

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лапаева Татьяна Викторовна

**Качество сна и хронопатологические факторы риска у пациентов в остром
периоде ишемического инсульта**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Шестаков Владимир Васильевич

Пермь – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. Влияние хронобиологических характеристик, циркадных особенностей и качества сна на развитие, течение ишемического инсульта, клинические особенности острого периода инфаркта мозга (обзор литературы).	15
1.1 Постинсультные когнитивные нарушения.	17
1.2 Негативное влияние изменений в психоэмоциональной сфере на течение острого периода инсульта.....	19
1.3 Нарушения сна при инсульте и их влияние на течение заболевания.....	23
1.4 Инсульт как хронобиологическая патология.....	26
1.5 Роль мелатонина в интегративной регуляции сна, когнитивных функций, эмоциональной деятельности.....	28
1.6 Возможности коррекции дисбаланса мелатонина при инсульте.....	32
1.7 Актиграфия как метод объективной оценки сна.....	34
ГЛАВА 2. Общая характеристика наблюдений, методы исследования.....	38
2.1 Общая характеристика наблюдений.....	38
2.2 Нейропсихологическое обследование.....	40
2.3.Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования.....	42
2.4 Контрольная группа.	45
2.5 Методы статистической обработки данных.....	45
ГЛАВА 3. Характеристика субъективного и объективного качества сна, хронобиологическая оценка пациентов в остром периоде ишемического инсульта.....	46

3.1 Характеристика субъективного и объективного качества сна в остром периоде инсульта.....	46
3.2 Характеристика хронобиологических показателей.....	47
3.3 Взаимосвязь между актиграфическими показателями, PSQI и характеристиками сновидений.....	52
3.4 Анализ социально-демографических факторов и сосудистых факторов риска, влияющих на субъективное и объективное качества сна в остром периоде инсульта.....	53
3.5 Взаимосвязь между хронобиологическими показателями, возрастом и уровнем неврологического дефицита при поступлении в стационар.....	54
3.6 Влияние характеристик инсульта на субъективное и объективное качество сна в остром периоде ишемического инсульта.....	55
3.7 Анализ влияния данных лабораторного и инструментального обследования на субъективные и объективные характеристики качества сна в остром периоде.....	60
ГЛАВА 4. Влияние качества сна и хронобиологических показателей на когнитивный, эмоциональный и функциональный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта и их динамическая оценка в восстановительном периоде.....	67
4.1 Характеристика эмоционального и когнитивного статусов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.....	67
4.2 Взаимосвязь характеристик сна и эмоционального статуса.....	89
4.3 Взаимосвязь качества сна и хронобиологических показателей с когнитивным статусом.....	72
4.4 Взаимосвязь качества сна с функциональным статусом.....	83
4.5 Взаимосвязь хронобиологических показателей и функционального статуса при выписке из стационара.....	85
ГЛАВА 5. Динамика функций сна и эффекты мелатонина в восстановительном периоде инсульта.....	86

5.1 Динамика показателей когнитивного и эмоционального статусов пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.....	86
5.2 Динамика субъективного качества сна пациентов в восстановительном периоде инсульта.....	87
5.3 Динамика когнитивного, эмоционального статуса и качества сна пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в зависимости от применения препарата мелатонина в остром периоде заболевания.....	88
.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	93
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	108

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

- 6-COMT - 6-гидроксимелатонинсульфат
- БА - болезнь Альцгеймера
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГШД - Гериатрическая шкала депрессии
- ИИ - ишемический инсульт
- КН - когнитивные нарушения
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- ЛТ - личностная тревожность
- ЛФК – лечебная физкультура
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НА - норадреналин
- ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
- ПИКН - постинсультные когнитивные нарушения
- ПИКС – постинфарктный кардиоклероз
- ПСБ - продолжительность сна в будни
- ПСВ - продолжительность сна в выходные дни
- РГТ – ретиногипоталамический тракт
- СД - сахарный диабет
- СКН - сосудистые когнитивные нарушения
- СМА – средняя мозговая артерия
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ССБ - середина сна в будни
- ССВ - Середина сна в выходные дни
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- СТ - ситуативная тревожность
- СХЯ - супрахиазмальное ядро
- ТИА – транзиторная ишемическая атака
- УЗДГ – ультразвуковая диагностика

ФМС – фаза медленного сна

ФР - факторы риска

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭМГ – электромиография

ЭОГ – электроокулография

ЭЭГ - электроэнцефалография

ESRS - Эссенская шкала риска рецидива инсульта

MoCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций

MCTQ - Мюнхенского опросника для определения хронотипа

NIHSS – шкала тяжести инсульта Национального института здоровья

PSQI - Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна

TOAST - Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Инсульт представляют собой растущую медицинскую, социальную и экономическую проблему. В России инсульт возникает более чем у 400 тысяч человек в год. Инсульт - вторая по частоте причина смертности и основной причиной инвалидности в мире [107], оставляя после себя последствия в виде тяжелых двигательных и речевых нарушений. По данным европейских исследователей, на каждые 100000 населения приходится примерно 600 пациентов с последствиями инсульта, из которых 360 (60%) инвалиды. Одними из частых последствий инсульта являются когнитивные нарушения (КН), которые проявляются расстройствами памяти, внимания, снижением умственной работоспособности. Этому аспекту острых нарушений мозгового кровообращения уделяется недостаточно внимания, несмотря на высокую долю таких нарушений. Когнитивные нарушения в большинстве своем определяют исход реабилитационных мероприятий и качество жизни пациента после выписки из стационара и возвращения в социум. Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) нередко достигают степени деменции. Нарушения памяти наблюдаются у 23–55% больных в раннем восстановительном периоде инсульта. К концу первого года количество больных с ПИКН уменьшается до 11–31%. Так, по данным А.Н. Бойко с соавт. [9], частота КН у пациентов, перенесших инфаркт мозга, достигала 68%. По данным И.В. Дамулина [16], ПИКН наблюдаются у 40–70% больных. Частота деменций у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, составляет примерно 26%, и с возрастом она увеличивается. Когнитивные нарушения, после перенесенного инсульта, могут возникать в разные периоды времени, например, в первые месяцы после инсульта (ранний восстановительный период) и в более отдаленном периоде (через год и больше). Постинсультная деменция, особенно сосудистая деменция, может затрагивать до 21% пациентов, перенесших инсульт через три месяца [80]. Показано, что частота развития деменции увеличивается на 3% каждый год [87, 90, 149, 155], а когнитивные нарушения различной степени

обнаруживаются уже у 2/3 больных. [196]. ПИКН могут быть обусловлены не только самим инсультом, но и параллельно протекающим нейродегенеративным (чаще альцгеймеровским) процессом, который активируется в связи с нарастающей ишемией и гипоксией как в первые часы инсульта, так и в остром его периоде. Они усугубляются постинсультными патологическими нейропластическими процессами. Для установления роли инсульта в развитии когнитивных нарушений, кроме их объективной оценки при ОНМК, необходимо уточнять состояние интеллектуальных функций пациента до инсульта.

Малоизученным вопросом является роль и характер нарушений сна в развитии инсульта. Для решения этого актуального вопроса необходима оценка хронобиологических показателей, качества и эффективности сна пациента до развития мозговой катастрофы. Данные характеристики во многом могут предсказать тяжесть инсульта, а также развитие и выраженность когнитивных и эмоциональных нарушений. Чаще всего встречаются жалобы на затрудненное засыпание, частые ночные пробуждения, трудность встать с постели по утрам, неэффективностью сна, которые следует рассматривать как вариант инсомнии. По определению Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС-3), инсомния – это клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него, и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [114]. Нарушение сна у пациентов с инсультом, характеризуются развитием в изменении продолжительности сна, частыми ночными пробуждениями и отсутствием удовлетворенности ночным сном. Нарушается цикл «сон-бодрствование», что клинически проявляется нарушением ночного сна, повышенной дневной сонливостью или сочетанием этих проявлений. Одним из наиболее эффективных внешних времязадателей, поддерживающих 24-часовой цикл «сон – бодрствование», является уровень освещенности. Зрительные рецепторы, которые содержат пигмент меланопсин посылают информацию об уровне освещенности в супрахиазмное ядро (СХЯ), далее

происходит выработка гормонов, регулирующих циркадную активность организма. Сигнал от СХЯ поступает эпифиз и вызывает синтез и выделение в кровотоки нейрого르몬а - мелатонина. Инсульт вызывает резкое нарушение выработки мелатонина и грубую дисфункцию центра «сон – бодрствование», поэтому восстановление циркадианных ритмов после инсульта занимает значительное время [74]. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с выраженными когнитивными нарушениями часто наблюдается инверсия цикла «сон-бодрствование» с развитием бессонницы в ночное время и повышенной сонливостью днем [41]. Эти состояния нередко сопровождаются поведенческими нарушениями в виде возбуждения пациента, дезориентации и сопротивлении его осмотру медицинского персонала. Такие состояния значительно затрудняют реабилитацию больных в стационаре и в дальнейшем являются причиной эмоциональных нарушений у родственников таких больных и персонала медицинских учреждений. По данным Р.Л. Гасанова (2000), если в течение первой недели после инсульта (острый период заболевания) не происходит восстановления основных характеристик сна, то это означает неблагоприятный прогноз для жизни таких пациентов [13].

Эмоциональные нарушения, такие как депрессия, тревога, апатия, у большинства пациентов, перенесших инсульт, выходят на первое место в комбинации с когнитивными нарушениями. В исследовании Бельской Г.Н., Лукьянчиковой Л.В (2017 г.) выявлено, что депрессия в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) выявлена у 44 больных из 123, что составило 35,7%. Через 6 месяцев депрессия развилась у 5 пациентов (4%), а через год выявлена еще у 4 (3%) обследуемых, у которых отсутствовали тревожно-депрессивные расстройства в остром и раннем восстановительном периодах ИИ [4].

Ранняя диагностика указанных нарушений при инсульте повышает качество прогноза заболевания и помогает при выборе адекватной медикаментозной терапии, что позволяет повысить эффективность реабилитационных мероприятий и способствует улучшению жизни пациентов.

Однако взаимосвязь хронобиологических характеристик у больных инсультом до развития острого нарушения мозгового кровообращения на течение заболевания практически не изучена. Остается не выясненной и взаимосвязь циркадных особенностей развития инфаркта мозга, особенностей качества сна с прогнозом заболевания, в частности, с функциональным, когнитивным и эмоциональным статусом.

Цель исследования: исследовать качество сна и хронопатологические факторы риска у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Для реализации цели исследования в работе поставлены следующие **задачи:**

1. Изучить доинсультные хронопатологические характеристики, циркадианные особенности развития инсульта, качество сна в остром периоде заболевания и влияющие на эти показатели факторы.

2. Проанализировать взаимосвязь доинсультных хронопатологических характеристик, циркадианных особенностей развития инсульта, качества сна в остром периоде заболевания с когнитивным и эмоциональным статусом пациентов и оценить роль хронопатологических характеристик в формировании функциональных ограничений к концу острого периода ишемического инсульта.

3. Исследовать динамику качества сна в восстановительном периоде ишемического инсульта и роль мелатонина в развитии и коррекции нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств.

Связь с планом НИР. Работа проведена в соответствии с планом НИР Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (№ государственной регистрации 115030310058).

Научная новизна и теоретическая значимость исследования.

1. Изучены доинсультные хронобиологические характеристики, хронопатологический особенности развития инсульта и качество сна в остром периоде заболевания. Показано, что для большинства пациентов характерен ранний хронотип, утреннее развитие мозговой катастрофы и снижение качества сна. На указанные параметры влияют возраст,

представленность сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, а также клинические особенности инсульта.

2. Впервые проанализирована взаимосвязь доинсультных хронобиологических характеристик, циркадианных особенностей развития инсульта, качества сна в остром периоде заболевания с когнитивным и эмоциональным статусом пациентов и оценена роль хронобиологических особенностей и качества сна формировании функциональных ограничений к концу острого периода ишемического инсульта. Доказано, что когнитивный статус в остром периоде ишемического инсульта сопряжен с хронотипом больных, величиной «социального джетлага», временем развития инсульта, а также длительностью сна и временем нахождения в кровати в стационаре. Продемонстрировано, что малая продолжительность сна, большее время, проведенное в кровати без сна и число просыпаний ассоциированы с худшей бытовой активностью пациентов на момент выписки из стационара. Большее число ночных просыпаний по данным актиграфии сопряжено с ограничением жизнедеятельности по результатам шкалы Ренкина.

3. Впервые исследована динамика качества сна в восстановительном периоде ишемического инсульта и роль мелатонина в коррекции изученных нарушений. Доказано, что добавление к стандартной терапии в остром периоде ишемического инсульта мелатонина не влияет на траекторию когнитивного, эмоционального статуса и качество сна в восстановительном периоде заболевания.

Таким образом, теоретическая значимость исследования заключается в том, что предложена и доказана концепция влияния доинсультных хронобиологических характеристик, циркадных особенностей развития инфаркта головного мозга и качества сна на течение и исходы ишемического инсульта, в частности, на выраженность функционального и когнитивного дефектов, а также на особенности изменений эмоциональной сферы.

Практическая значимость работы.

В работе аргументирована важность в остром периоде ишемического инсульта комплексного обследования пациентов с оценкой субъективного качества сна и параметров актиграфии, как предикторов клинического и функционального статуса, показана возможность использования оценки качества сна для оценки исходов острого периода инсульта

Проведенное исследование подтвердило также информативность скрининговой оценки сновидений пациентов в остром периоде ишемического инсульта как маркера качества сна с точки зрения оценки клинического состояния и прогноза инсульта.

Показана важность при сборе и оценке анамнеза хронобиологических данных, в том числе с использованием Мюнхенского опросника и выяснения времени развития инсульта, как показателей, характеризующих сердечно-сосудистый риск и когнитивный резерв пациентов.

В исследовании не подтверждена целесообразность рутинного добавления к стандартной терапии больных инсультом мелатонина для коррекции качества сна, когнитивных и эмоциональных нарушений пациентов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Пациенты, обследованные в остром периоде ишемического инсульта, характеризуются ранним хронотипом, преимущественно утренним развитием инсульта и снижением качества сна. Хронобиологические характеристики и качество сна взаимосвязаны с возрастом, представленностью сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующими заболеваниями, а также клиническими особенностями инсульта.

2. Доинсультные хронобиологические характеристики, циркадианные особенности развития инсульта и качество сна в остром периоде заболевания связаны и могут определять когнитивный и

эмоциональный статус пациентов, также являются важными предикторами функционального статуса пациентов и его прогноза.

3. Добавление к стандартной терапии в остром периоде ишемического инсульта мелатонина не влияет на траекторию когнитивного, эмоционального статуса и качество сна в восстановительном периоде заболевания.

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблемам диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Лично проведено тестирование и сбор клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных у всех пациентов. Собственноручно в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4 выполнена актиграфия пациентам в остром периоде инсульта. Автором самостоятельно выполнен статистический анализ полученной информации и научное обобщение результатов, сформулирована научная концепция, выводы и практические рекомендации. Приносим искреннюю благодарность главному врачу ГАУЗ ПК ГКБ№4 г. Перми, к.м.н. Ронзину Андрею Владимировичу за создания благоприятных условий для реализации исследования.

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на Научных сессиях ПГМА им.ак. Е.А.Вагнера 2014, 2015гг.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе, 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 1 – в издании, индексируемых в базе данных Scopus.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактический и реабилитационный процесс неврологического отделения для больных с ОНМК, нейрохирургического отделения и отделения медицинской реабилитации Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «ГКБ№4», первичного сосудистого отделения Чусовской ЦРБ.

Полученные в диссертационном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях для врачей-интернов, клинических ординаторов и курсантов кафедр неврологии ФДПО (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В.В. Шестаков), неврологии имени В.П. Первушина (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Ю.В. Каракулова).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический список содержит 56 работ отечественных и 148 работ зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 19 диаграммами и 5 рисунков.

Глава 1. Влияние хронобиологических характеристик, циркадных особенностей и качества сна на развитие, течение ишемического инсульта, клинические особенности острого периода инфаркта мозга (обзор литературы)

Инсульт является существенной медицинской и социальной проблемой. Риск по развитию инсульта значительно возрастает с увеличением возраста. Это обусловлено длительной утратой трудоспособности, высоким уровнем смертности и инвалидизации [10, 11, 14, 52].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт занимает третье место среди причин смертности, после болезней сердца и онкологических заболеваний. На малый инсульт и транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в настоящее время приходится 82% всех случаев цереброваскулярной болезни и 60% всех случаев ОНМК [104, 193]. В ближайшие несколько десятков лет эксперты ВОЗ прогнозируют увеличение количества мозговых катастроф. Согласно прогнозам, к 2020 г. заболеваемость мозговым инсультом возрастёт на $\frac{1}{4}$ (до 7,6 млн. человек в год), что обусловлено увеличением пожилого населения планеты и ростом распространенности в популяции факторов риска инсультов [76]. В России смертность от сосудистых поражений мозга занимает 2-е место в структуре общей смертности [51]. Выявлено, что смертность на 100 тыс. населения вследствие сосудистых заболеваний мозга распределяется так: 45,2% – ишемический инсульт, 28,9% – внутримозговые кровоизлияния, 2,9% – субарахноидальные гематомы, 14,3 – инсульт неуточненный. При этом смертность при геморрагическом инсульте в возрастных группах до 65 лет превышает таковую при ишемическом инсульте, противоположная тенденция наблюдается в возрастных группах после 60 лет [77].

Летальность в стационарах в острой стадии инсульта (28-дневная летальность) составляет в среднем 22%, увеличиваясь к концу первого года на 12-15%, а в течение года умирают примерно половину больных, перенесших

инсульт. В течение первого полугодия после перенесенного первого инсульта регистрируется высокий уровень повторных инсультов [77].

Нарушение исполнительных функций, патологическая усталость, нарушение сна, и психологические симптомы (депрессия и тревога) значительно влияют на способность пациентов к возвращению в общество или домой. По сути, данные нарушения представляют «скрытую дисфункцию», связанную с инсультом, которая в значительной мере является недооцененной [7-11]. Необходимо рассматривать системный подход к двигательному контролю, который базируется на принципах построения движений Бернштейна Н.А. Данная теория построена на данных нейрофизиологии, биомеханики, психологии. Системный подход – это взаимодействие нескольких систем, которые работают синергично. Таким образом, при меняющихся условиях окружающей среды, например, при инсульте, происходит адаптация и изменение гибкости в системах организма. Согласно этой теории, для возникновения движения необходимо выполнение 3х условий: первое - наличие индивидуума, который должен выполнить движение. У данного индивидуума происходят психологические процессы, такие как память, внимание, сознание, мотивация. Второе условие - поставленная задача, т.е. какое движение необходимо выполнить. И третье условие – окружающая обстановка, которая может влиять на выполнение движения. При соблюдении всех условий обеспечивается выполнение поставленных задач и выполнение нужных движений. Это используется в реабилитационных мероприятиях, что приводит к улучшению двигательного навыка [4,5].

Психологические факторы, такие как депрессия и нарушение сна связаны с низким функциональным прогнозом и постинсультной усталостью [105, 150, 188]. Показано, что психологические факторы, такие как депрессия, нарушение сна и усталость негативно отражаются на реабилитации пациентов, перенесших инсульт [105,113,150, 188].

В последние годы неуклонно растет инвалидизация вследствие перенесенного инсульта. В России к трудовой деятельности после инсульта, по

разным источника, возвращаются не больше 3-23% пациентов, 85% больным необходима постоянная медико-социальная поддержка, 30% пациентов остаются инвалидами с грубыми неврологическими нарушениями [50, 52].

Основной целью лечения пациентов с инсультом является возвращение к бытовой, трудовой деятельности и создание приемлемых условий для его участия в жизни общества [24].

Инсульт кардинально изменяет жизнь не только больного, но и его родственников. Родственники, близкие переживают часто случившееся даже больше, чем сам пациент. На плечи близких родственников, родных внезапно обрушивается огромная ответственность – сначала они разрываются между домом, работой и посещениями больницы, а после выписки, они начинают осваивать нелегкий труд - уход за лежачим больным. Для восстановления организма после инсульта важное значение имеет качество сна. Нередко у таких больных наблюдаются проблемы со сном, которые могут проявляться как бессонницей, так и повышенной сонливостью. Причины нарушения сна могут быть различны: нарушение кровообращения вследствие поражения головного мозга после инсульта, нарушение в эмоциональной сфере больного [7, 19, 42].

1.1 Постинсультные когнитивные нарушения.

