группы				p
	ИГЭ	НП	ОСП	НЭП	
W	13.64 (10; 23.81)	12.5 (8.71; 20.52)	21.74 (12.5; 26.92)	14.29 (8.33; 20)	Б-В**, В-Г*
N1	21.43 (13.64; 27.27)	20.83 (17.52; 27.92)	27.45 (18.18; 35.71)	21.43 (15.38; 28.57)	А-В*
N2	38.89 (33.33; 41.67)	37.5 (28.29; 42.21)	30.43 (25; 39.39)	36 (30; 40)	А-В**, Б-В*, В-Г*
SWS	13.64 (9.3; 17.65)	15.63 (12; 19.67)	11.63 (7.69; 17.5)	16.67 (10.71; 20)	
R	10.71 (7.32; 13.64)	12.31 (8.82; 14.29)	8.7 (5.88; 13.64)	10.53 (8.11; 14.29)	
Примечание: **p< 0.01 и *p< 0.05 (Mann-Whitney U-Test).					

Наиболее часто у пациентов из группы ОСП наблюдались переходы из стадии W и N1 в другие, тогда как у пациентов из групп ИГЭ, НП и НЭП из стадии N2. Относительная частота смены стадий из SWS и R в исследуемых группах не различалась. Относительная частота смены стадий сна в исследуемых группах представлена на рисунке. В группе ОСП частота смены стадии W на N1 (W->N1) составила 15.38% и была достоверно выше, чем в группах ИГЭ и НЭП (10% в каждой группе). У пациентов из группы НП частота перехода из стадии W в N1 (W->N1) и обратно (N1->W) составила 9.1% и 3.77% соответственно и была достоверно меньше, чем в группе ОСП (15.38% и 7.84% соответственно). Также в группе ОСП частота смены стадии SWS на N2 (SWS->N2) составила 4.25% и была достоверно меньше, чем в группах ИГЭ и НП (9.1% и 8% соответственно), тогда как частота обратных переходов из стадии N2 в SWS (N2->SWS) в сравниваемых группах не различалась. Различий по частоте смены стадий из N2 в исследуемых группах выявлено не было.

В данной работе проводилось ПСГ-исследование с оценкой структуры сна и динамики стадий у пациентов с впервые возникшим эпилептическим приступом. Катамнестическое прослеживание пациентов с ВВЭП позволило выделить группу с дебютом ИГЭ и сравнить значения ПСГ-показателей с когортами пациентов с НП, ОСП и НЭП. Полученные данные свидетельствовали о меньшей продолжительности времени сна (TST), большей длительности периодов бодрствования во время сна (WASO) и более частых пробуждениях из сна (NWake) у пациентов с ОСП по сравнению с пациентами с ИГЭ, НП и НЭП. Эффективность сна (SE) –

интегральный показатель, зависящий от времени засыпания (SOL) и значений WASO, также был снижен среди пациентов с ОСП, что в целом может свидетельствовать о нарушении процессов инициализации и поддержания сна в этой группе исследуемых с ВВЭП. В структуре сна у пациентов с ОСП преобладала стадия N1, тогда как у пациентов с ИГЭ и НП – N2, что в целом характеризовало сдвиг гипнограммы в сторону поверхностных стадий у всех пациентов с ВВЭП. У пациентов с НЭП также отмечалось преобладание поверхностных стадий сна, что в целом соответствует литературным данным [15]. Согласно современным представлениям, к ПСГ-маркерам, характерным для инсомнии, в настоящее время относят следующие: укорочение TST, увеличение SOL и WASO, нарастание числа NWake и поверхностных стадий медленного сна, редукция SWS [16]. Представленные данные свидетельствуют о более выраженных нарушениях архитектоники ночного сна у пациентов с ОСП. Оценка динамики смены стадий сна дополняет статическую информацию, характеризующую структуру сна. Согласно литературным данным, анализ частоты и направления межстадийных переходов является перспективным методом оценки качества и регуляции сна [17]. У пациентов с ОСП по сравнению с другими группами зарегистрировано большее число переходов из состояния бодрствования и из стадии N1 и, наоборот, меньшее из стадии N2 в другие стадии в период ночного сна, что коррелирует с данными о продолжительности этих стадий в сравниваемых группах. У пациентов с ОСП частота переходов между стадиями W и N1 была выше, чем в других группах, что свидетельствовало о нестабильности и частом прерывании сна у этих пациентов [13]. Следует заметить, что частота переходов из стадии N2 в другие стадии сна в исследуемых группах не различалась. Согласно литературным данным, для хронической инсомнии характерно нарастание числа переходов между стадиями N1 и N2 [18]. В сравниваемых группах больных эти показатели не различались, что в сочетании с данными об одинаковой относительной продолжительности стадии SWS и частоте переходов из дельта-сна в другие стадии позволяет судить о меньшей длительности выявленных нарушений инсомнического характера. В то же время анализ частоты переходов из глубокого сна выявил, что у пациентов с ОСП наблюдалась меньшая частота переходов из SWS в N2 в отличие от других групп. На рисунке видно, что в этих группах пациентов с ВВЭП наблюдалась более высокая частота смены SWS на N1 и W (SWS->N1/W) минуя N2, однако различия не достигли достоверного уровня. Выявленные нарушения динамики стадий сна по данным литературы могут рассматриваться в качестве показателя дезинтеграции физиологической регуляции сна [14].