Когнитивным нарушениям (КН) как последствиям инсульта длительное время не уделялось достаточного внимания, несмотря на важность познавательных функции для качества жизни [189]. Многочисленные исследования демонстрируют связь между инсультом и развитием или прогрессированием когнитивных нарушений (КН) [81, 98, 103, 108, 156, 157, 174]. С помощью когнитивных функций реализуется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. [23, 24]. КН - дефекты наиболее сложных функций головного мозга, возникающие вследствие органической патологии головного мозга различной этиологии и негативно влияющие на качество обучения, социальной, профессиональной и бытовой активности. КН могут быть легкими, умеренными и достигать степени деменции [56], основной чертой, которой является нарушение профессиональной

деятельности, бытовой и/или социальной адаптации [56, 79, 83]. ПИКН рассматриваются как один из вариантов сосудистых когнитивных нарушений (СКН) – любых когнитивных нарушений, вызванных или ассоциированных с сосудистыми факторами риска (ФР) [86, 200, 201, 202]. ПИКН имеют временную связь с инсультом (3-6 месяцев). У пациентов, перенесших инсульт, легкие и умеренные когнитивные нарушения отмечаются примерно в половине случаев, деменция – в 10–20% случаев [9, 47, 70]. Перенесенный инсульт в 4–12 раз увеличивает риск возникновения деменции. При этом деменция чаще возникает у мужчин и у пациентов в возрасте до 80 лет, а также при левополушарной локализации инсульта. Инсульт может расцениваться как естественную причину когнитивных нарушений лишь у 50% больных с постинсультной деменцией. Впервые выявленная деменция наблюдается у 5,4% пациентов старше 60 лет и 10,4% больных старше 90 лет через 1 год после инсульта [89].

Считается, что около 35 миллионов людей во всем мире страдают деменцией [62]. Прогнозируется удвоение заболеваемости деменцией каждые 20 лет. [88].

ПИКН включает в себя различные виды когнитивных нарушений, которые могут возникнуть после инсульта. Сосудистые когнитивные нарушения являются вторым по частоте типом когнитивных нарушений после болезни Альцгеймера. Они считаются основной причиной клинического дефицита, ухудшающего познавательную деятельность в результате сердечно-сосудистых заболеваний, ишемического или геморрагического поражения мозга [141, 192]. Постинсультная деменция, особенно сосудистая деменция, может затрагивать до 21% пациентов, перенесших инсульт через три месяца [80]. При этом частота развития деменции увеличивается на 3% каждый год [87, 90, 148, 155], а когнитивные нарушения от легкой степени до деменции обнаруживаются у 2/3 больных [196].

ПИКН являются важной медико-социальной проблемой по многим причинам. Учитывая уменьшение смертности после перенесенного инсульта и увеличением доли пожилых лиц можно предполагать увеличения встречаемости ПИКН, в т. ч. и деменции (Левин О.С.2007, 2010). Наличие ПИКН связано с

худшим восстановлением неврологического статуса после инсульта [53], высоким риском повторного инсульта [63, 148], высокой смертностью [62,145, 193], высокой степенью зависимости от окружающих и низкой функциональной активностью. Причем, КН являются более мощным негативным, в отношении функционального восстановления, фактором, нежели возраст и моторный дефект [69, 87, 102, 122,192, 195, 198, 202].

1.2 Негативное влияние изменений в психоэмоциональной сфере на течение острого периода инсульта.

Тревожно-депрессивные расстройства как одна из форм аффективных нарушений в последнее время привлекает к себе все больше внимания со стороны неврологов, так как сочетание эмоциональных нарушений, сопутствующей патологии относится к числу неблагоприятных факторов, ухудшающих процессы лечения и реабилитации.

Изменения в психо-эмоциональной сфере относится к числу факторов, которые отрицательно влияют на реабилитацию больных с инсультом [117]. Постинсультная депрессия впервые была описана в 1980 г. [169] как одно из возможных осложнений инсульта. Данное состояние наблюдается у 25-50% больных с инсультом [26]. Наибольшая частота развития депрессии наблюдается в позднем восстановительном периоде заболевания. Показано, что развитие депрессии у больного с инсультом, увеличивает риск смерти в ближайшие годы. Наблюдение более 2000 пациентов с постинсультной депрессией продемонстрировало, что вероятность смерти в течение 3 лет у них на 10% выше, чем у больных без эмоциональных расстройств [92]. В течение первого года после инсульта депрессия повышает смертность на 50% по сравнению с пациентами, у которых она не развилась [93].

Большое количество клинических исследований не выявило значимых различий частоты развития депрессии у больных с инсультами в правом и левом полушариях мозга [94, 152]. Другие исследования продемонстрировали

существование нейроанатомических и патофизиологических предпосылок развития депрессии, включающих размер и локализацию очага поражения.

В качестве возможных причин возникновения постинсультной депрессии рассматриваются реакция больного на внезапно развившуюся “катастрофу”, на беспомощность, ограничение социальной и профессиональной активности; “обострение” преморбидных свойств личности (наличие депрессивных эпизодов в анамнезе); локализация очага поражения и/или снижение метаболизма в “депрессогенных” зонах головного мозга (левая височная доля, таламус, базальные ганглии, лимбическая кора); дисбаланс между серотониновым и норадреналиновым обменом; осложнение длительной лекарственной терапии и сочетание описанных выше факторов [20].

Обсуждаются генетические предпосылки к развитию депрессии после инфаркта мозга [94, 173]. Выявлено, что у больных с постинсультной депрессией часто выявляются изменения гена, ответственного за транспорт серотонина [173]. Взаимодействие генетических и анатомических факторов может играть основную роль в развитии эмоциональных нарушений [172].

Ряд исследователей предполагает вероятность существования так называемой сосудистой депрессии, которая возникает у пожилых (после 65 лет) с цереброваскулярными факторами риска (гипертоническая болезнь, СД, дислипидемия, атеросклероз сонных артерий, нарушением ритма сердца), перенесших инсульт или имеющих множественные «немые» лакунарные инфаркты, или поражение субкортикальных отделов белого вещества левого и правого полушарий мозга [192]. По мнению авторов, данные изменения могут приводить к снижению объема подкорковых и лимбических структур и нарушению лобно-подкорковых связей, отвечающих также за эмоциональную сферу.

В клинической картине постинсультной депрессии обычно преобладают жалобы на сниженное, подавленное настроение, нарушение сна, снижение работоспособности, присутствуют общие соматические симптомы. Выявлено, что

депрессия значительно затрудняет оценку неврологического статуса больного, значительно ухудшает качество жизни пациентов с инсультом и снижает эффективность реабилитационных мероприятий в стационаре [59, 137]. Низкая мотивация пациента - одним из основных механизмов отрицательного влияния депрессивных расстройств на результат восстановительного лечения [92, 153].

Диагностика депрессии должна проводиться на основе наблюдения, беседы с больным с учетом анамнеза и объективных данных, полученной от знакомых или родственников, а также на основании установленных диагностических критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и DSM-4 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) [43].

Диагностику постинсультной депрессии затрудняют постинсультные когнитивные расстройства, в результате чего пациенты не могут самостоятельно в полной мере описать свои эмоции и жалобы.

При лечении постинсультной депрессии применяются антидепрессанты и психотерапия. Наиболее эффективно в лечении постинсультной депрессии это комбинация данных методов [115, 150, 199]. В качестве психотерапевтических методик при постинсультной депрессии применяют когнитивно-поведенческую терапию, которая используется для профилактики депрессии, а при ее развитии она дополняет лечение антидепрессантами [151].

Когнитивная часть когнитивно-поведенческой терапии базируется на возможности улучшения состояния при позитивном взгляде больного на сложившуюся ситуацию. Поведенческая часть направлена на повышение бытовой и социальной активности, а в редких случаях и профессиональной деятельности [151].

Несмотря на значительный интерес неврологического и психиатрического сообщества к проблеме постинсультной депрессии, в последние годы не выясненным остается ряд вопросов, например, взаимосвязь данного состояния с нарушениями сна и уровнем секреции мелатонина.

Другим эмоциональным нарушением после инсульта является тревожное расстройство. Частота развития тревожного расстройства у больных, перенесших

инсульт, может достигать 60–70%, а в популяции может не превышать 15% [66]. Тревожное расстройство, как и постинсультная депрессия, оказывает значительное воздействие на течение восстановительного периода и исход реабилитационных мероприятий [15]. По данным ряда исследований, тревожное расстройство в восстановительном периоде инсульта при наличии выраженных неврологических нарушений оказывает существенное влияние на реабилитацию и ресоциализацию таких пациентов [17,18,31]. Симптомы тревожного расстройства в значительной мере замедляют восстановление нарушенных функций у постинсультных пациентов, увеличивая длительность восстановительного периода.

Чаще всего при эмоциональных нарушениях выявляются структурно–функциональные и нейрохимические изменения в ЦНС [35]. Ишемическое повреждение мозга также приводит к структурным изменениям в нервной ткани.

Наиболее частыми факторами риска тревожных нарушений, развивающегося после перенесенного инсульта, являются: наследственность, пол (чаще женский), возраст, психоэмоциональные нарушения в анамнезе, преморбидные особенности личности, ранее перенесенный мозговой инсульт [15].

Многими исследованиями доказана роль эпифиза в развитии депрессии и сезонных аффективных расстройств [55], а также нарушения выработки мелатонина при депрессивных расстройствах [27]. Одной из причин этого может являться тот факт, что концентрация мелатонина в слюне или крови и его основного метаболита 6-сульфатомелатонина в моче имеет значительные колебания у депрессивных пациентов в острой фазе заболевания [130].

Нарушение циркадных ритмов является важным фактором в развитии заболеваний, связанных с изменением настроения, в частности, депрессии [96]. Статистика представленности нарушений цикла «сон–бодрствование» при депрессии колеблется от 83% до 100%, что определяется различными методическими возможностями их оценки; при полисомнографических исследованиях это всегда 100% [32].

Существует тесная связь между нарушением циркадных ритмов и некоторыми наиболее характерными симптомами клинической депрессии, такими как позднее засыпание, качество сна, сон, не приносящий чувства отдыха, раннее утреннее пробуждение, чувство усталости днем, субъективное ощущение отсутствия утренней энергии, хорошего настроения и активности [73].

Восстановление нормальной хронобиологии должно быть маркером эффективности антидепрессивной терапии, поскольку невозможность восстановить нормальный циркадный ритм является предиктором персистенции симптомов или раннего рецидива депрессивного расстройства [75].

Восстановление циркадных ритмов в ходе лечения депрессии имеет существенное значение для нормализации ежедневного цикла сон – бодрствование, синхронизации других основных нейрогуморальных (колебания концентрации мелатонина и кортизола в плазме крови), физиологических (температура тела) и когнитивных (бдительность, внимание) параметров [12].

1.3 Нарушения сна при инсульте и их влияние на течение заболевания.

Нарушения сна входят в клиническую картину практически любого заболевания у пациентов пожилого возраста, поэтому наиболее часто пациенты с такими жалобами обращаются к неврологам. В госпитальной неврологической популяции частота нарушений сна выявляется в 40-83% в зависимости от формы основной патологии. Нарушение сна является облигатным и для больных инсультом и негативно влияет на его течение [40].

Расстройство сна или инсомния, – это субъективное ощущение недостаточности сна, включающее в себя такие симптомы, как трудность засыпания и поддержания сна, раннее пробуждение, невозможность заснуть или плохое его качество [68]. Сон очень важен для консолидации памяти у здоровых людей. Нарушение сна после инсульта может быть вызвано несколькими причинами, в том числе структурным поражением мозга, нейрогуморальными расстройствами, психологическими, личностными и социальными факторами. Поэтому, их довольно трудно оценить с помощью традиционного медицинского осмотра [113].

С возрастом, некоторые составляющие сна, как правило, претерпевают изменения. Пожилым людям требуется больше времени, чтобы заснуть, уменьшается эффективность сна, снижается уровень медленного сна [180]. Нарушения сна характерно для болезни Альцгеймера, но способствует ли оно ухудшению памяти, неизвестно. Инсомния в настоящее время рассматривается как официальный фактор риска развития амнестических и других умеренных когнитивных нарушений [185].

Частота встречаемости, клиническое значение и возможности лечения расстройств цикла «сон — бодрствование» при инсульте известны недостаточно. Причем данные расстройства встречаются довольно часто и могут быть легко распознаны на основании клинических данных и жалоб пациентов.

Клинические проявления инсульта связаны с циклом «сон – бодрствование». В большинстве случаев инсульты развиваются в утреннее и дневное время, реже - в период ночного сна. Жалобы на нарушение сна отмечаются в 45–75% случаев, а по объективным данным – в 100% случаев. Это может усиливать инсомнию, инверсию цикла «сон-бодрствование» [33]. Изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное значение в отношении прогноза заболевания. Эти изменения носят неспецифический характер, который заключается в уменьшении длительности глубоких стадий сна и увеличении поверхностных стадий и бодрствования. Также уменьшаются качественные показатели сна. В случаях неблагоприятного исхода заболевания исчезновение стадий сна происходит в следующем порядке: быстрый сон, дельта-сон, вторая стадия. Выживаемость больных инсультом, у которых имеются все стадии сна, составляет примерно 89%. При отсутствии фазы быстрого сна прогноз выживаемости достигает 50%. При исчезновении фазы быстрого сна и дельта-сна выживаемость падает до 17%. [33].

Результаты исследования 277 пациентов с инсультом говорят, что в течение первого месяца частота нарушения сна достигала 57 % (у 18 % она возникла впервые) [120]. Инсомния в остром периоде инсульта чаще вызвана осложнениями, а не самим поражением головного мозга. Определенную роль

могут играть такие факторы как шум, избыточное освещение, так и сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность, депрессия, боль).

Исследования, посвященные оценке нарушений сна в остром периоде инсульта и их влиянию на неврологический и когнитивный дефицит, эффективность реабилитации немногочисленна, а их результаты неоднозначны. Так, И.Г. Рагинене и Ф.А. Ахапкин (2014г.) изучили сомнологические нарушения у больных с острой сосудистой патологией. В их исследование были включены всего 20 пациентов: 12 мужчин (60%) и восемь женщин (40%) со средним возрастом 67 лет. У всех больных были диагностированы нарушения мозгового кровообращения в различных бассейнах (ОНМК в бассейне СМА, ОНМК в ВББ, ТИА). Для оценки показателей сна использовалась анкета оценки субъективных характеристик сна. В результате исследования нарушение сна наблюдалось в 90% случаев. В структуре жалоб преобладали интрасомнические (большое количество ночных пробуждений (65%), множественные ночные сновидения (70%)) и постсомнические (недостаток качества сна (90%), снижение качества утреннего пробуждения (85%)) расстройства.

Большее количество больных – 80, проанализировали, Jinil Kim et al (2015). Они изучили состояние сна у пациентов с малым инсультом в остром периоде и оценили его влияние на функциональный статус. Качество сна оценивалось, в частности, с помощью Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI). Было выявлено, что результаты реабилитационных мероприятий оказались лучше у пациентов, которые хорошо спали, а PSQI коррелировал со шкалами, отражающими неврологический дефицит [197]. Результаты анкеты длительности сна были связаны с пожилым возрастом, низким социально-экономическим статусом, сахарным диабетом и сосудистыми заболеваниями [204]. Кроме того, недостаточная продолжительность сна была связана с худшими результатами шкалы MMSE после исключения депрессивных симптомов и приема лекарственных препаратов, ухудшающих когнитивные функции (например, антидепрессанты, антиконвульсанты) [65, 91, 178, 179].

Уменьшение продолжительности сна в постинсультный период приводит к увеличению длительности периода восстановления функций. Очень часто бессонница связана с депрессией, нарушением исполнительных функций. Это может привести к ограничению возможности реабилитационных мероприятий. У пациентов, перенесших инсульт, наблюдается и широкий спектр нарушений бодрствования. Главным образом, постинсультный период характеризуется увеличением продолжительности сна, сонливостью днем, также повышается утомляемость. У пациентов снижается мотивация, они становятся рассеянны, ухудшается настроение. Это сказывается на эффективности интенсивной реабилитации в условиях стационара.

1.4 Инсульт как хронобиологическая патология.

Существует точка зрения, согласно которой как сердечно-сосудистые заболевания приводят к инсульту, так и само ОНМК являются хронопатологией. Разница между биологическими и социальными часами может привести к так называемому «социальному джетлагу», который является характерной чертой современной жизни [186]. Впервые термин был предложен М. Wittmann и соавт. в 2006 г. В Международной классификации расстройств сна «социальный джетлаг» выделен в отдельную нозологию. Часто можно встретить и другое название «социального джетлага» - десинхроноз, т.е. рассогласование ритмов. Десинхроноз может быть связан с биологическими причинами, такими как соматические заболевания, прием лекарственных препаратов, так и социальными, например, смена часовых поясов, сменный график работы. Различают эндогенный и экзогенный десинхроноз, которые делятся на несколько групп: фотодесинхронозы, бародесинхронозы, термодесинхронозы, десинхронозы перемещения, гелиодесинхронозы и социальные десинхронозы. Существуют 4 стадии десинхроноза: 1. Стадия временного рассогласования; 2. Стадия регуляторных нарушений; 3. Стадия энергетических или биохимических нарушений; 4. Стадия структурных нарушений. Внутренний десинхроноз возникает при рассогласовании внутри организма биоритмов, основным водителем которых является СХЯ. Одним из частых нарушений циркадианного

ритма является синдром циркадианного амплитудного расстройтва, для которого характерно уменьшение эскреции гормонов, отвечающих за цикл «сон-бодрствование». Данное нарушение приводит у повышенной утомляемости днем и снижением качества сна.

«Социальный джетлаг» проявляется бессонницей с трудностью засыпания и частыми ночными пробуждениями, также дневной сонливостью. Это может сопровождаться признаками астении, общей слабостью, снижением работоспособности, сниженным фоном настроения и концентрации внимания. Диагностика десинхроноза основывается на сборе жалоб и анамнеза пациента. Как малая, так и большая продолжительность сна являются факторами риска ишемического инсульта (ИИ) [181]. Так же известно, что сменный график работы повышает риск развития ишемического инсульта даже после контроля и коррекции сосудистых факторов риска [170]. Низкое качество сна или его продолжительность вне зависимости от причины значительно затрудняет и замедляет реабилитацию пациентов, в то время как лечение и коррекция инсомнии может максимизировать восстановление после инсульта [177].

Согласно одному из основных постулатов биоритмологии, любые физиологические процессы испытывают колебания во времени в форме биологических ритмов разной длительности. Наиболее значимые для человека являются биоритмы с околосоуточным или циркадианным периодом. Кроме того, существуют инфрадианные (недельные, например, сезонные изменения эндокринных изменений) и ультрадианные (околочасовые, например, выработка ферментов, гормонов) биоритмы. Колебательные процессы характерны заболеваниям головного мозга, например, при инсульте.

В силу комплексной природы инсульта с хронобиологических позиций он определяется сочетанием эндогенной циркадианной ритмики величины артериального давления, сосудистого тонуса, реологических свойств крови, работы сердца, на которые наслаиваются разные экзогенные циклические влияния (физическая и психоэмоциональная активность, приём лекарств и т.п.). Эти влияния выполняют порой триггерную роль. Совпадение во времени процессов

гиперкоагуляции и агрегации со снижением фибринолитической активности крови повышает риск тромбоэмболических заболеваний, в частности, инсульта [2]. Показано, что развитие ишемического инсульта представлено в виде одного утреннего пика [95]. При этом 28-дневная летальность выше именно для "утренних" мозговых катастроф [118]. Рассматривается роль кальцификации эпифиза в качестве фактора риска ишемического инсульта [145].

1.5 Роль мелатонина в интегративной регуляции сна, когнитивных функций, эмоциональной деятельности.

Важнейшую роль в формировании цикла «сон-бодрствование» играет мелатонин. Мелатонин является естественным гормоном, который секретируется шишковидной железой и дополнительными тканями, такими как сетчатка, кишечник, костный мозг, почки, астроциты, тромбоциты, и глиальные клетки. [125, 126, 159]. Значительная мелатонина секретируется эпифизом. Секреция мелатонина синхронизирована с циклом день-ночь, пик концентрации в плазме наблюдается в ночное время (200 пг/мл), минимальное количество вырабатывается в дневное (10 пг/мл). Предшественник мелатонина - плазменный триптофан, который превращается в серотонин. Депонирование мелатонина в эпифизе не возможно, поэтому плазменная концентрация полностью отражает активность эпифиза [146]. Процесс биосинтеза мелатонина носит циркадный характер [194].

Регуляция синтеза мелатонина осуществляется ретиногипоталамическим трактом (РГТ), который берет начало в сетчатке глаза и проецируется на супрахиазмальное ядро (СХЯ) - основной генератор циркадного ритма [146]. В течение светлой части дня активность супрахиазмального ядра (СХЯ) увеличивается, а высвобождение НА в области эпифиза, наоборот, снижается. В темную фазу вечера и ночи СХЯ ингибируются, а под действием повышенного содержания НА синтез мелатонина увеличивается [127].

Известно, что секреция мелатонина претерпевает изменения с возрастом. Пик секреции наблюдается в возрасте 3-6 лет. С возрастом ритм секреции мелатонина постепенно затухает и может полностью угаснуть к пожилому возрасту [60].

Защитные эффекты мелатонина в остром периоде инсульта (в течение двух дней с начала окклюзии сосуда) в основном связаны с тем, что мелатонин является прямым и косвенным антиоксидантом. Антиоксидантные действия мелатонина включают нейтрализацию свободных радикалов и повышение активности антиоксидантных ферментов [131, 132]. Это означает, что введение мелатонина может уменьшать повреждение головного мозга. Способность мелатонина снижать окислительное повреждение, вызванное ишемией, было показано и на примере сердца, печени [124, 140, 157] и почек [166]. Мелатонин снижает апоптоз клеток после инсульта. В совокупности, в острой стадии гипоксии головного мозга (ишемии) мелатонин показывает способность уменьшать повреждения головного мозга за счет 1) снижения окислительного стресса, 2) стимулирования функций митохондрии, 3) снижения эксайтотоксичности, 4) подавления воспаления и 5) уменьшения апоптоза [100].

Важную роль в поддержании бодрствования играет гистаминергическая система, расположенная в туберомамиллярном ядре заднего гипоталамуса. Туберомамиллярное ядро – это единственный источник гистамина в головном мозге. Наиболее влиятельные восходящие проекции направляются в нейрогипофиз, дофаминсодержащие области вентральной покрышки среднего мозга и компактной части черной субстанции, базальную область переднего мозга, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии, а нисходящие – в мозжечок, продолговатый и спинной мозг [110, 203].

Важны взаимосвязи между гистаминергической и орексин/гипокретинергической системами мозга. Медиаторы этих двух систем действуют содружественно, играя необыкновенную роль в поддержании бодрствования. Оба пептида орексина возбуждают гистаминовые нейроны через свои рецепторы 2-го типа. Нарушение синтеза гистамина или одного из его

механизмов ухудшает как качество сна, так и бодрствования, в результате чего появляется сонливость и поведенческие нарушения [108].

В последнее время многие исследования показали, что орексин, широко известный как регулятор нейропептида сна / бодрствования и аппетита, связан с апоптозом нейронов, функцией памяти и симптомами депрессии. Некоторые исследования продемонстрировали роль орексина в регуляции артериального давления [64], воспаления [139], функции памяти, обучении [101, 163, 168] и депрессии [99].

Имеется высокая распространенность инсомнии у пациентов с КН в результате различных заболеваний [37, 38, 39, 78]. Связь КН и снижения качества сна может быть результатом ряда процессов. Пациенты, жалобы которых связаны с нарушением сна, часто имеют жалобы и нарушение памяти и внимания. Нарушения сна у пациентов с выраженными КН часто сопровождается ранним развитием нарушений поведения и сопровождается апатией и низкой мотивацией. Вследствие апатии, пациенты с выраженными КН не испытывают потребности в физической активности и большую часть времени проводят в постели. Ввиду чего прогрессирует снижение внимания и ухудшается психическая активность, пациенты чаще спят днем, что приводит к недостаточному ночному сну и развитию инсомнии, которая связана с нарушением правил гигиены сна.

В настоящее время существует две гипотезы в отношении механизмов, лежащих в основе консолидации памяти во время сна. Гипотеза синаптического гомеостаза [184] предполагает, что консолидация памяти является побочным результатом уменьшения синаптических связей, которое происходит во время сна. Кодирование информации во время бодрствования приводит к увеличению синаптических связей в головном мозге. Сон глобально уменьшает размер синаптических связей до уровня, который является устойчивым с точки зрения энергии, что позволяет повторно использовать синапсы для будущего кодирования [121, 133].

Гипотеза активной консолидации памяти предполагает, что активный процесс консолидации это результат избирательного повторной активации воспоминаний во время сна [164].

Многие исследования показывают снижение уровня мелатонина в плазме (в большей степени, чем при нормальном старении) и нарушение нормального циркадного ритма у пациентов с деменцией [134, 165, 185]. Известно, что у пациентов с деменцией имеет место нарушение структуры сна [183], при этом, взаимосвязь секреции мелатонина и состояния сна хорошо известна [162], как и связь между сном и когнитивными функциями (нарушенный или недостаточный сон может вносить вклад в трудности при решении задач, требующих концентрации внимания и памяти [142]).

На основании мета-анализа ряда крупных исследований, опубликованного в 2009 году, группа экспертов Кохрановского научного общества пришла к выводу, что в настоящее время не имеется достаточных доказательств, подтверждающих использование мелатонина для лечения КН, связанных с деменциями и БА [128].

Мелатонин имеет ряд физиологических функций, в том числе регулирование циркадных ритмов, подавлении окисления биомолекул, и удаление свободных радикалы. Кроме того, мелатонин играет нейропротекторное роль против временной или постоянной ишемии мозга [161].

Выявлено, что инсульт нарушает как начало, так и конец секреции мелатонина, которые служат наиболее постоянными и прямыми маркерами циркадного времени. В острой фазе инсульта в целом ритм секреции мелатонина присутствует, но его фазы изменены. В одном из исследований [138] принимали участие пациенты в остром периоде первого ишемического инсульта в передней системе циркуляции (n=127). Оценивалось содержание мелатонина и 6-СОМТ в порции мочи, собранной с 20:00 до 08:00 в течение 1 дня инсульта. Было выявлено, что экскреция мелатонина была значительно снижена при ишемическом инсульте по сравнению с контролем, тогда как уровень 6-СОМТ не был достоверно снижен. Но дополнительный анализ по полу и возрасту показал, что мелатонин был значительно снижен только у мужчин, но не у женщин.

Содержание мелатонина и 6-COMT было значительно снижено при ишемическом инсульте по сравнению со здоровыми добровольцами возрастной группе старше 70 лет. Показано, что мелатонин может уменьшать риск ишемии мозга, вызванной гипоперфузией, меняя нижнюю границу ауторегуляции церебрального кровотока на более низкий уровень давления, улучшая церебральный дилататорный резерв [129].

Имеются исследования с использованием мелатонин-содержащих лекарственных препаратов у пациентов с инсомнией в сочетании с КН. Было обследовано более 2000 пациентов. Мелаксен назначался в дозировке 3 мг за 40 минут до сна, длительность терапии 24 дня. Результаты исследования показали, что на фоне приема мелаксена отмечалось улучшение субъективных характеристик сна, отрицательной динамики КН выявлено не было [38].

1.6 Возможности коррекции дисбаланса мелатонина при инсульте.

Современное лечение и коррекция нарушений сна в основном представлено снотворными средствами, влияющими на постсинаптический ГАМК-ергический комплекс. Группы снотворных средств включают барбитураты (применяются редко), бензодиазепины, циклопирролоны, имидазопиридины. Эти препараты одинаково влияют на структуру сна - увеличивают время сна, снижают длительность засыпания, уменьшают преобладание поверхностных стадий ФМС, время бодрствования и двигательной активности во сне. Проблема возникает при назначении гипнотика с наименьшим числом побочных влияний и осложнений.

Чаще всего жалобы на нарушения ночного сна предъявляют больные с невротическими расстройствами. Инсомния входит в критерии диагноза различных невротических расстройств. Нарушения сна преобладают в жалобах в 70% случаев, а по объективным критериям нарушения сна встречается в 100%. Немаловажная роль в развитии нарушений сна принадлежит эмоциональным нарушениям - тревоге и депрессии. Например, при различных вариантах депрессивных расстройств выявляются нарушения ночного сна в 80–100% случаев. Инсомния при депрессии может быть как маской депрессии, так жалобой одной из многих. Нарушение сна при депрессии имеет свои особенности, в

частности: ранние утренние пробуждения и короткий латентный период быстрого сна. Повышенный уровень тревоги чаще проявляется пресомническими нарушениями, а по мере течения заболевания – интрасомническими, и постсомническими жалобами.

Учитывая облигатность расстройств сна при инсульте, требуется включение в лечение препаратов, обладающих снотворным эффектом. При нарушениях ночного сна у больных инсультом наиболее уместно назначение мелатонина. Фармакотерапию инсомний у данной категории больных следует рассматривать не с позиций традиционного симптоматического подхода к назначению снотворных средств – достижению одноразового гипногенного эффекта, – а с точки зрения нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС и нейропротекции, а также в условиях десинхроноза. Именно с таких позиций следует оценивать преимущества мелатонина в качестве снотворного средства. [34].

Применение мелатонина в качестве эффективного и безопасного гипнотика при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии, а также при стрессогенных реакциях имеет обширную доказательную базу [1, 22, 35, 38; 123]. Хотя по мощности собственно гипногенного эффекта мелатонин и уступает традиционным гипнотикам – бензодиазепинам и Z-препаратам, он превосходит их, прежде всего, по критериям мягкости и физиологичности действия. Сон в результате приема мелатонина максимально близок к естественному, без нарушений его структуры. Под влиянием мелатонина ускоряется засыпание, уменьшается число ночных пробуждений и увеличивается общая продолжительность сна. Мелатонин также характеризуется высоким уровнем безопасности, полным отсутствием постсомнического синдрома и психомоторных нарушений. Существенные преимущества препаратов мелатонина при инсульте связаны также с нейропротективным, антиоксидантным и вазотропным его эффектом. Мелатонин рекомендуется назначать со 2-3 суток, т.е. в острейшем периоде инсульта нахождения пациента в стационаре, продолжить прием на

реабилитационном этапе и ситуационно при инсомнии в сочетании с эмоциональными нарушениями [3]. Итак, мелатонин можно рассматривать как уникальный биорегулятор, адаптоген и стабилизатор деятельности всего организма и, в частности, функций ЦНС. Его терапевтический потенциал существенно превосходит по широте подавляющее большинство известных нейрофармакологических средств. Следует помнить, что инсомнии не просто служат одним из наиболее характерных проявлений десинхроноза и маркером нарушений процессов адаптации, но и в большинстве случаев связаны с эмоциональными и когнитивными нарушениями, цереброваскулярной, нейродегенеративной либо психосоматической патологией. Поэтому коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина становится не просто результатом гипногенного эффекта, а затрагивает нормализацию деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы центральной регуляции во всей их комплексности [37]. Однако данные о влиянии препаратов мелатонина в гипногенных дозах на динамику когнитивного, эмоционального и функционального статуса больных инсультом отсутствуют.

1.7 Актиграфия как метод диагностики объективного нарушения сна.

Актиграф - маленькое, неинвазивное, напоминающее часы устройство, которое одевается на запястье и содержит акселерометр для контроля количества движений за единицу времени. Также он содержит: пьезоэлектрический акселерометр, фильтр низких частот (отфильтровывает все, кроме 2-3 Гц, для устранения внешних вибраций), таймер запуска / остановки, позволяющий накапливать значения, память для хранения данных, интерфейс (USB) для программирования устройства и загрузка данных из памяти. Термин актиграфия относится к методам с использованием миниатюрных компьютеризированных наручных часов, подобных устройствам для мониторинга и сбора данных, генерируемых движениями. Большинство актиграфов содержат аналоговую систему для обнаружения движений. В некоторых устройствах пьезоэлектрический луч обнаруживает движение в двух или трех осях, и

обнаруженные движения переводятся в цифровые данные, накопленные в течение заранее заданных интервалов времени и сохраняются во внутренней памяти. Актиграф может собирать данные непрерывно в течение длительного периода. Данные загружаются на компьютер с использованием специальных интерфейсных модулей или других форм каналов связи.

С конца 1970-х годов все большее число исследований продемонстрировали актуальность современной актиграфии в оценке сна и бодрствования, и в обеспечении организации и качества сна. Преимущества актиграфии над традиционным полисомнографическим исследованием заключается в том, что с помощью актиграфии можно записать двигательную активность 24 часа в сутки в течение нескольких дней и даже недель. В 1995 году Sadeh et al., под руководством Американской Ассоциации расстройств сна (в настоящее время называемая Американской академией медицины сна, AASM), проанализировал текущие знания о роли актиграфии в оценке нарушений сна. Они пришли к выводу, что актиграфия предоставляется полезной и, что это может быть «экономически выгодный метод» для оценки специфических расстройств сна. Имеются доказательства, что актиграфия может обнаружить циркадную фазу у пациентов с большей латентностью сна (уровень доказательности 1A-2B) [84; 135,136].

Были проведены сравнительные исследования актиграфии и полисомнографии. Полисомнография использовалась в качестве золотого стандарта в исследованиях. Данные полисомнографии оценивались согласно с традиционными критериями и были сопоставлены с актиграфическими необработанными данными [119]. Описана довольно тесная связь между субъективными характеристиками сна и актиграфией, когда сон был искусственно нарушен[171].

Актиграфия используется в оценке сна у пациентов, подозреваемых в нарушениях суточного ритма (цикла «сон-бодрствование»). Полисомнография обычно не оценивает цикл «сон-бодрствование», но может быть использована,

чтобы исключить другие первичные расстройства сна [154]. Обновление Американской ассоциации расстройств сна за 2015 год рекомендует использование актиграфии при оценке и лечении нарушений сна. Это позволило разработать основанные на фактических данных рекомендации по использованию актиграфии в клинических условиях.

После обзора литературы / исследований в отношении актиграфии, Комитет по стандартизации практики и совет директоров Американской ассоциации медицины сна сделали десять конкретных рекомендаций по использованию актиграфии в клинической практике: 1) Действующий способ помочь в определении характеристик сна у здоровых лиц и у пациентов с нарушениями сна; 2) Показана возможность оказания помощи пациентам с нарушением сна, сменой режима сна, нарушениями циркадного ритма, реактивной задержкой и синдромом сна в течение 24 часов; 3) Когда метод полисомнографии недоступен, актиграфия указывается как метод оценки общего времени сна у пациентов с обструктивным апноэ сна и может улучшить точность оценки тяжести обструктивного апноэ сна; 4) Показан как метод для характеристики циркадных ритмов или бессонницы (включая связь с депрессией); 5) Показана суточная оценка и оценка среднего дневного сна при гиперсомнии; 6) Важный критерий результата при оценке реакции на лечение при нарушении суточного ритма; 7) Показана оценка показателей при лечении бессонницы; 8) Показано характеризовать / контролировать сон и циркадные ритм-паттерны и результаты лечения пациентов среди пожилых людей; 9) Показана для характеристики и мониторинга сна / циркадного ритма и результатов лечения среди пожилых пациентов жителей дома престарелых; 10) Показана для определения параметров сна / ответов на лечение у здоровых младенцев, детей и специальных педиатрических групп, у которых традиционную полисомнографию трудно выполнять или интерпретировать.

Исследование, опубликованное в журнале «Клиническая медицина сна» (август 2011 г.) [67] документирует сильную корреляцию между актиграфией и домашним компьютером Safiro Unit (12 каналов). Было обследовано всего 3135

человек, из них у 896 с одновременным использованием полисомнографии и актиграфии. Количество характеристик, связанных со сном, оказало значительное влияние на точность актиграфии и должно учитываться при использовании актиграфии для скрининга нарушений сна.

Таким образом, хотя актиграфия не так точна как полисомнография, для оценки некоторых характеристик сна, исследования в целом согласуются с тем, что актиграфию можно использовать для записи непрерывных и длительных периодов времени. Актиграфия может играть важную роль в медицинской практике у пациентов с нарушениями сна. Тем не менее, ее нельзя в полной мере соотносить с полисомнографией, которая содержит по крайней мере 3 различных типа данных (ЭЭГ, ЭОГ, ЭМГ).

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика наблюдений.

Исследование проводилось на базе неврологического отделения ГБУЗ городская клиническая больница №4 г. Перми в период с 2013 по 2015 годы. В исследование включено 180 пациентов в остром периоде первого и повторного ишемического инсульта любой локализации. Все пациенты дали письменное согласие на проведение исследования, были обследованы лично автором.

С целью стандартизации исследования были использованы критерии включения и исключения пациентов в исследование.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

1. Ишемический инсульт в остром периоде;
2. Первый и повторный ишемический инсульты;
3. Любая локализация очага инфаркта;
4. Сохранный уровень сознания на момент проведения нейропсихологического исследования.

Критериями исключения пациентов из исследования явились:

1. Транзиторная ишемическая атака;
2. Нарушение сознания на момент проведения нейропсихологического исследования;
3. Выраженные речевые и двигательные нарушения на момент проведения нейропсихологического исследования;
4. Тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации;
5. Тяжелая черепно-мозговая травма в анамнезе;
6. Прием препаратов, значительно влияющих на когнитивные функции.

Все 180 пациентов, принявших участие в исследовании, удовлетворяли критериям включения. Среди них было 119 мужчин и 61 женщина в возрасте от 33 до 86 лет. Распределение обследуемых лиц по возрастному и гендерному признаку представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов обследуемой группы по полу и возрасту

Возрастная группа	Всего пациентов	Мужчины (количество)	Женщины (количество)
31-40	3	2	1
41-50	21	17	4
51-60	59	43	16
61-70	56	38	18
71-80	38	16	22
>80	3	3	0
Всего	180	119	61

Средний возраст в группе больных инсультом составил $62,1 \pm 9,86$ года ($M \pm StD$). В обследуемой группе в целом, а также среди мужчин преобладали пациенты в возрасте 51-60 лет, тогда как среди женщин – в возрасте от 71 до 80 лет. 83 (46,1 %) пациента в группе обследования был не старше 60 лет, а 139 пациентов (77,2%) – не старше 70 лет. Среди мужчин пациентов не старше 70 лет было 100 (84%), среди женщин – 39 (63%). Таким образом, подавляющее большинство мужчин были трудоспособного возраста.

Проводился сбор жалоб, анамнестических данных с занесением социально-демографических характеристик, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных препаратов, а также детализация настоящего инсульта в индивидуальную регистрационную карту пациента.

Распределение пациентов обследуемой группы по уровню неврологического дефицита представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов обследуемой группы по уровню неврологического дефицита

Неврологический дефицит	Всего (количество)	Мужчины (количество)	Женщины (количество)
Умеренный Гемипарез	90	63	27
Рефлекторный гемипарез	60	31	29
Афазия	46	29	17
Дизартрия	30	23	7

Зрительные нарушения	20	17	3
Чувствительные нарушения	35	21	14
Атаксия	110	78	32
Ниглект	6	6	0

Согласно табл. 2 у мужчин преобладал умеренный гемипарез и атаксия, у женщин - атаксия.

Стандартизация оценки неврологического статуса выполнялась с помощью шкалы инсульта национального института здоровья (NIHSS) на 4-7-й дни заболевания. По результатам данной шкалы легкому инульту соответствовала оценка от 1 до 7 баллов, инульту средней тяжести – от 8 баллов до 16 баллов включительно и тяжелому инульту – свыше 16 баллов. В целом по группе степень неврологического дефицита варьировала от 0 до 19 баллов и в среднем составила 3 (2;5) баллов. Легкая степень тяжести инсульта наблюдалась у 130 пациентов (87,2%), средняя степень у 18 пациентов (12%) и тяжелый инульт наблюдался у 1 больного (0,9%). Таким образом, большинство пациентов на момент обследования имели легкую степень неврологического дефицита.

80 обследуемых лиц (44,4%) имели правостороннюю локализацию очага инфаркта, 71 (39,4%) – левостороннюю и у 29 пациентов (16,1%) очаг локализовался в стволе головного мозга.

Среди фоновой патологии наиболее часто наблюдались гипертоническая болезнь – у 175 пациентов, стенозирующий атеросклероз прецеребральных отделов внутренней сонной артерии (54 пациентов), сахарный диабет 2 типа (26 пациентов), блокады по ЭКГ (23 пациента), постинфарктный кардиосклероз -17 пациентов, фибрилляция предсердий (22 пациента), экстрасистолы по ЭКГ у 14 пациентов, и стенокардия напряжения у 19 пациентов.

2.2 Нейропсихологическое обследование.

У 180 пациентов на 2-3 неделях инсульта проводилось комплексное нейропсихологическое обследование с применением следующих тестов и шкал:

1. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) – шкала быстрой оценки когнитивных функций. Она оценивает различные когнитивные сферы: зрительно-конструктивные навыки и исполнительные функции, узнавание, память, внимание и концентрацию, речь, абстрактное мышление, счет и ориентацию, отсроченное воспроизведение. К сумме баллов добавляют один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше. Максимально возможное количество баллов – 30 баллов. 26 баллов и более считается нормой.

2. Питтсбургский опросник для определения индекса качества сна (PSQI) состоит из 11 вопросов. Опросник оценивает качество сна в течение последнего месяца. Определение компонент: с1 - «субъективное качество сна», с2 – «латентность сна», с3 – «продолжительность сна», с4 – «эффективность сна», с5 – «нарушение сна», с6 – «прием снотворных», с7 – «дневная дисфункция. Общий балл PSQI более 5 говорит о низком субъективном качестве сна.