Относительная частота смены стадий сна в исследуемых группах в (%) – Me (q1; q2)

Примечания:

KW-H – Kruskal-Wallis test; p – уровень достоверности различий; **p < 0.01 и *p < 0.05 (Mann-Whitney Test);

W->N1 – переход стадии W в N1; W->N2 – переход стадии W в N2; W->SWS – переход стадии W в SWS; N1->W – переход стадии N1 в W; N1->N2 – переход стадии N1 в N2; N1->SWS – переход стадии N1 в SWS; N2->W – переход стадии N2 в W; N2->N1 – переход стадии N2 в N1; N2->SWS – переход стадии N2 в SWS; SWS->W – переход стадии SWS в W; SWS->N1 – переход стадии SWS в N1; SWS->N2 – переход стадии SWS в N2.

Впервые возникший эпилептический приступ – драматическое явление, которое, согласно представленным данным, может сопровождаться стресс-индуцированными нарушениями сна. По современным данным, острые нарушения сна инсомнического характера возникают в ответ на стрессовое воздействие и связаны с высокой реактивностью диэнцефальных структур [19]. Также нарушения сна диагностируются у большей части взрослых с эпилепсией [20]. Влияние эпилепсии на сон в общем проявляется снижением эффективности сна, увеличением латентности, фрагментацией сна и сдвигом гипнограммы в сторону поверхностных стадий [21], в то же время данных, характеризующих особенности нарушений структуры сна у взрослых с различными типами эпилепсий и эпилептическими приступами, к настоящему времени недостаточно [22]. По мнению [23], инсомния у взрослых пациентов с эпилепсией в большей степени ассоциирована с коморбидными соматическими и неврологическими заболеваниями. Согласно полученным данным, у пациентов с дебютом ИГЭ и НП выявленные изменения в гипнограмме не различались с

группой сравнения, тогда как у исследуемых с ОСП регистрировались более выраженные нарушения архитектуры и динамики смены стадий сна.

Выводы

Различная степень выраженности нарушений сна у пациентов с острыми симптоматическими приступами по сравнению с пациентами с идиопатической генерализованной эпилепсией с вариабельным фенотипом и неспровоцированными приступами обусловлена различными этиопатогенетическими механизмами, лежащими в основе развития приступа. Выявленные структурно-динамические изменения характеризуют реактивное нарушение хронобиологической регуляции сна активационными системами ствола мозга и могут учитываться при оценке прогноза развития заболевания и разработке персонализированных реабилитационных программ для пациентов с впервые возникшими эпилептическими приступами.

Исследование выполнено в рамках комплексной темы НИР «Комплексное исследование клинико-психопатологических закономерностей и патофизиологических механизмов формирования и прогрессивности социально значимых психических и поведенческих расстройств с разработкой инновационных методов ранней диагностики, персонализированных стратегий терапии и профилактики», номер государственного задания № 075-01412-20-03.