3. Опросник о сновидениях состоит из 7 вопросов, с оценкой таких показателей как количество сновидений, их эмоциональность, яркость, приятность, враждебность и цветность сновидений).

4. Гериатрическая шкала депрессии (ГШД) состоит из 15 вопросов и двух вариантов ответа – да и нет. Максимальное количество баллов – 15. Интерпретация показателей по следующей шкале: 0-4 норма, 5-7 легкая депрессия, 8-11 умеренная депрессия, 12-15 тяжелая депрессия.

5. Опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ). Определяет выраженность тревоги в структуре личности. Шкала ситуативной тревожности оценивает состояние в данный момент и состоит из 20 вопросов. Шкала личностной тревожности оценивает состояние в обычной, повседневной жизни и также состоит из 20 вопросов. На каждый вопрос предлагается 4 варианта ответа, необходимо выбрать один, наиболее близкий. При интерпретации показателей можно использовать

следующие оценки тревожности: до 30 баллов – низкая, 31 — 44 балла — умеренная; 45 и более — высокая [46].

6. Шкала самооценки апатии (AES-SELF-RATED) состоит из 18 вопросов и 4х вариантов ответов. На каждый вопрос необходимо выбрать один вариант ответа, который наиболее описывает мысли, чувства и действия за последний месяц. Общий сумма баллов составляет 54; 43 и более баллов – показатель клинически значимой апатии.

У 121 пациентов дополнительно проводилось тестирование с помощью Мюнхенского опросника для определения хронотипа (MCTQ) с определением следующих показателей:

1. Середина сна в выходные дни (ССВ)- средняя точка между временем засыпания и просыпания в выходные дни – индикатор хронотипа: $\leq 3:59$ – ранний, 4:00-4:59 – средний, $\geq 5:00$ – поздний (M. Wittmann et al., 2006)
2. Середина сна в будни (ССБ);
3. Разница между ССВ и ССБ;
4. Продолжительность сна в выходные дни (ПСВ);
5. Продолжительность сна в будни (ПСБ);
6. Разница между ПСВ и ПСБ.

2.3 Общеклинические лабораторные и инструментальные методы исследования.

Всем пациентам проводилось стандартное обследование во время пребывания в стационаре с применением лабораторных методов исследования: общий анализ крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина, общее число лейкоцитов, СОЭ), биохимический анализ крови (содержание глюкозы, общего билирубина, прямого билирубина, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинина, общего белка, скорости клубочковой фильтрации), коагулограмма (ПТВ, АПТВ, МНО, АДФ агрегация, ХЗФ), липидный спектр (общий холестерин, а-холестерин, б-холестерин, пре-б-холестерин, индекс атерогенности, триглицериды), микрореакция на сифилис. Выполнялись инструментальные методы исследования: электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки.

Всем пациентам выполнялось ультразвуковая доплерография экстракраниальных сосудов (УЗДГ), эхокардиография, компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов оценивало комплекс интима-медиа, наличие атеротромботических бляшек на стороне очага и контрлатеральной стороне, также стабильность атеросклеротических бляшек. Эхокардиография у пациентов в остром периоде инсульта оценивала фракцию выброса. На компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии обращалось внимание на локализацию очага (теменная, височная, лобная, затылочная доли, мост, мозжечок), наличия лейкоареоза, последствий инсультов (наличие старых очагов инсульта) и размер очага. Средняя величина очага составила 13 (8;21).

Объективная оценка сна осуществлялась у 47 больных с помощью браслета-актиграфа «Jawbone 24». Была оценена общая длительность сна, продолжительность глубокого сна, неглубокого сна, засыпания и нахождения в постели, время без сна и количество просыпаний за ночь. Браслет «Jawbone 24» надевался пациенту на 1 ночь, анализ показателей проводился утром следующего дня.

В последние 10 лет актиграфы широко используются для оценки продолжительности и характера сна в качестве простого, удобного и относительно недорогого метода [175]. Актиграф выполнен в виде небольших наручных часов и содержит устройство, которое чувствительно к движениям, также имеет микросхемы памяти и батарею. Данные памяти могут быть считаны при помощи BLUETOOTH. Актиграфия стала широко использоваться для мониторинга сна, как у здоровых лиц, так и у лиц с нарушениями сна для оценки циркадных нарушений ритма сон и для определения оптимального периода для пробуждения [85]. Метод актиграфии также хорошо изучен в оценке сна в контексте депрессии и деменции [147].

Все пациенты получали стандартную базисную и патогенетическую терапию. 37 больным, которым осуществлялось мониторирование сна с помощью браслета-

актиграфа «Jawbone 24»), дополнительно назначался мелаксен в дозе 3 мг за 30 минут до сна с 4 по 14 день госпитализации.

Функциональный статус пациентов оценивался при поступлении в стационар неврологического отделения и при выписке. Для полной количественной оценки неврологического и функционального статуса ряд клинических параметров был переведен в численную форму путем создания соответствующих шкал:

1. Шкала оценки функции речи (экспрессивной и импрессивной), согласно которой 0 баллов соответствует наличию ограничений функции, 1 балл – без ограничений функции.

2. Шкала оценки координации движений с применением пробы Ромберга, согласно которой 1 балл соответствовало отсутствию нарушения координации, 2 балла - легкой атаксии, 3 балла - умеренная, 4 балла - выраженная.

3. Шкала оценки бытовых навыков, согласно которой 0 баллов соответствовало затруднению выполнения таких навыков как перемещение, личная гигиена, одевание прием пищи, 4 балла соответствовали их полному выполнению.

4. Шкала оценки эмоциональной сферы (апатия), согласно которой 0 баллов соответствует отсутствию апатии, 1 балл - ее наличие.

По результатам функционального статуса оценивались индекс Бартела, шкала Рэнкина.

53 пациентов осмотрены повторно в позднем восстановительном периоде ишемического инсульта, через 12-18 месяцев после инсульта. Оценивался неврологический статус и проводилось нейропсихологическое тестирование с использованием вышеперечисленных шкал для оценки уровня когнитивных нарушений, качества сна и уровня тревожности.

Все 180 обследуемых пациентов получали стандартное лечение инсульта. 37 пациентов дополнительно получали препарат мелатонина – мелаксен в дозе 3 мг за 30 минут до сна. Пациенты основной и контрольной группы находились в равных условиях и соблюдали внутренний распорядок дня неврологического отделения. Подъем осуществлялся в 08:00 и сопровождался включением ламп

накаливания в палатах. Пациенты в отделении реанимации и интенсивной терапии дополнительно получали фототерапию с помощью лампы голубого спектра «GoLite» с длиной волны 448нм. Лампу располагают на уровне глаз на расстоянии 55 см под углом 45 градусов. Световое воздействие проводилось утром в течение 30-40 минут. С 09:00 до 13-14:00 пациенты активно проходили комплекс реабилитационных мероприятий (эрготерапия, ЛФК, массаж, иглорефлексотерапия, занятия с логопедом и психологом). После 14:00 пациентов посещают родственники, т.е. пациент сам контролирует свою двигательную активность. Время отхода ко сну в 21:00.

2.4 Контрольная группа.

В группу контроля вошли 28 сопоставимых по полу и возрасту лиц, среди них 18 женщин и 10 мужчин. Средний возраст в группе контроля составил $54,6 \pm 7,34$ года ($M \pm StD$). У всех лиц группы контроля не было диагностировано сосудистых заболеваний головного мозга, проводилась оценка качества сна с помощью Мюнхенского опросника для оценки хронотипа, опросника о сновидениях, Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна и использование браслета-актиграфа.

2.5 Методы статистической обработки данных.

Статистическая обработка полученных в исследовании данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. С учетом характера распределения анализируемых показателей применялись параметрические (среднее значение, стандартное отклонение) и непараметрические (медиана, интерквартильный размах) методы, при этом, согласно особенностям распределения признаков в настоящем исследовании, преимущественно использовались непараметрические методы. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку проводился с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных параметров проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Критерием статистической значимости получаемых результатов считалась величина $p < 0,05$.

Глава 3. Характеристика субъективного и объективного качества сна, хронобиологическая оценка пациентов в остром периоде ишемического инсульта

3.1 Характеристика субъективного и объективного качества сна в остром периоде инсульта. Сравнение актиграфических показателей, субъективного качества сна и характеристик сновидений между пациентами, перенесшими инсульт, и лицами контрольной группы представлено в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика актиграфических показателей, PSQI и сновидений.

Показатель	Основная группа (n=47)			Контрольная группа (n=28)			p
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	
<i>Актиграфические показатели</i>							
Длительность сна, мин	443	393	504	433	360	458	0,49
Глубокий сон, мин	233,5	193	275	228	201	319	0,97
Неглубокий сон, мин	191,5	147	235	207	149	234	0,82
Засыпание, мин	16,5	11	40	26,5	12	77	0,97
В кровати, мин	588	527	663	508	481	581	0,042
Без сна, мин	139	86	219,5	73,5	52	130	0,031
Просыпание, раз	3	2	4,5	2	1	3	0,048
<i>Субъективное качество сна</i>							
PSQI	7	5	10	6	5	8	0,987
c1	1	1	2	1	1	2	0,811
c2	2	1	2	1	0	2	0,145
c3	1	0	2	0	0	1	0,646
c4	0	0	1	0	0	0	0,143
c5	1	1	2	1	1	2	0,418
c6	1	0	2	0	0	0	0,009
c7	1	0	1	1	1	2	0,304
<i>Характеристика сновидений</i>							
Время, баллы	3	3	3	3	2	3	0,32
Количество, баллы	1	0	3	1,5	1	3	0,164
Эмоциональность, баллы	2	2	4	2	1	2	0,032
Яркость, баллы	2	2	3	2	1,5	3	0,69
Приятность, баллы	2	2	3	2	2	3	0,777
Враждебность, баллы	3	3	4	3,5	3	4	0,555
Цветность, баллы	3	2	4	3	1	3	0,384

Как представлено в табл. 3, по данным актиграфии пациенты с инсультом отличались от больных контрольной группы большим временем, проведенным в постели, но при этом значительно длительнее оказался период, проведенный без сна. Характерными для пациентов в остром периоде инсульта оказались более частые просыпания по сравнению с лицами группы сравнения. Значимых различий в субъективной оценке качества сна между исследуемыми группами выявлено не было. Однако, обращает на себя внимание тот факт, что пациенты с инсультом до поступления в стационар чаще принимали снотворные средства. Пациенты, перенесшие инсульт, отличались от лиц группы контроля большей эмоциональностью сновидений.

3.2 Характеристика хронобиологических показателей.

У 157 пациентов проводилась оценка хронобиологических показателей с использованием Мюнхенского опросника для определения хронотипа (MCTQ).

Таблица 4. Характеристика основных хронобиологических показателей (n=157).

Показатель	Me	25;75	Мин	Макс
Время, необходимое на засыпание в будние (мин)	30	15;60	0	240
Время, необходимое на вставание (мин)	5	2;10	0	120
ПСБ (мин)	420	360;480	120	705
ПСВ (мин)	470	390;540	150	720
ССВ-ССБ (джетлаг) (мин)	0	0;60	-60	375

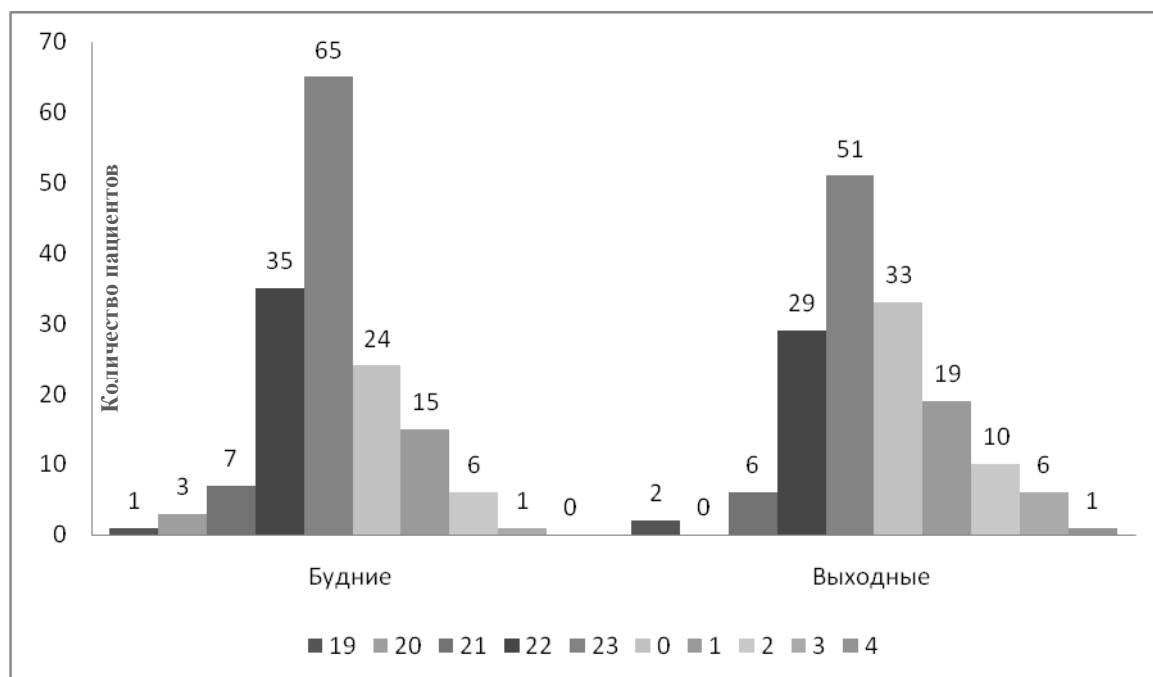


Рисунок 1. Распределение времени отхода ко сну

В будние дни большая часть больных – 124 (79%) ложились спать в диапазоне от 22:00 до 01:00. Самое раннее время отхождения ко сну составило 19:00, самое позднее – 03:00. В среднем, пациентам требовалось 30 минут, чтобы заснуть. В выходные дни время отхода ко сну в среднем смещалось в большую сторону, так после 00:00 спать ложились 69 пациентов (44%), тогда как в будние дни – 46 (29%). Латентность сна в выходные дни оставалась такой же, как и в будние.

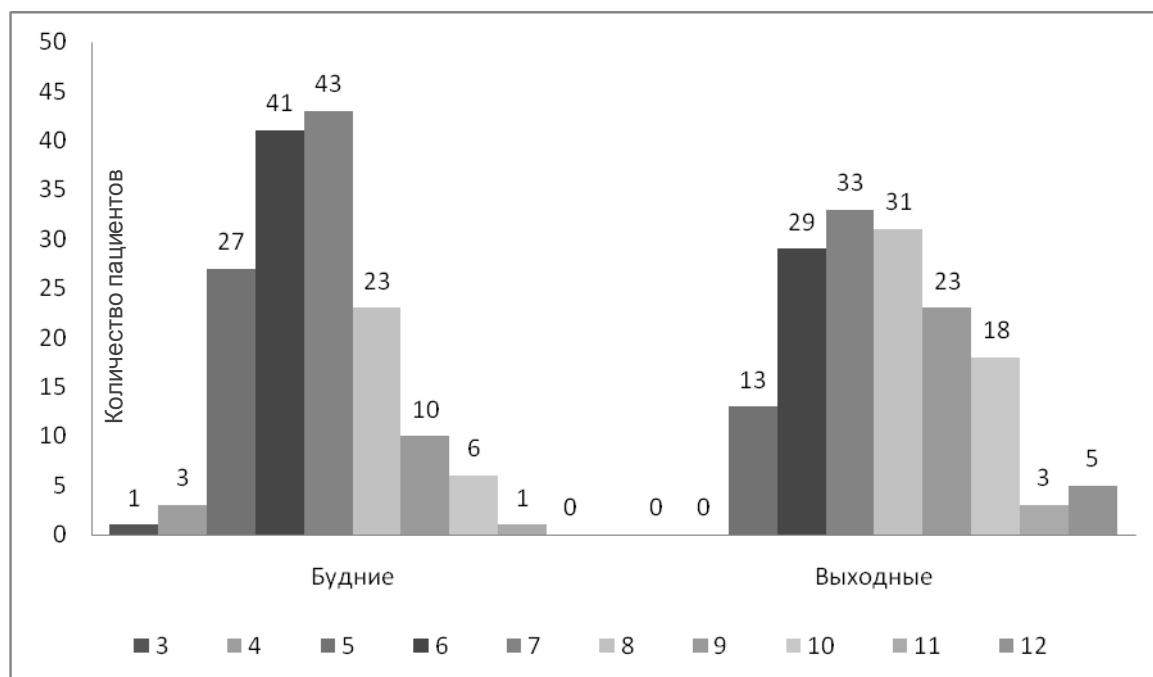


Рисунок 2. Распределение времени просыпания (n=155)

Как представлено на рис. 2, в будние дни большинство пациентов – 134 (87%) просыпались в диапазоне от 5:00 до 9:00. Время просыпания в целом варьировало от 3:45 до 12:00. Большая часть больных – 114 (74%) просыпались без будильника. В выходные дни время просыпания сместилось в большую сторону. Так после 8:00 просыпались 80 больных (52%), тогда как в будни – 40 пациентов (26%). Подавляющее большинство пациентов – 150 (97%) просыпались без будильника. Среднее время, необходимое на вставание после просыпания в будние и выходные, составило около 5 минут.

Продолжительность сна в выходные (7 часов 50 минут) была на 50 минут больше, чем продолжительность сна в будни (7 часов).

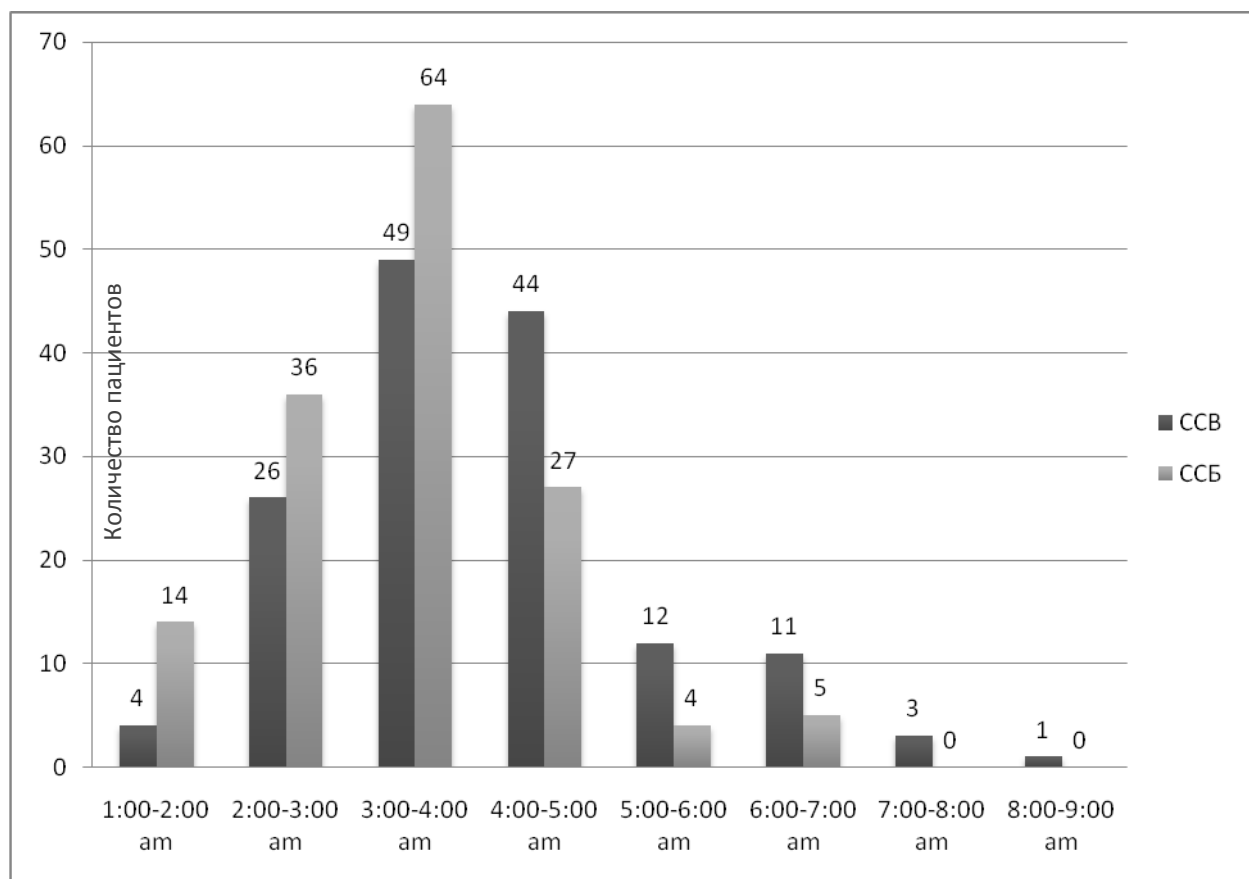


Рисунок 3. Распределение пациентов по ССБ и ССВ (n=150)

Как представлено на рис 3, у большинства пациентов ССБ располагалась в диапазоне 3:00 – 4:00, тогда как ССВ – в интервале 4:00 – 5:00. С учетом того, что у ряда пациентов точка ССВ была раньше, чем ССБ, медиана ССВ-ССБ оказалась равна 0 (0;60) минут. Среднее значение ССВ-ССБ составило 38 минут.

На основании данных показателей был определен хронотип пациентов согласно классификации M. Wittmann et al., 2006 [18]. Большинство пациентов (79 или 53%) характеризовались ранним вариантом хронотипа, 44 (29%) – средним и 27 (18%) – поздним. Различий в группе контроля и пациентов с инсультами по варианту хронотипа выявлено не было.

При анализе хронобиологических особенностей развития инсульта было выявлено, что у 47 пациентов (36%) инсульт развился утром, у 37 пациентов (29%) днем, у 30 больных (22%) вечером и у 16 пациентов (18%) ночью (рис. 4).

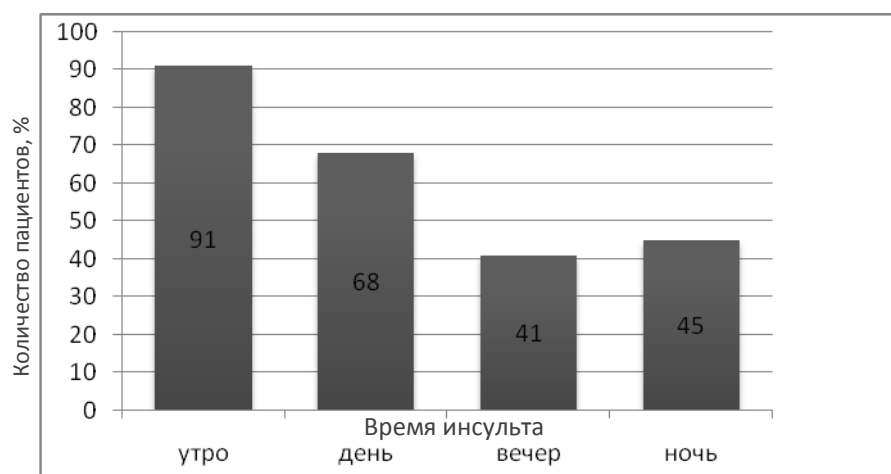


Рисунок 4. Распределение больных по времени развития инсульта (n=130)

Такой подход позволил выявить два временных пика возникновения мозговой катастрофы: первый пик наблюдался в интервале 9:00-10:00, второй, более широкий – в диапазоне от 13:00 до 16:00 (рис. 5).

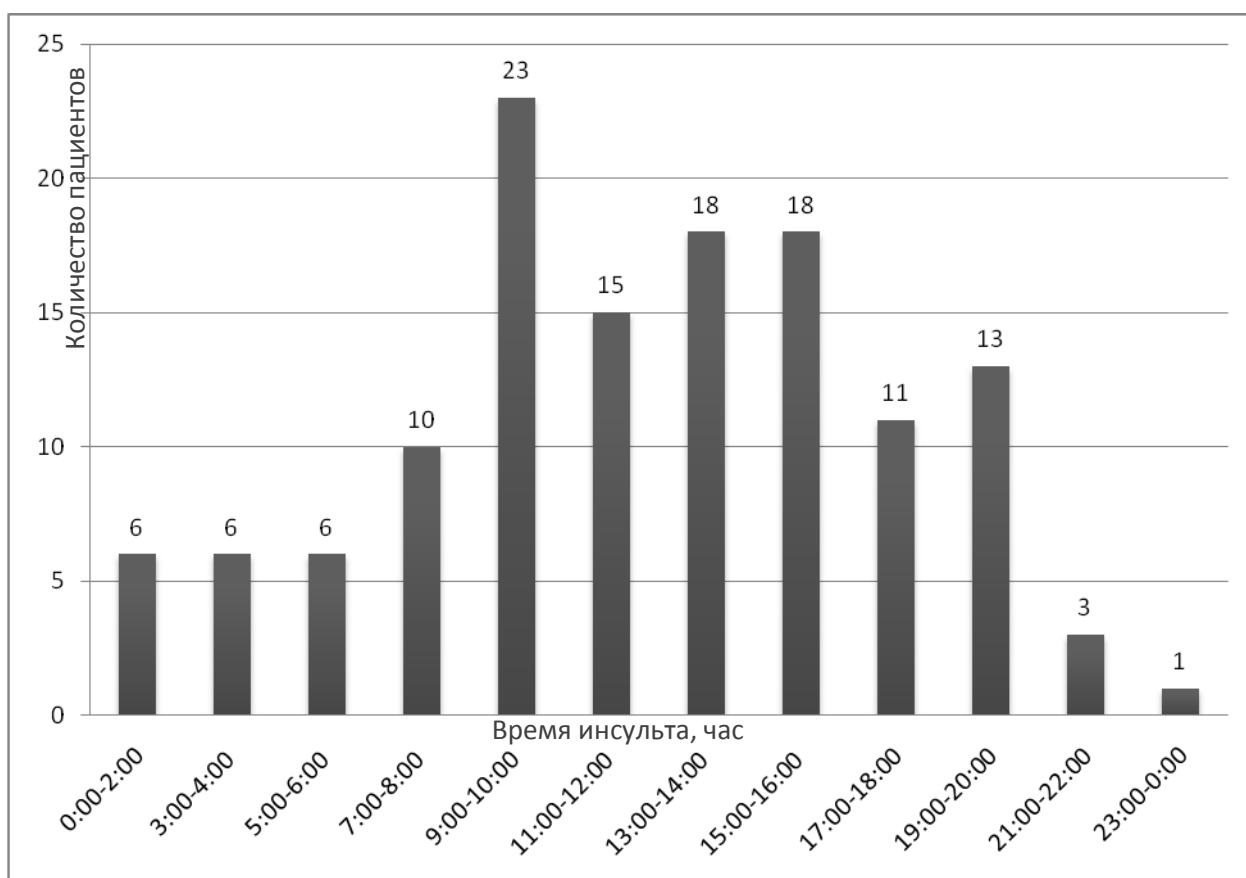


Рисунок 5. Распределение времени развития инсульта (n=130).

3.3 Взаимосвязь между актиграфическими показателями, PSQI и характеристиками сновидений. Взаимосвязь между актиграфическими показателями, PSQI и характеристиками сновидений представлена в табл. 5.

Таблица 5. Взаимосвязь между актиграфическими показателями, PSQI и характеристиками сновидений (n=47).

	Актиграфические показатели						
	Длительность сна	Глубокий сон	Неглубокий сон	Засыпание	В кровати	Без сна	Продырявления
PSQI	R=0,53 p=0,006	NS	NS	NS	R=0,30 p=0,042	NS	NS
C1	R=0,39 p=0,023	NS	NS	NS	R=0,33 p=0,023	NS	NS
C2	R=0,41 p=0,043	NS	R=0,42 p=0,037	NS	NS	NS	NS
C3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
C4	NS	R=0,30 p=0,042	NS	NS	NS	NS	NS
C5	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,31 p=0,036
C6	R=0,41 p=0,039	NS	NS	NS	NS	NS	NS
C7	R=0,42 p=0,034	NS	NS	NS	R=0,44 p=0,029	NS	NS
Время, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Количество, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Эмоциональность, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Яркость, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Приятность, баллы	R=-0,54 p=0,046	NS	NS	NS	R=-0,64 p=0,013	NS	NS
Враждебность, баллы	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Цветность, баллы	NS	R=-0,55 p=0,034	NS	NS	NS	NS	NS

Как представлено в табл. 5, длительность сна по результатам актиграфии была прямо связана с общим баллом PSQI, латентностью сна, приемом сновидений и уровнем дневной дисфункции. То есть, большая общая продолжительность сна была ассоциирована с худшим общим качеством сна и таких его сфер как «субъективное качество сна», «латентность сна», «прием сновидений» и «дневная дисфункция». Большая длительность сна коррелировала

с приятностью сновидений. Однако большая продолжительность глубокого сна была сопряжена с меньшей его эффективностью. Более длительный, но неглубокий сон был сопряжен с большей субъективной латентностью. Латентность же сна, по данным актиграфии, не была ассоциирована с субъективными характеристиками сна и сновидений. Время, проведенное без сна по данным актиграфии, не было связано с субъективными характеристиками сна и сновидений.

Зарегистрировано, что значительное число просыпаний за ночь взаимосвязано с большим значением компонента «нарушение сна».

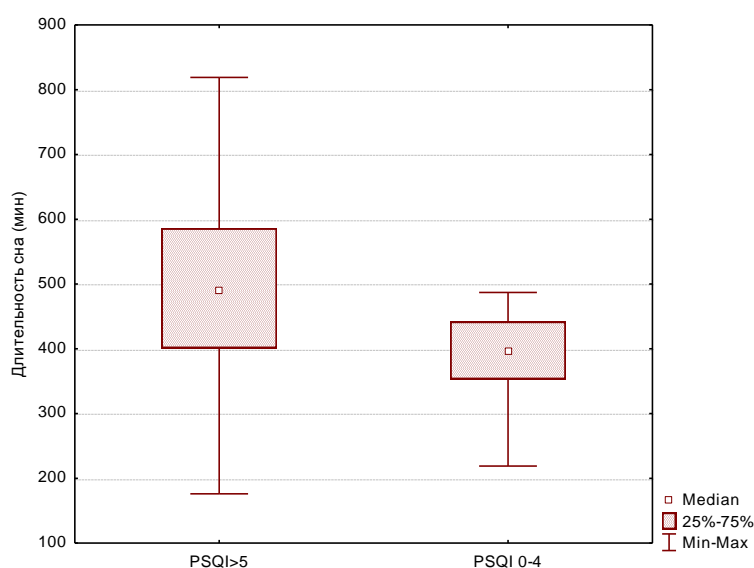


Рисунок 6. Длительность сна по результатам актиграфии в зависимости от результата PSQI.

Как отражено на рис. 6, пациенты с результатом PSQI более 5 баллов, отражающим низкое качество сна, характеризовались большей длительностью сна по результатам актиграфии ($p=0,0006$).

3.4 Анализ социально-демографических факторов и сосудистых факторов риска, влияющих на субъективное и объективное качества сна в остром периоде инсульта.

3.4.1. Пол. Женщины отличались достоверно более низким качеством сна, что нашло отражение в увеличении среднего балла PSQI по сравнению с мужчинами (8,5 (6-12) б. vs 6 (4-9) б., $p=0,011$). В частности, они имели более высокие значения компонент «субъективное качество сна» (2 (1-2) б. vs 1 (1-2) б.,

$p=0,001$) и «нарушение сна» (1,5 (1-2) б. vs 1 (1-2) б., $p=0,036$). В то же время, различий актиграфических показателей в зависимости от пола не выявлено.

3.4.2. Возраст. Пациенты старше 60 лет имели более высокое значение компонентов «эффективность сна» (1 (0-1) б. vs. 0 (0-1) б., $p=0,015$) и «прием снотворных» (1 (0-2) б. vs. 0 (0-2) б., $p=0,003$). Пациенты младше 60 лет характеризовались большей цветностью сновидений (3 (1-4) б. vs 3 (3-4) б., $p=0,007$). Различий актиграфических показателей в зависимости от возраста не выявлено.

3.4.3. Образование. Различий изучаемых показателей в зависимости от уровня образования не выявлено.

3.4.4. Сопутствующая патология. Наиболее значимое влияние на качество сна оказывала кардиальная патология. Так, пациенты, имевшие в анамнезе инфаркт миокарда ($n=20$), отмечали менее приятные сновидения по сравнению с группой пациентов без ПИКС (3 (3-4) б. vs 2 (2-3) б., $p=0,002$), а также отличались более высоким результатом PSQI (4 (3-7) б. vs 7 (5-11) б., $p=0,004$). Пациенты с нарушением ритма сердца ($n=23$) по результатам ЭКГ характеризовались более низким качеством сна по данным PSQI (3 (2-5) б. vs 7 (5-11) б., $p=0,004$).

3.5 Взаимосвязь между хронобиологическими показателями, возрастом и уровнем неврологического дефицита при поступлении в стационар.

Таблица 6. Взаимосвязь хронобиологических показателей, возраста и уровня неврологического дефицита при поступлении ($n=141$).

Показатель	Засыпание, мин (будни)	Встает через, мин (будни)	Засыпание, мин (вых)	ССВ-ССБ	ПСВ	ПСВ-ПСБ
NIHSS, балл	NS	$R=0,19$ $p=0,044$	NS	NS	NS	NS
Возраст	$R=0,21$ $p=0,01$	$R=0,19$ $p=0,019$	$R=0,18$ $p=0,026$	$R= -0,41$ $p=<0,000$	$R=0,27$ $p=0,001$	$R= -0,28$ $p=0,000$

Как показано в табл. 6, возраст пациентов был ассоциирован с длительностью засыпания в будни и выходные, а также временем, через которое

пациент встает в будни и продолжительностью сна в выходные. Была выявлена обратная корреляция между возрастом и разницей середины сна в будни и выходные, а также величиной «социального джетлага». Степень неврологического дефицита по шкале NIHSS была прямо ассоциирована со временем, через которое пациент встает в будни.

3.6 Влияние характеристик инсульта на субъективное и объективное качество сна в остром периоде ишемического инсульта.

3.6.1. Клинические синдромы. Нарушение сна у больных инсультом зависело от характера неврологического дефицита. Больные с гемипарезом (n=150) характеризовались меньшим временем засыпания (12 (11;21) минут vs 30 (12;78) минут, p=0,049), меньшей эмоциональностью сновидений (2 (2;4) б. vs 2 (2;2) б., p=0,039) при большей их яркости (3 (2;3) б vs 2(1;2) б, p=0,006) в сравнении с пациентами без гемипареза. Других значимых различий между указанными группами не выявлено.

Определенное влияние на показатели сна оказали речевые нарушения. Пациенты с афазией (n=46) отличались большими величинами PSQI по сравнению с пациентами без афазии (8 (7;11) б. vs 6 (4;10) б., p=0,038), что свидетельствует о низком качестве сна. У больных с афазией также имело место большее значение компонентов «субъективное качество сна» и «латентность сна» соответственно (2 (1;2) б. vs 0 (1;2) б., p=0,048; и 3 (1;3) б. vs 1 (1;2) б., p=0,008), «дневная дисфункция» (1 (0;2) б. vs 0 (0;1) б., p=0,043), а также отмечалось большее количество сновидений (2 (1,5;2,5) б. vs 1 (0;2) б., p=0,013) по сравнению с пациентами без афазии. Также отмечено, что пациенты с афазией отличались от группы пациентов без афатических нарушений меньшей продолжительностью сна (1 (0;2) vs 0 (0;1), p=0,035).

Нарушения сна оказались сопряженными с характером речевого дефицита. Так, пациенты с нарушением импрессивной речи (n=20) имели большую длительность неглубокого сна (291 (290;292) секунд vs 176 (146;224) секунд, p=0,0015) и время нахождения в кровати (676 (671;682) vs 586 (529;648), p=0,017), чем пациенты без нарушения речи.

Пациенты с нарушением экспрессивной речи (n=51) характеризовались большим баллом PSQI (7 (5;10) vs 5(3;7), p=0,046), в частности, имели более высокие значения компоненты «латентность сна» (2 (1;3) б. vs 1 (0;2) б., p=0,0243). Эти нарушения сочетались с большим количеством сновидений (p=0,037) по сравнению с пациентами без нарушений экспрессивной речи.

У пациентов с дизартрией (n=30) наблюдался меньший балл компонента «дневная дисфункция» в отличие от пациентов без дизартрии (0 (0;5) vs 1(0;2), p=0,016).

При наличии зрительных нарушений (n=20) (гемианопсия) имел место больший балл компонента «дневная дисфункция» (1,5 (0,5;2) б. vs 0 (0;1) б., p=0,024) и отмечались более яркие сновидения (2 (1;2,5) б. vs 2 (2;3) б., p=0,038) по сравнению с пациентами без зрительных нарушений.

Наличие атаксии (n=110) проявлялось меньшей длительностью глубокого сна (278 (256;471) секунд vs 230 (185;254) секунд, p=0,013), а также меньшей враждебностью сновидений (4 (3;4) б vs 3(3;4) б, p=0,034).

3.6.2. Характеристики локализации очага. У пациентов с очагом в ВББ (n=28) выявлен более длительный глубокий сон (279 (234;307) секунд vs 244 (207;299) секунд vs 223 (158;257) секунд) по сравнению с наличием очага в бассейнах левой (n=66) и правой (n=80) СМА (p=0,024).

3.6.3. Тип инсульта. Различий между пациентами с разными типами инсульта по классификации TOAST: атеротромботический (n=115), кардиоэмболический (n=22), лакунарный (n=38) и гемодинамический (n=5) в контексте изучаемых показателей не выявлено.

3.6.4 Взаимосвязь хронобиологических показателей с качеством сна.

Таблица 7. Взаимосвязь хронобиологических характеристик с субъективным и объективным качеством сна (n=141).

Показатель	Ложится в будни	Засыпани, мин (будни)	Встает чере, мин (будни)	Ложится в выходные	Засыпание, мин (вых)	Встает чере, мин (вых)	Середина сна в выходные	Середина сна в будни	Разница середины сна в выходные и будни	Прод-ть сна в выходные	Прод-ть сна в будни	Разница между серединой сна в выходные и будни
Субъективное качество сна												
PSQI	NS	0,49; 0,000	NS	NS	0,50; 0,000	NS	NS	0,18; 0,04	-0,17; 0,05	-0,21; 0,016	-0,18; 0,042	NS
C1	NS	0,22; 0,01	NS	NS	0,25; 0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
C2	NS	0,57; 0,000	NS	NS	0,56; 0,000	0,18; 0,043	NS	NS	-0,25; 0,004	-0,19; 0,03	NS	NS
C3	0,28;0,000	0,27; 0,002	NS	0,25; 0,004	0,25; 0,005	NS	NS	NS	NS	0,46; 0,000	-	0,58;0,000
C4	NS	0,35; 0,000	NS	NS	0,34;0,000	NS	NS	NS	-0,22; 0,012	NS	NS	-0,18; 0,045
C5	NS	0,21; 0,015	NS	NS	0,23; 0,007	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
C6	NS	0,29; 0,000	NS	NS	0,30; 0,000	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
C7	NS	NS	0,19; 0,03	NS	NS	NS	NS	0,18; 0,041	NS	NS	NS	NS
Характеристика сновидений												
Время	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Кол-во	-0,19; 0,045	NS	NS	-0,23; 0,014	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Эмоц	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Яркос	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,23; 0,02	NS
Приятн	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Вражд	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,22; 0,032	NS	NS	NS	NS	NS
Цветн	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,24; 0,015	NS
Актиграфические показатели												
Длит.сна	NS	0,397; 0,024	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Глуб.сон	NS	0,47; 0,006	NS	NS	0,51; 0,003	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Неглуб.сон	NS	NS	NS	-0,39; 0,024	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Засып.	NS	-0,40; 0,022	NS	NS	-0,47; 0,008	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
В кровати	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Без сна	NS	NS	NS	NS	-0,36; 0,043	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Просып	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,42;0,017	NS	NS	NS	NS	NS

Как представлено в табл. 7, хронобиологические показатели были взаимосвязаны как с субъективными, так с и объективными характеристиками сна. Общий балл по опроснику PSQI и латентность сна были прямо ассоциированы с длительностью засыпания в выходные и будни. Продолжительность сна имела обратную взаимосвязь с хронобиологической продолжительностью сна как в выходные, так и в будни. Эффективность сна и

прием снотворных прямо зависели от длительности засыпания в выходные дни. При анализе характеристик сновидений установлено, что наиболее значимые корреляции наблюдаются между яркостью сновидений и продолжительностью сна в будни. Пациенты с яркими и цветными сновидениями имели большую продолжительность сна в будни (рис. 7).