Список литературы

1. Guekht A., Hauser W.A., Milchakova L., Churillina Y., Shpak A., Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010. Vol. 92. № 2-3. P. 209-218. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2010.09.011.
2. Pohlmann-Eden B., Legg K.T. Treatment of first seizure in adults: a comprehensive approach integrating 10 key principles. *Epileptology.* 2013. № 1. P. 61-67. DOI: 10.1016/j.epilep.2013.01.005.
3. Beghi E., Carpio A., Lars Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., Tomson T., Hauser W.A. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia.* 2010. № 51(4). P. 671-667.
4. Липатова Л.В., Рудакова И.Г., Сивакова Н.А., Капустина Т.В. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы и эпилептический статус // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2015. № 4. P. 24-29. DOI: 10.17116/jnevro20151154124-29.
5. Наумова Г.И. Организация медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009. № 1 (2). P. 37-41. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-36.
6. Anne T. Berg. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia.* 2008. № 49(1). P. 13-18.

7. Pohlmann-Eden B., Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia*. 2008. № 49(1). P. 19—25.
8. Beghi E., Giovanni DeMaria, Gobbi G. et al. Diagnosis and treatment of the First Epileptic Seizure: Guidelines of the Italian League Against epilepsy. *Epilepsia*. 2006. № 47(5). P. 2—8.
9. Bazil C.W. Sleep and epilepsy. *Semin Neurol*. 2017. № 37(4). P. 407—412.
10. Авакян Г.Н., Блинов Д.В., Лебедева А.В., Бурд С.Г., Авакян Г.Г. Классификация эпилепсии Международной Противозэпилептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017. № 9(1). С. 6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
11. Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C., Harding S.M., Lloyd R.M., Quan S.F., Troester M.T., & Vaughn V.V. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017. № 13(5). P. 665-666. DOI: 10.5664/jcsm.6576.
12. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г., Корабельникова Е.А., Стрыгин К.Н., Тарасов Б.А., Посохов С.И. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы*. М.: Мед-практика-М., 2005. 116 с.
13. Laffan A., Caffo B., Swihart B.J., Punjabi N.M. Utility of sleep stage transitions in assessing sleep continuity. *SLEEP*. 2010. № 33(12). P. 1681-1686.
14. Kishi A., Struzik Z.R., Natelson B.H., Togo F., Yamamoto Y. Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome. *Am J. Physiol Regul Integr. Comp. Physiol*. 2008. № 294. P. 1980-1987.
15. 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. № 18(3). P. 195—213. DOI: 10.1016/j.smr.2013.04.001.
16. Полуэктов М.Г. *Инсомнии // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Ред. М.Г. Полуэктов*. М.: «Медфорум». 2016. С. 298-318.
17. Schlemmer A., Parlitz U., Luther S., Wessel N., Penzel T. Changes of sleep-stage transitions due to ageing and sleep disorder. *Philos Trans A Math Phys EngSci*. 2015. № 373. P. 2034.
18. Wei Y., Colombo M.A., Ramautar J.R. et al. Sleep Stage Transition Dynamics Reveal Specific Stage 2 Vulnerability in Insomnia. *Sleep*. 2017. № 40(9). DOI: 10.1093/sleep/zsx117.
19. Kalmbach D.A., Anderson J.R., Drake C.L. The impact of stress on sleep: Pathogenic sleep reactivity as a vulnerability to insomnia and circadian disorders. *J. Sleep Res.* 2018. V. 27(6). P. e12710. DOI: 10.1111/jsr.12710.
20. Tork, M.A., Rashed, H.R., Elnabil, L. et al. Sleep pattern in epilepsy patients: a polysomnographic study. *Egypt J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 2020. V. 56, № 5 DOI: 10.1186/s41983-019-0141-4.

21. Lanigar S., Bandyopadhyay S. Sleep and Epilepsy: A Complex Interplay. *Missouri Medicine*. 2017. V. 114(6). P. 453-457.
22. Sudbrack-Oliveira P, LimaNajar L, Foldvary-Shaefer N, daMotaGomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Med*. 2019. V. 53. P. 22–27.
23. Yang K.I., Grigg-Damberger M., Andrews N., O'Rourke C., Bena J., Foldvary-Schaefer N. Severity of self-reported insomnia in adults with epilepsy is related to comorbid medical disorders and depressive symptoms. *Epilepsy&Behavior*. 2016. V. 60. P. 27–32. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.03.023.