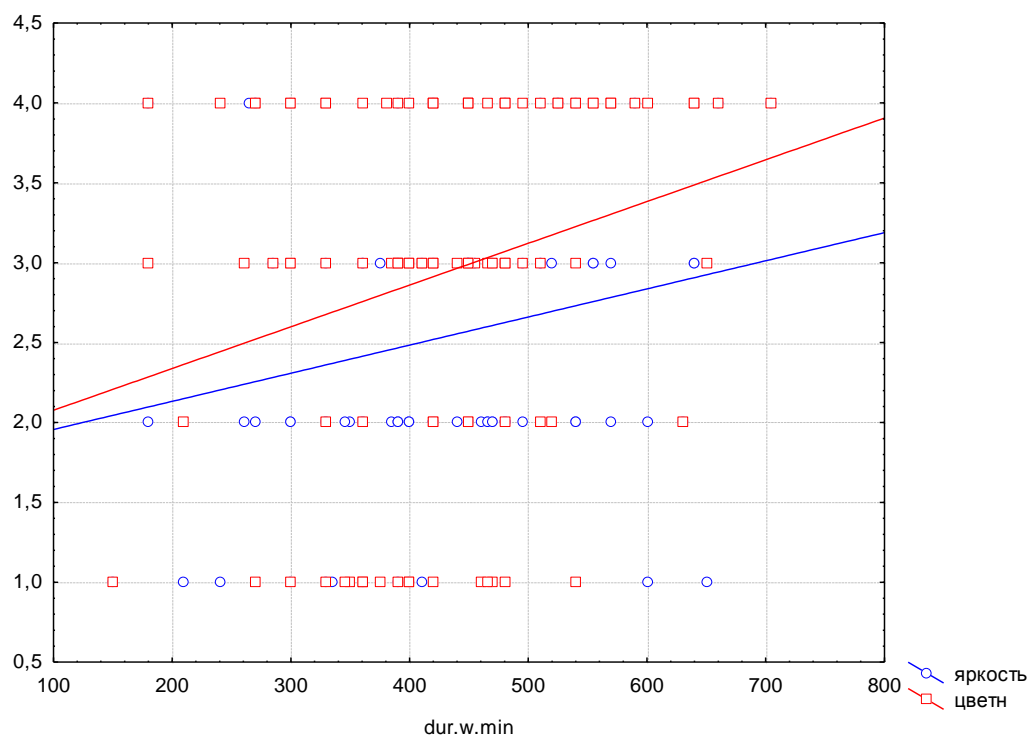


Рисунок 7. Взаимосвязь характеристик сновидений (цветность – красная линия и яркость – синяя линия) с продолжительностью сна по данным актиграфии.

Объективное качество сна по данным актиграфии также было ассоциировано с хронобиологическими показателями. Общая длительность сна и длительность глубокого сна были прямо взаимосвязаны с длительностью засыпания в будни. Время нахождения без сна, по результатам актиграфии, имело обратную корреляцию с длительностью засыпания в выходные. Количество просыпаний за ночь было ассоциировано с хронотипом и точкой середины сна в выходные (рис. 8).

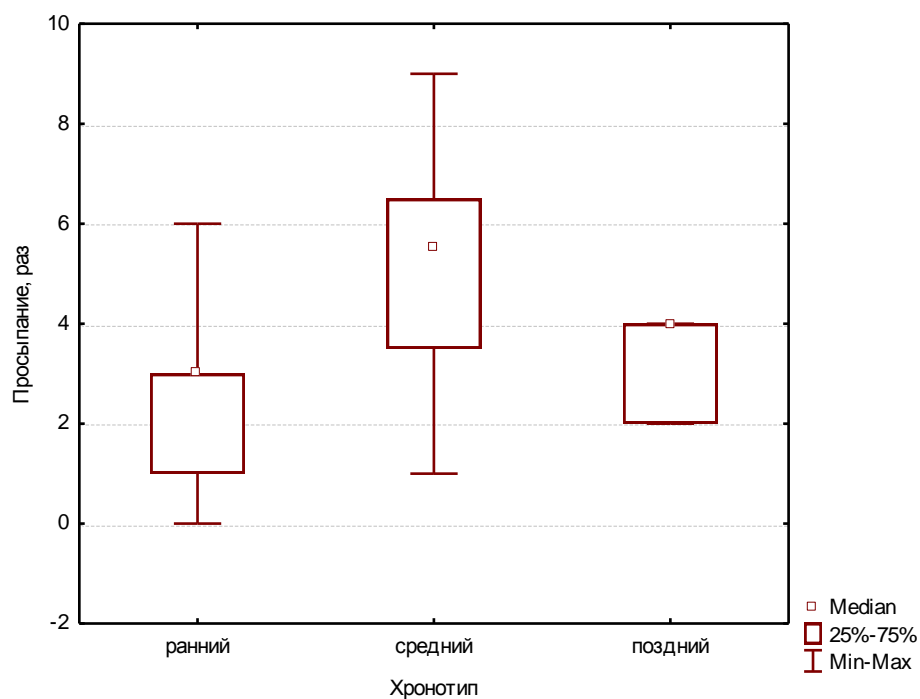


Рисунок 8. Количество просыпаний за ночь у пациентов с разными хронотипами ($p=0,041$).

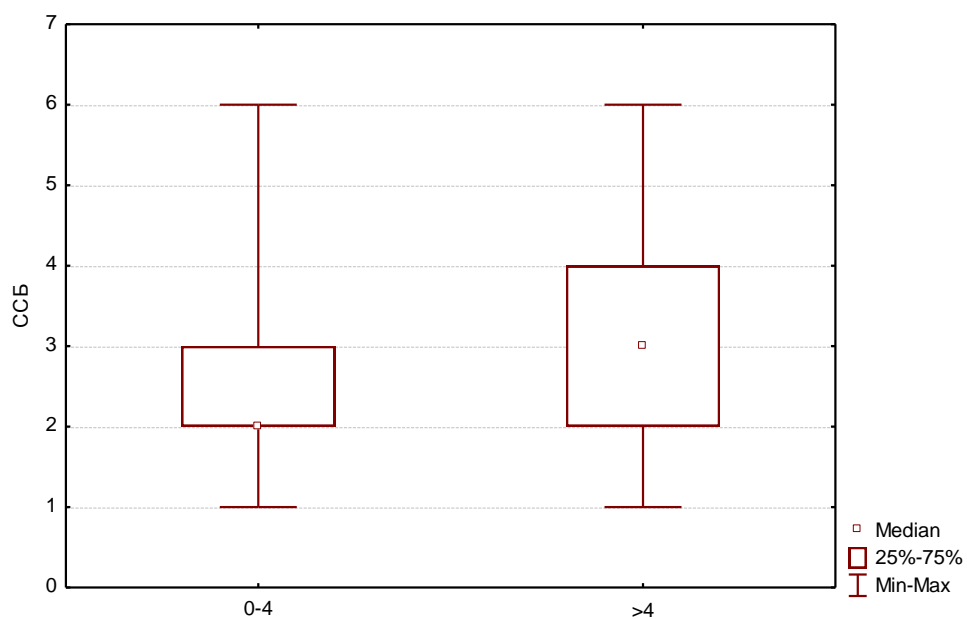


Рисунок 9. Взаимосвязь количества просыпаний и точки середины сна в будни ($p=0,023$).

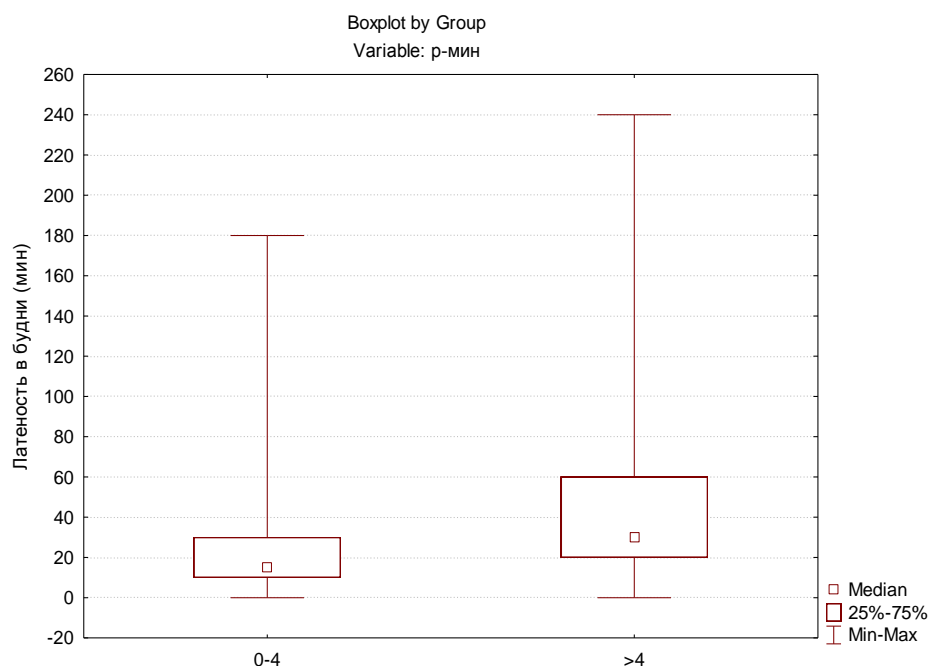


Рисунок 10. Взаимосвязь количества просыпаний и латентности сна в будни ($p < 0,001$).

Большая латентность сна в будни (рис. 10) и выходные по данным Мюнхенского опросника сопряжена с более низким качеством сна в остром периоде инсульта.

3.7 Анализ влияния данных лабораторного и инструментального обследования на субъективные и объективные характеристики качества сна в остром периоде. При корреляционном анализе обнаружена обратная статистически значимая корреляция между длительностью неглубокого сна и уровнем триглицеридов ($n=51$) ($r=-0,3$, $p=0,04$), индексом атерогенности ($n=59$) ($r=-0,39$, $p=0,006$), уровнем пре- β -холестерина ($r=-0,30$, $p=0,04$). Выявлена связь между временем нахождения без сна и уровнем креатинина ($n=104$) ($r=0,35$, $p=0,023$), триглицеридов ($r=0,29$, $p=0,043$), индексом атерогенности ($r=0,49$, $p=0,0005$), а также уровнем пре- β -холестерина ($r=0,3$, $p=0,042$). Корреляция между количеством просыпаний за ночь и уровнем эритроцитов ($n=68$) оказалась статистически значимой ($r=-0,3$, $p=0,040$). Обнаружена взаимосвязь между количеством просыпаний и уровнем триглицеридов ($r=0,475$, $p=0,0008$), индексом атерогенности ($r=0,403$, $p=0,005$). Корреляция между количеством просыпаний и

уровнем пре-б-холестерина оказалась статистически высоко значимой ($r=0,475$, $p=0,0008$).

Наблюдалась прямая корреляционная зависимость между длительностью глубокого сна и фракцией сердечного выброса ($r=0,331$, $p=0,028$). Отмечалась прямая связь между результатом PSQI и уровнем общего холестерина ($r=0,223$, $p=0,039$). Зафиксирована обратная корреляционная зависимость между компонентом PSQI «субъективное качества сна», уровнем эритроцитов ($r=-0,248$; $p=0,02$) и гемоглобина ($r=-0,264$; $p=0,013$). Данные взаимосвязи на момент исследования объяснить не представляется возможным, они также не встречаются в литературных источниках. Выявлена ассоциация между результатом компонента «продолжительность сна» и уровнем а-холестерина ($r=0,238$; $p=0,041$), показателем компонента «дневная дисфункция» и уровнем общего холестерина ($r=0,323$, $p=0,002$), индексом атерогенности ($r=0,237$, $p=0,045$), а также уровнем б-холестерина ($r=0,33$; $p=0,005$). При корреляционном анализе выявлена обратная зависимость между приятностью сновидений, уровнем общего ($r=-0,388$, $p=0,0009$) и уровнем б-холестерина ($r=-0,324$, $p=0,013$).

Время нахождения без сна в постели было ассоциировано с высоким уровнем креатинина, триглицеридов, индекса атерогенности и пре-б-холестерина. Низкое субъективное качество сна по данным PSQI было связано с высоким уровнем общего холестерина. Больные инсультом с продолжительным глубоким сном имели высокий показатель фракции выброса сердца. Зарегистрирована большая приятность сновидений, коррелирующая с высоким уровнем общего холестерина и б-холестерина ($r=-0,304$, $p=0,002$ и $r=-0,269$, $p=0,012$ соответственно).

Таблица 8. Взаимосвязь хронобиологических показателей и лабораторно-инструментальных данных ($n=141$).

Показатель	Латентность сна (будни)	Пробуждение-подъем (будни)	Латентность сна (выходные)	Пробуждение-подъем (выходные)	Хронотип	Середина сна в выходные	Середина сна в будни	Разница между серединой сна в выходные и будни	Продолжительность сна в выходные	Продолжительность сна в будни	Разница продолжительности сна в выходные и будни
А-холестерин	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,213, p=0,02
Пре-б-холестерин	R=0,324, p=0,0004	NS	R=0,318, p=0,0006	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Триглицериды	R=0,268, p=0,003	NS	R=0,294, p=0,001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Эритроциты	NS	R=0,173, p=0,047	NS	R=0,218, p=0,014	R=-0,23, p=0,007	R=-0,243, p=0,004	R=-0,258, p=0,002	NS	NS	NS	NS
Гемоглобин	R=-0,186, p=0,028	NS	R=-0,186, p=0,027	NS	NS	R=0,175, p=0,039	R=-0,247, p=0,003	R=0,17, p=0,042	NS	R=-0,196, p=0,02	NS
Лейкоциты	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=-0,19, p=0,023	NS	NS	NS	NS
Креатинин	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,182, p=0,041	NS	NS	NS
КИМ	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=-0,222, p=0,022
ESRS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,50; p=0,020	R=0,60; p=0,004	NS
Размер очага	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,23; p=0,039	R=-0,25; p=0,023

Как показано в табл. 8, имелись четкие взаимосвязи хронобиологических показателей с результатами лабораторных и инструментальных исследований.

Так, наблюдались ассоциации между хронобиологическими показателями и особенностями липидного спектра. Латентность сна в рабочие и выходные дни была прямо ассоциирована с концентрацией ЛПОНП и триглицеридов. Разница продолжительности сна между выходными и буднями независимо от возраста была прямо взаимосвязана с уровнем ЛПВП (рис. 11).

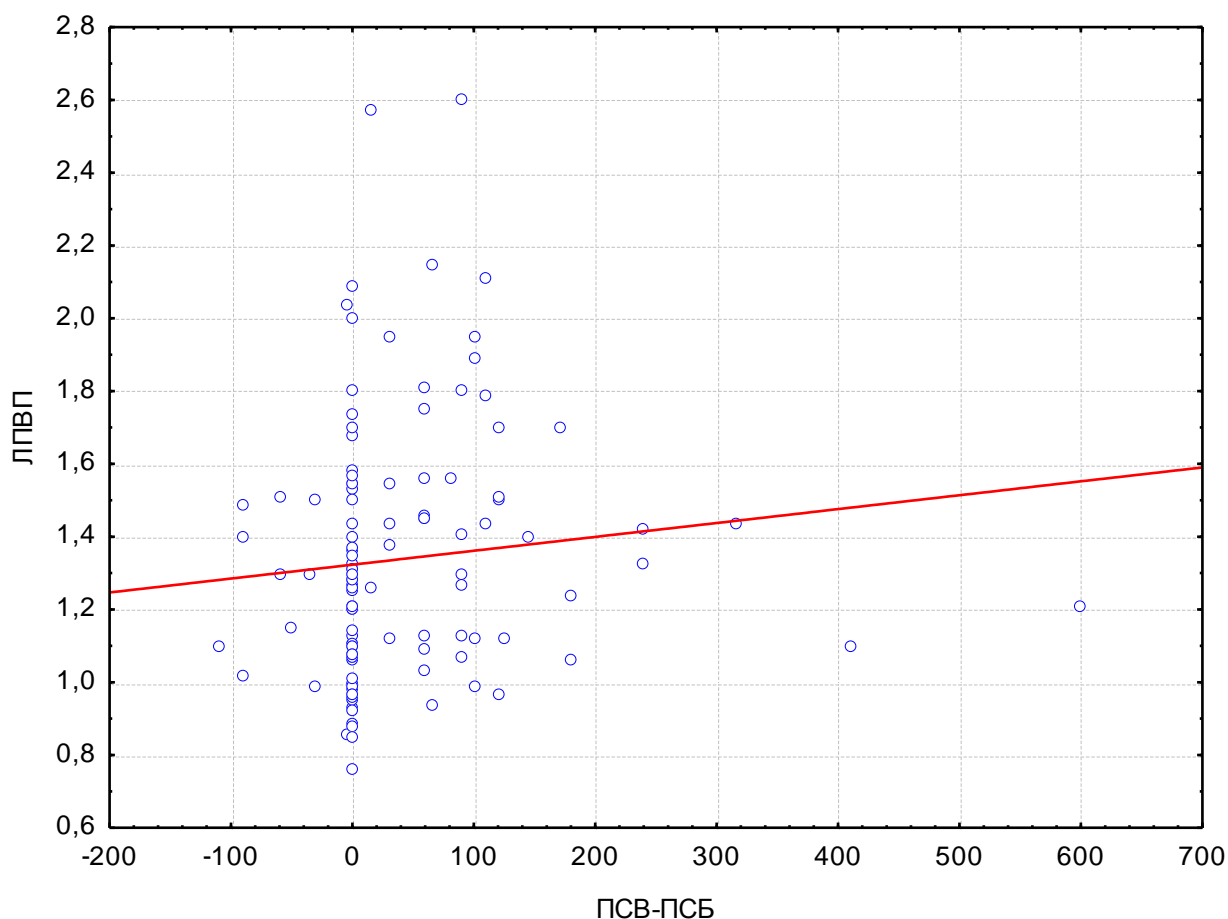


Рисунок 11. Влияние уровня ЛПВП на разницу продолжительности сна между выходными и буднями.

Концентрация гемоглобина и количество эритроцитов были ассоциированы с латентностью сна в будние и выходные, временем, требующимся на подъем с кровати по утрам, хронотипом, точкой середины сна в выходные и будние дни, а также продолжительностью сна в будни. Число лейкоцитов крови было обратно ассоциировано с точкой середины сна в будни.

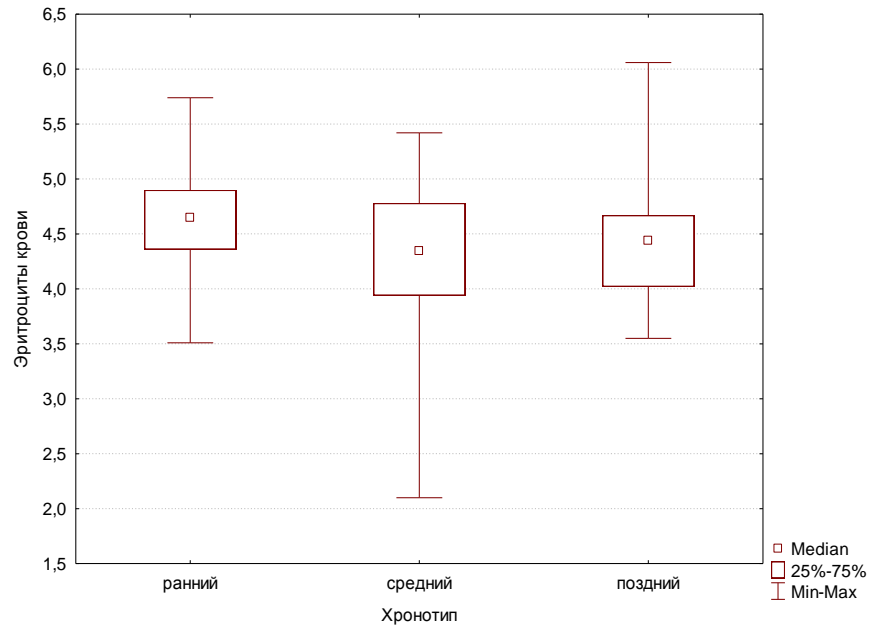


Рисунок 12. Взаимосвязь между количеством эритроцитов и хронотипом ($p=0,013$).

Уровень креатинина был прямо взаимосвязан с разницей середины сна в выходные и будни, то есть величиной «социального джетлага».

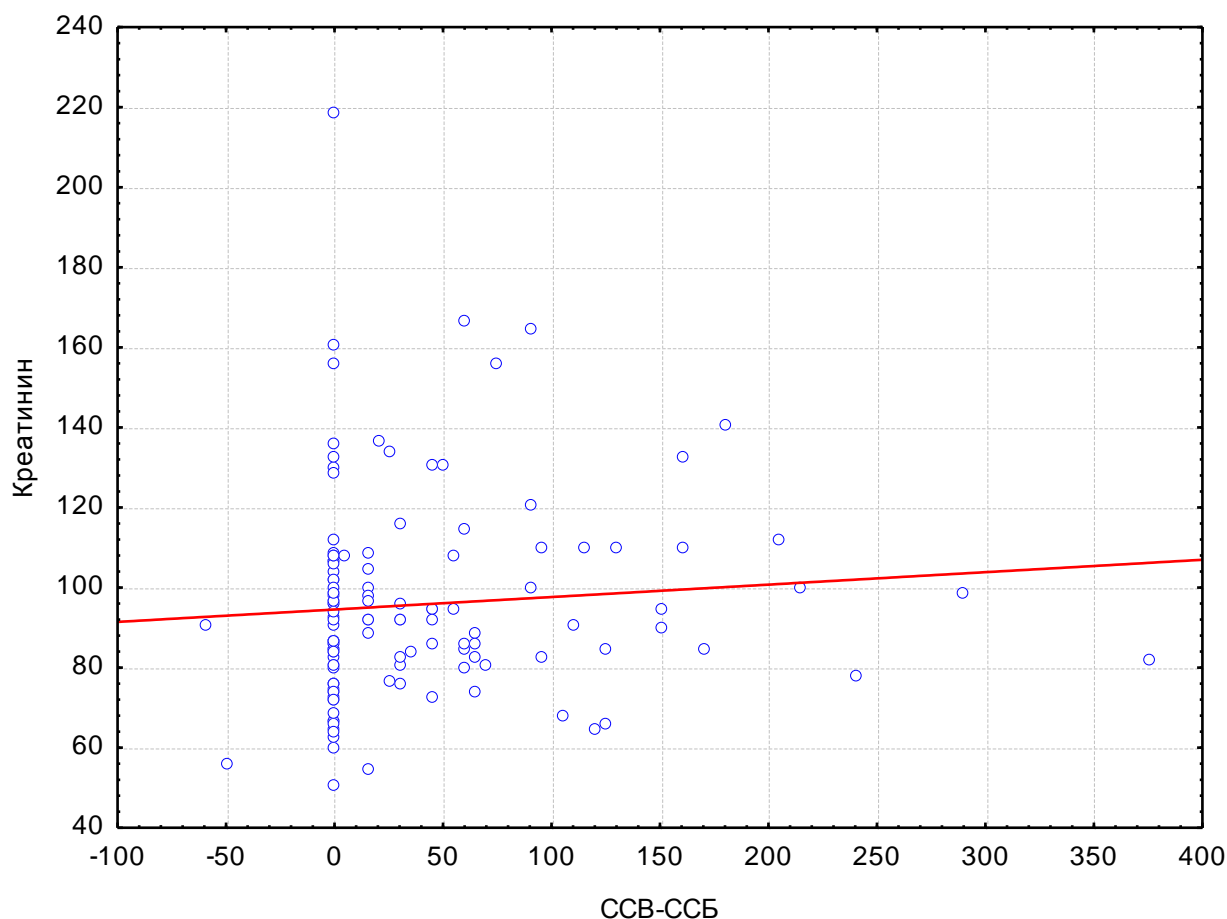


Рисунок 13. Взаимосвязь между уровнем креатинина и величиной «социального джетлага».

Толщина комплекса «интима-медиа» была обратно ассоциирована с разницей в продолжительности сна в выходные и будни. Середина сна в выходные и будни имела обратную связь с фракцией выброса сердца. Важность тщательного анализа показателей сна у больных с ОНМК подтверждается и зарегистрированной нами закономерностью, согласно которой продолжительность сна в выходные и будни была прямо ассоциирована с риском развития рецидива инсульта по шкале ESRS. Существенное влияние на характеристики сна оказывает и размер зоны инфаркта мозга.

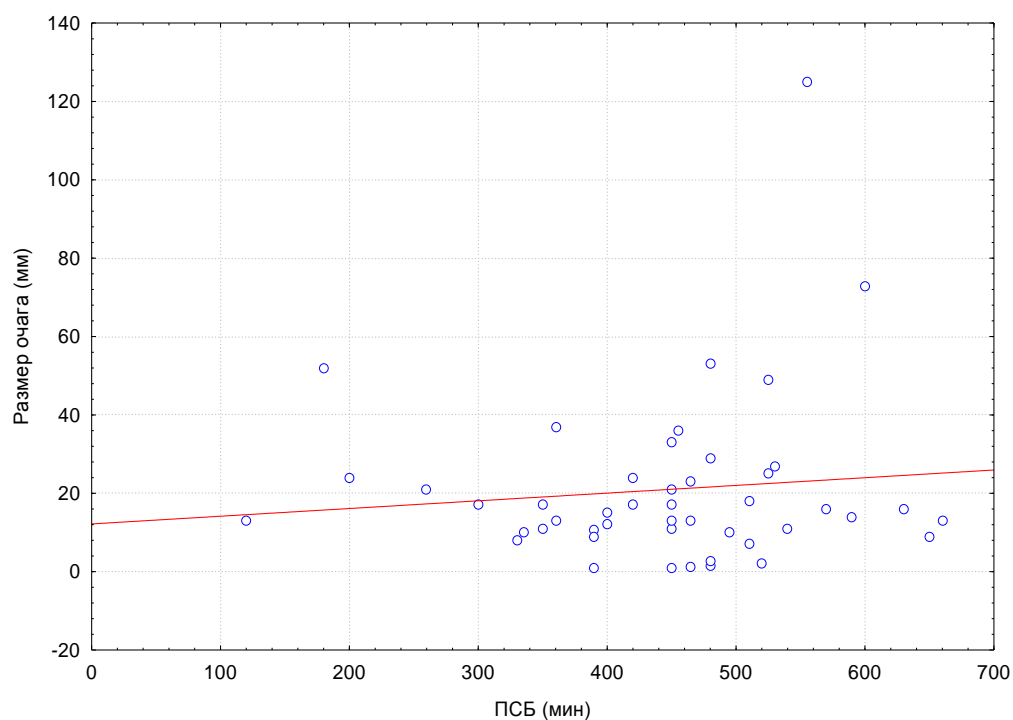


Рисунок 14. Влияние размера очага инсульта (по результатам МРТ головного мозга) на продолжительность сна в будни.

Установлено, что размер очага прямо ассоциирован с продолжительностью сна в будние дни и обратно – с разницей в длительности сна между выходными и буднями.

Глава 4. Влияние качества сна и хронобиологических показателей на когнитивный, эмоциональный и функциональный статус пациентов в остром периоде ишемического инсульта и их динамическая оценка в восстановительном периоде

4.1 Характеристика эмоционального и когнитивного статусов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Общая характеристика эмоционального и когнитивного статуса у пациентов в остром периоде инсульта представлена в таблице 9.

Таблица 9. Характеристика эмоционального и когнитивного статусов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (n=140).

Показатель	Основная группа		
	Me	25%	75%
	Эмоциональная сфера		
ГШД	4	2	7
СТ	43	36	50
ЛТ	42	36	50
Шкала самооценки апатии	45	44	48
	Когнитивная сфера		
MoCa	23	20	26
Рисование куба	1	0	1
Тест рисование часов	2	1	3
Рисование цифр на часах	1	0	1
Рисование стрелок часов	1	0	1
Называние животных	3	3	3
Зрительно-пространственная и исполнительная функция	3	2	5
Внимание	6	5	6
Беглость речи	0	0	1
Повторение предложений	1	1	2

Функция счета	2	2	2
Функция речи	2	1	2
Повторение слов без подсказки	2	0	4
Повторение слов с подсказкой	2	1	4
Повторение слов с категориальной подсказкой	1	0	1
Повторение слов с множественным выбором	2	1	3

Как представлено в таб. 9, большинство пациентов характеризовалось отсутствием депрессии на момент исследования. Также отмечено, что у большей части пациентов выявлен умеренный уровень тревожности, как ситуативной, так и личностной. Характерным для пациентов в остром периоде ишемического инсульта оказался низкий общий балл MoCa, что свидетельствует об умеренных когнитивных нарушениях при поступлении в отделение неврологии.

4.2 Взаимосвязь характеристик сна и эмоционального статуса. Взаимосвязь характеристик сна и эмоционального статуса представлена в табл. 10.

Таблица 10. Взаимосвязь характеристик сна и эмоционального статуса (n=134).

	Шкала Спилбергера-Ханаина (ситуационная тревожность)	Шкала Спилбергера-Ханаина (личностная тревожность)	Герiatricкая шкала депрессии	Шкала самооценки апатии
<i>Субъективное качество сна</i>				
PSQI	NS	R=0,35; p=0,001	R=0,43; p=0,000	NS
C1	R=0,26; p= 0,003	R=0,05; p=0,000	R=0,45; p=0,000	NS
C2	NS	R=0,22; p=0,046	R=0,33; p= 0,002	R=0,24; p=0,036
C3	NS	NS	NS	NS
C4	NS	NS	R=0,34; p=0,002	NS
C5	NS	R=0,29; p=0,007	R=0,28; p= 0,01	NS
C6	NS	R=0,36; p=0,001	R=0,33; p=0,002	NS
C7	R=0,26; p=0,023	NS	R=0,32; p=0,003	NS
<i>Характеристика сновидений</i>				
Количество	NS	R=0,22; p=0,021	NS	NS
Эмоциональность	NS	NS	R=0,23; p= 0,014	NS
Яркость	NS	NS	NS	NS
Приятность	R=0,22; p=0,038	R=0,27; p=0,007	R=0,29; p= 0,017	NS
Враждебность	NS	NS	NS	NS

Цветность	NS	NS	NS	NS
<i>Актиграфия</i>				
Длительность сна	NS	R=0,42;p= 0,039	NS	NS

Как представлено в табл. 10, результат ГШД был ассоциирован с PSQI, в частности, со значением компонентов индекса «субъективное качество сна», «латентность сна», «эффективность сна», «нарушение сна», «прием снотворных», а также «дневная дисфункция». Также, подавленное настроение пациентов было связано с низкой приятностью и эмоциональностью сновидений. То есть в обследованной группе гипотимия была связана с низкими показателями качества сна.

Уровень ситуационной тревожности был ассоциирован с компонентом PSQI «субъективное качество сна» и «дневная дисфункция», а также с характеристикой сновидений «приятность». Уровень личностной тревожности был связан позитивно с общим баллом PSQI, а также со значением компонентов «субъективное качество сна», «латентность сна», «нарушение сна» и «прием снотворных». Результат личностной тревожности был также прямо ассоциирован с приятностью сновидений и длительностью сна по данным актиграфии. Результат шкалы самооценки апатии были взаимосвязан с компонентой PSQI «латентность сна».

Взаимосвязь хронобиологических характеристик с тревожностью и депрессией представлена в табл. 10.

Таблица 11. Взаимосвязь хронобиологических характеристик с тревожностью и депрессией (n=124).

Показатель	СТ	ЛТ	ГШД
Ложиться в будни	NS	R=0,24,p=0,011	R=0,33,p=0,000
Засыпание, мин (будни)	NS	R=0,29,p=0,002	NS
Встает через, мин	NS	NS	NS
Ложиться в выходные	NS	NS	NS
Засыпание, мин (вых)	NS	NS	R=0,29,p=0,001
Встает через, мин	NS	NS	NS

Точка ССВ	NS	NS	NS
Точка ССБ	NS	NS	NS
Разница середины	NS	NS	NS
ПСВ	R=0,29,p=0,002	NS	NS
ПСБ	R=0,22,p=0,025	NS	R=0,22,p=0,015
ПСВ-ПСБ	NS	NS	NS

Как представлено в табл. 11, уровень ситуационной тревожности был прямо взаимосвязан с продолжительностью сна в будни и выходные. Уровень личностной тревожности был прямо ассоциирован со временем отхода ко сну и длительностью засыпания в будни (рис. 15). Общий балл депрессии по гериатрической шкале имел прямую корреляцию со временем отхода ко сну в будни и длительностью засыпания в выходные.

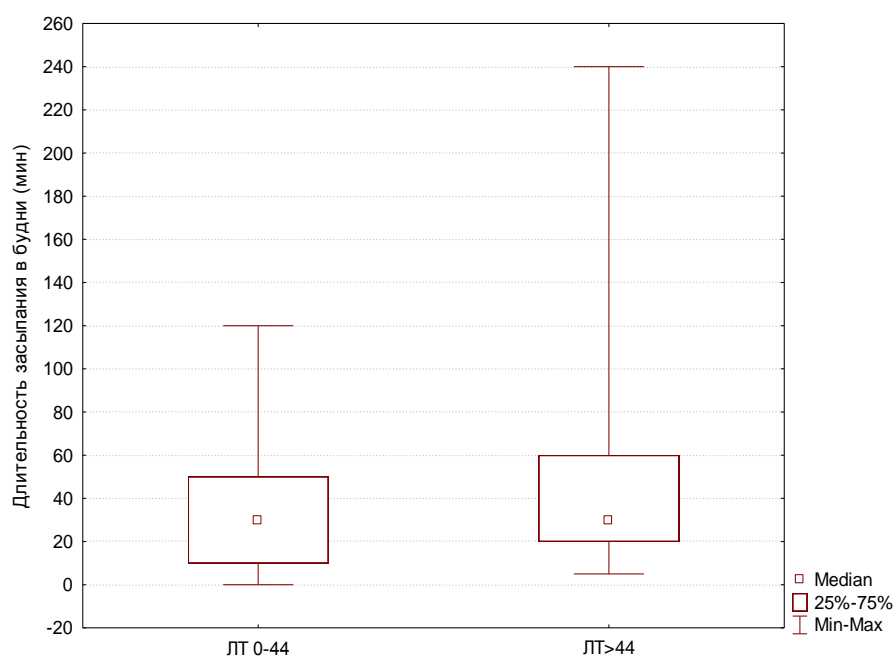


Рисунок 15. Взаимосвязь личностной тревожности с длительностью засыпания в будни ($p=0,036$)

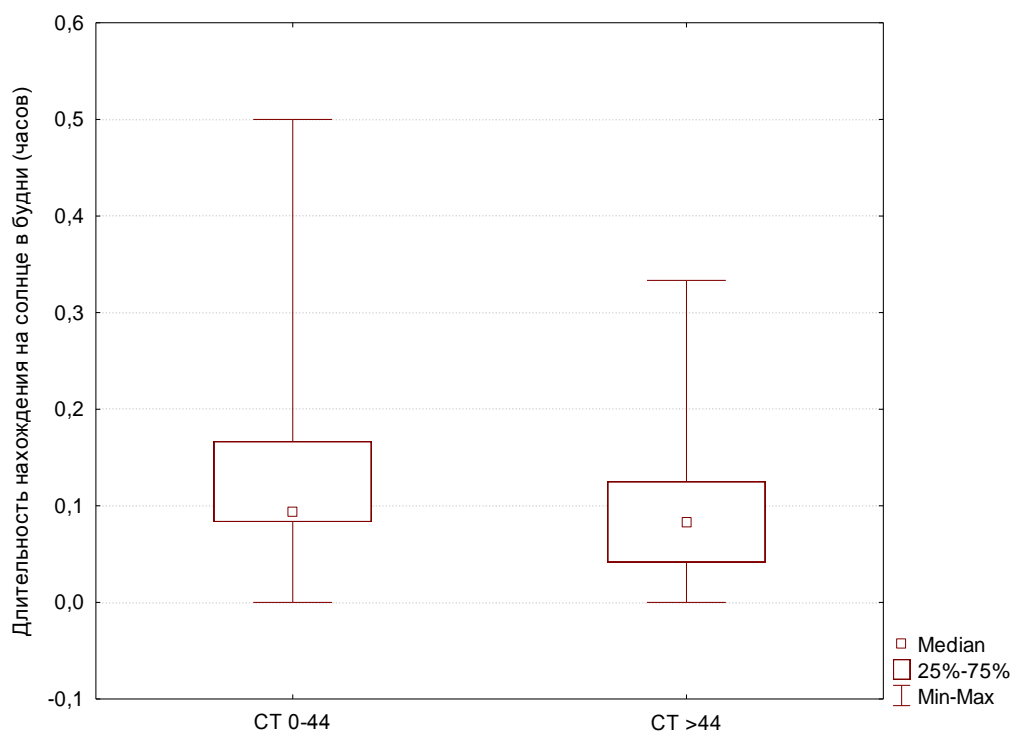


Рисунок 16. Взаимосвязь ситуационной тревожности с длительностью нахождения на улице под действием дневного света.

Как отражено на рис. 16, уровень ситуационной тревожности зависел от длительности нахождения пациента на улице под действием дневного света. Пациенты с низким уровнем ситуационной тревожности больше времени находились на улице в будни ($p=0,023$).

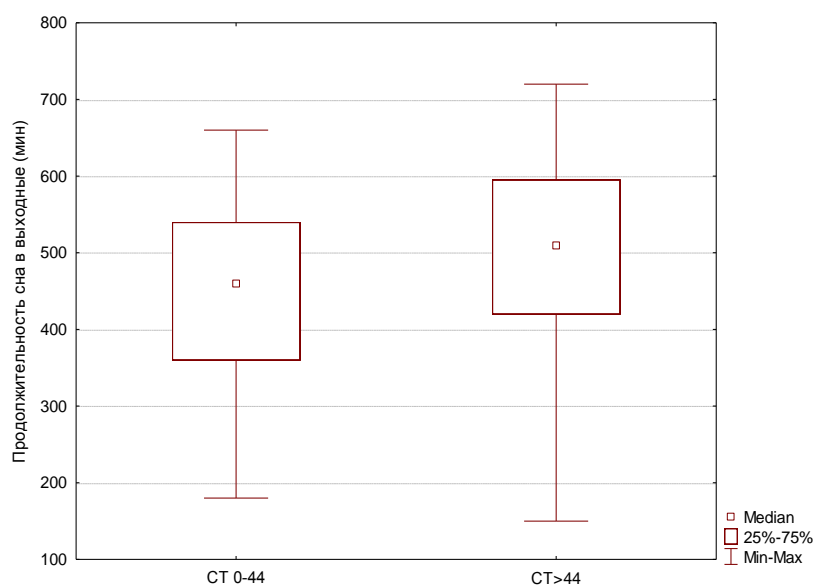


Рисунок 17. Взаимосвязь ситуационной тревожности и продолжительности сна в выходные ($p=0,014$).

Как отражено на рис. 17, для пациентов с высоким уровнем ситуационной тревожности была характерна большая продолжительность сна в выходные и будни.

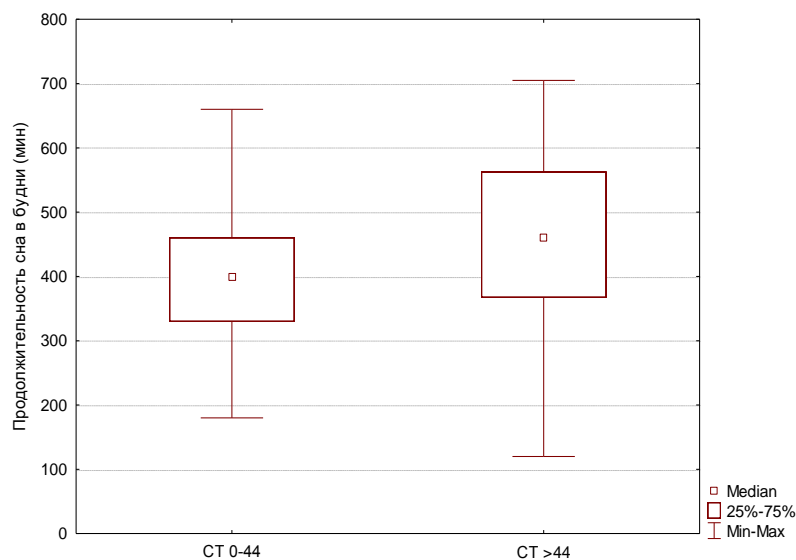


Рисунок 18. Взаимосвязь ситуационной тревожности с продолжительностью сна в будни ($p=0,019$).

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между хронобиологическими показателями и качеством сна в остром периоде инсульта нами были изучены ассоциации отдельно в подгруппе пациентов без гипотимии (табл. 11).

Таблица 12. Взаимосвязь хронобиологических показателей и характеристик сна у пациентов без депрессии (по гериатрической шкале депрессии <5 б) ($n=22$).

Хронобиологический показатель													
	Ложится в будни	Засыпание, мин (будни)	Встает через, мин (будни)	Ложиться в выходные	Засыпание, мин (выходные)	Встает через, мин (выходные)	Точка ССВ	Точка ССБ	ССВ-ССБ	ПСВ	ПСБ	ПСВ-ПСБ	
Засыпание	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,55 p=0,03	NS	NS	
Количество сновидений	NS	NS	NS	R=0,31 p=0,006	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
Яркость	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=0,33 p=0,009	NS	
Цветность	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	R=-0,29 p=0,03	NS	R=0,28 p=0,03	NS	

Как показано в табл. 12, качество сна у пациентов без депрессии также было взаимосвязано с хронобиологическими характеристиками. Продолжительность сна была ассоциирована со временем засыпания по результатам актиграфии. Количество сновидений на прямую зависело от времени отхода ко сну в выходные. Продолжительность сна в будни была ассоциирована с яркостью и цветностью сновидений. Разница середины сна в выходные и будни, то есть величина «социального джетлага» была обратно ассоциирована с цветностью сновидений.

4.3 Взаимосвязь качества сна и хронобиологических показателей с когнитивным статусом. Ассоциации между актиграфическими показателями и когнитивным статусом представлены в табл. 12.

Таблица 13. Оценка взаимосвязи актиграфических показателей с когнитивным статусом по MoCA (n=47).

	Длительность	Глубокий сон	Неглубокий сон	Засыпание	В кровати	Без сна	Просыпание, раз
Рисование куба	R=-0,35 p=0,01	NS	NS	NS	R=-0,40 p=0,003	NS	NS
Тест рисования часов	NS	NS	NS	NS	R=-0,32 p=0,021	NS	NS
Зрительно-пространственная функция	NS	NS	NS	NS	R=-0,38 p=0,006	NS	NS
Внимание	NS	R=0,47 p=0,031	NS	NS	NS	R=-0,32 p=0,022	NS
Функция счета	NS	NS	NS	NS	NS	R=-0,29 p=0,038	NS
Функция речи	NS	NS	R=-0,45 p=0,034	NS	NS	NS	NS
Повтор слов с подсказкой	NS	R=-0,44 p=0,045	NS	NS	NS	R=0,53 p=0,012	R=0,47, p=0,029

Как представлено в табл. 13, более длительная продолжительность сна и время нахождения в постели отмечались у пациентов с нарушением зрительно-пространственных функций. Пациенты, которые имели длительный глубокий сон, характеризовались хорошим вниманием, но плохо воспроизводили слова с подсказкой в тесте запоминания слов. Выявлено, что меньшая продолжительность неглубокого сна ассоциирована с более выраженными нарушениями речи. Пациенты, находившиеся без сна в постели большой период ночи, характеризовались низкими результатами оценки внимания и счета, но хорошо воспроизводили слова с подсказкой. Удовлетворительное воспроизведение слов с подсказкой также отмечалось у пациентов, которые за ночь просыпались меньшее количество раз.

Показатели когнитивного статуса также были связаны с хронобиологическими особенностями развития инсульта. Так, эффективность категориальной подсказки в тесте запоминания пяти слов была ниже у больных с

ночным инсультом по сравнению с пациентами, у которых он развился в утреннее ($p=0,010$) и дневное ($p=0,012$) время суток (рис. 19).

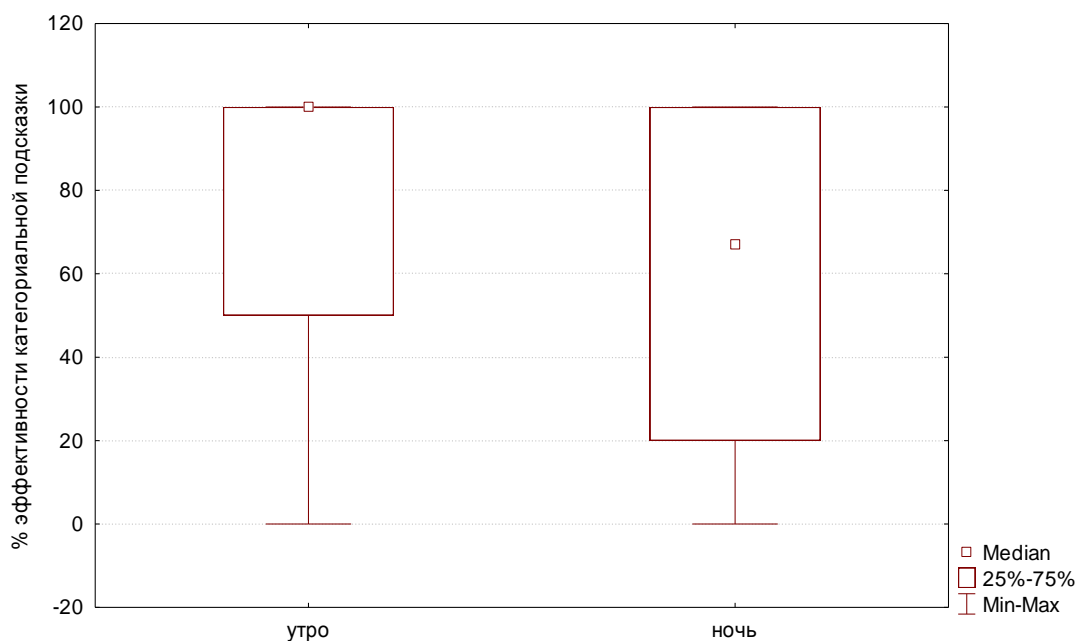


Рисунок 19. Эффективность категориальной подсказки в тесте пяти слов в зависимости от времени развития инсульта (утро, ночь)

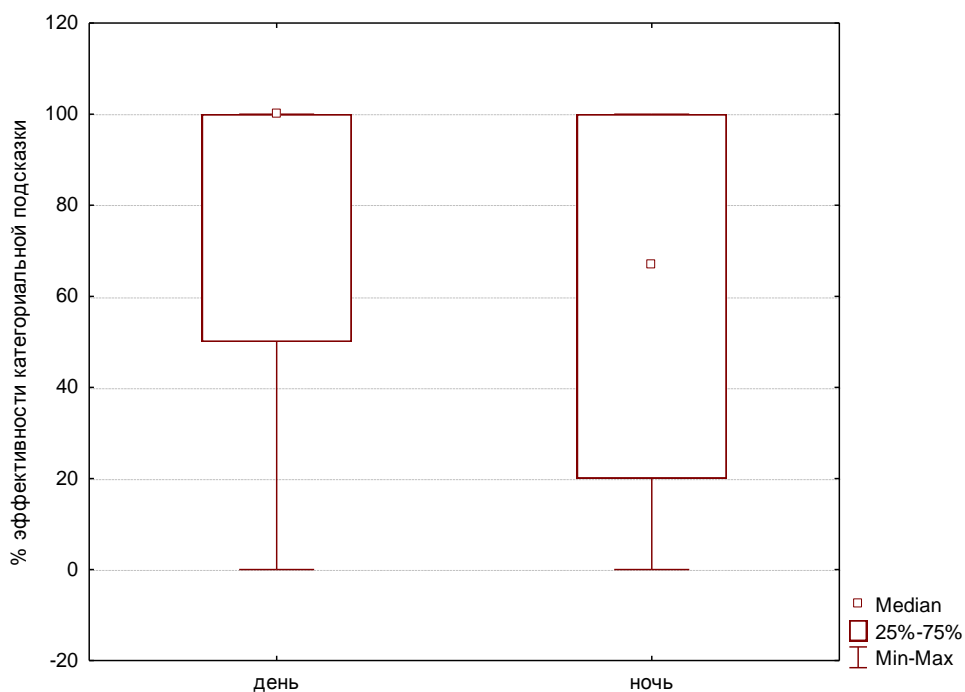


Рисунок 20. Эффективность категориальной подсказки в тесте пяти слов в зависимости от времени развития инсульта (день, ночь).

Когнитивный статус пациентов также был связан с их хронотипом. Наиболее низкие показатели глобальных когнитивных функций и памяти наблюдались у лиц с ранним хронотипом, а наиболее высокие – у пациентов с поздним его вариантом ($p=0,034$; $p=0,054$) (рис. 21).

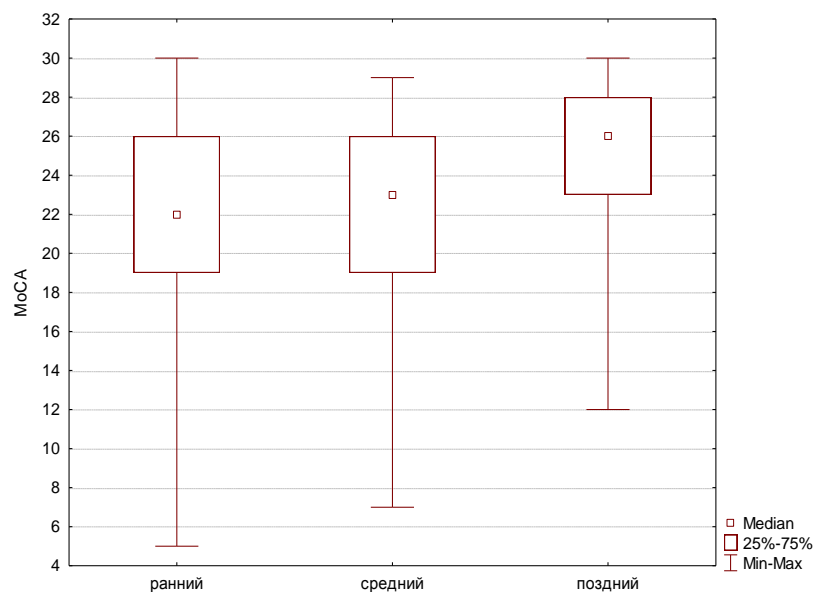


Рисунок 21. Результат MoCA в зависимости от хронотипа пациентов.

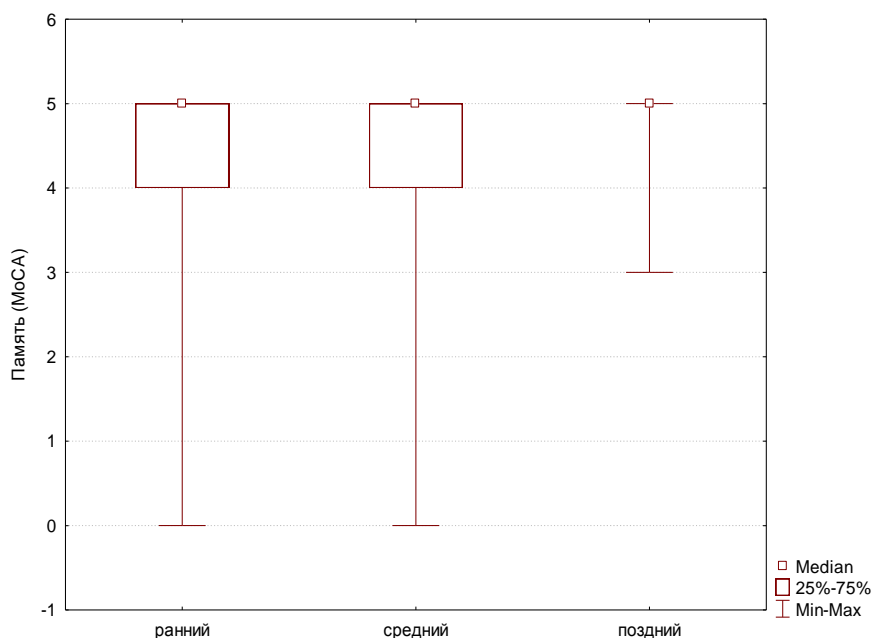


Рисунок 22. Общий результат воспроизведения пяти слов с учетом всех подсказок (MoCA) в зависимости от хронотипа.

Таблица 14. Взаимосвязь варианта хронотипа с когнитивным статусом (n=141).

Показатель	Ранний хронотип		Поздний хронотип		P
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
Общий балл MoCA	22	5,95	24	6,71	0,010
Тест рисования часов	2	1,12	2	0,9	0,021
Зрительно-пространственная и исполнительная функция	3	1,7	4	1,74	0,047
Воспроизведение предложения	1	0,95	1,5	0,91	0,011
Функция речи	1	1,3	1,96	1,4	0,026
Повторение слов без подсказки	1	1,9	3	2,25	0,002
Повторение слов с подсказкой	2	1,98	3	2,4	0,042
Повторение слов (общий)	22	5,95	24	6,7	0,015

Как представлено в таблице 14, пациенты с ранним хронотипом отличались низким показателем когнитивных функций, в частности, общего результата MoCA, от пациентов с поздним вариантом хронотипа. Для пациентов с ранним хронотипом также характерно нарушение зрительно-пространственного гнозиса, функция речи и памяти.

Таблица 15. Взаимосвязь хронобиологических показателей и когнитивного статуса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (n=128).

Показатель	Ложится в будни	Встает через, мин (будни)	Ложиться в выходные	Встает через, мин (вых)	Хронотип	Точка ССВ	ССВ-ССБ	ПСВ	ПСБ	ПСВ-ПСБ
Общий балл MoCA	0,28; 0,001	NS	0,24; 0,006	NS	0,22; 0,012	0,24; 0,008	0,24; 0,006	NS	-0,17; 0,05	0,23; 0,009
Зрительно-конструктивные навыки	0,24; 0,005	NS	0,21; 0,02	NS	NS	NS	0,28; 0,002	NS	-0,20; 0,02	0,26; 0,003
Рисование куба	0,18; 0,04	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Тест рисования часов	NS	NS	NS	NS	0,24; 0,007	0,23; 0,009	NS	0,18; 0,04	NS	0,25; 0,004
Рисование цифр на часах	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,21; 0,017
Рисование стрелок часов	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,19; 0,03
Зрительно-конструктивные и исполнит. навыки	0,26; 0,003	NS	0,20; 0,022	NS	NS	0,18; 0,05	NS	NS	NS	0,21; 0,016
Называние животных	0,20; 0,02	NS	0,24; 0,005	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Функция счета	NS	0,23; 0,01	NS	0,23; 0,011	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Внимание	NS	0,19; 0,04	NS	0,25; 0,007	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Повторение предложений	0,21; 0,016	NS	0,18; 0,04	NS	0,20; 0,023	0,24; 0,006	0,2; 0,02	NS	NS	NS
Беглость речи	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,20; 0,02	NS

Функция речи	0,23; 0,008	NS	0,19; 0,025	NS	0,21; 0,022	0,25; 0,005	NS	NS	NS	0,21; 0,019
Повторение слов без подсказки	0,22; 0,01	NS	0,21; 0,015	NS	0,22; 0,012	0,22; 0,012	NS	NS	NS	NS
Повторение слов с категориальной подсказкой	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-0,21; 0,022	NS	NS
Повторение слов с подсказкой	0,19; 0,035	NS	0,21; 0,02	NS	0,18; 0,05	0,19; 0,04	NS	NS	NS	NS

Как представлено в табл. 15, глобальный когнитивный статус пациентов был прямо ассоциирован с величиной «социального джетлага» (рис. 23), разницей в продолжительности сна между выходными и буднями, а также временем отхода ко сну в будни и выходные дни.

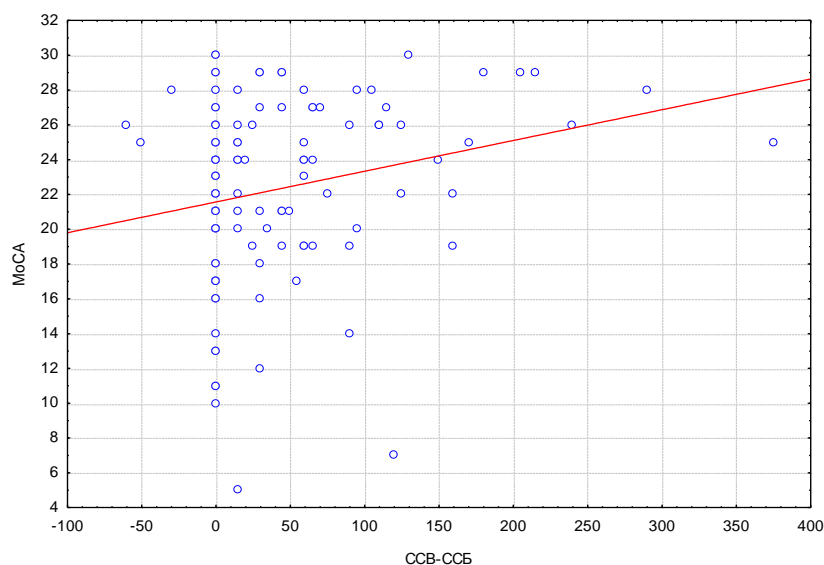


Рисунок 23. Корреляционная зависимость между результатом МоСА и величиной «социального джетлага».

Общий балл МоСА был также ассоциирован с разницей продолжительности сна в будни и выходные.

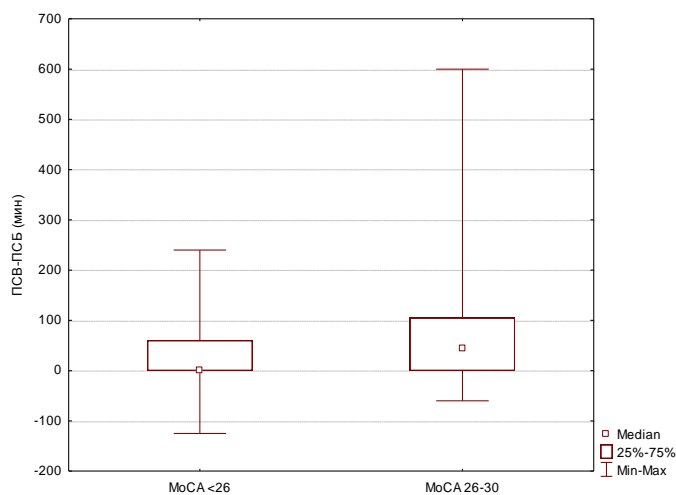


Рисунок 24. Различия в результате МоСА в зависимости от показателя ПСВ-ПСБ ($p=0,027$).

Аналогичный характер взаимосвязей, за исключением «социального джетлага», был характерен для состояния зрительно-пространственных и исполнительных функций. Состояние сферы внимания было ассоциировано со временем, требующимся пациенту на подъем с кровати в выходные и будни. Сфера речи была ассоциирована со временем отхода ко сну в будни и выходные, точкой середины сна в выходные и величиной «социального джетлага», а также различиями в продолжительности сна между выходными и буднями. Наконец, состояние памяти было связано со временем отхода ко сну в будни и выходные, а также точкой середины сна в выходные.

Для исключения влияния возраста пациентов и социального фактора нами была проведена оценка рассмотренных ассоциаций отдельно в подгруппе работающих пациентов.

Таблица 16. Различия когнитивного статуса в зависимости от хронотипа в подгруппе работающих пациентов (n=141).

Показатель	Ранний хронотип		Поздний хронотип		P
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	
ТРЧ	2	1,3	2,4	1,4	0,030

Пациенты с поздним хронотипом в отличие от пациентов с ранним хронотипом отличались лучшими результатами теста рисования часов.

Таблица 17. Корреляции когнитивного статуса с хронобиологическими показателями у работающих пациентов (n=56).

Показатель	ПСБ	ПСВ	ПСВ-ПСБ	ССВ-ССБ
Возраст	NS	NS	NS	NS
Тест пяти слов без подсказки	NS	NS	R=0,28; p=0,043	R=0,35; p=0,011
Зрительно-пространственные и исполнительные функции (MoCA)	NS	NS	NS	R=0,27; p=0,046
Внимание	NS	R=0,29; p=0,032	R=0,38; p=0,003	NS

Как показано в табл. 17, у работающей группы пациентов отмечены значимые корреляции между выполнением теста пяти слов без подсказки и разницей середины сна в выходной и будни. Также функция внимания зависела от разницы продолжительности сна в выходные и будни.

Были изучены ассоциации между субъективным качеством сна и когнитивным статусом пациентов.

Таблица 18. Оценка взаимосвязи субъективного качества сна и шкалы MoCA (n=129).

Показатель	PSQI	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Общий балл MoCA	NS	NS	R=-0,29 p=0,008	NS	NS	R=-0,26 p=0,019	R=-0,23 p=0,04
Зрительно-конструктивные навыки	R=-0,31 p=0,005	NS	R=-0,22 p=0,047	NS	R=-0,31 p=0,005	R=-0,23 p=0,039	R=-0,41 p=0,000
Рисование куба	R=-0,23 p=0,035	NS	R=-0,34 p=0,002	R=-0,22 p=0,049	NS	R=-0,22 p=0,049	NS
Тест рисования часов	R=-0,22 p=0,048	NS	R=-0,37 p=0,001	R=-0,22 p=0,047	NS	NS	NS
Рисование контура часов	NS	NS	NS	NS	R=-0,28 p=0,011	NS	NS
Функция счета	NS	NS	NS	NS	NS	R=-0,23 p=0,035	NS
Серийное вычитание	NS	R=-0,23 p=0,041	NS	NS	NS	NS	NS
Внимание	NS	R=-0,25 p=0,033	NS	NS	NS	R=-0,23 p=0,026	NS
Абстракция	NS	R=-0,25 p=0,024	NS	NS	NS	NS	NS
Беглость речи	NS	NS	NS	R=0,23 p=0,045	NS	NS	NS
Повторение слов с множественным выбором	R=0,31 p=0,012	NS	R=0,32 p=0,007	NS	NS	NS	R=0,44 p=0,000

Как видно из таблицы 18, пациенты с низким субъективным качеством сна, менее продолжительным и менее эффективным сном характеризовались нарушением зрительно-пространственной функции. Низкий уровень внимания наблюдался у пациентов с нарушением «латентности сна». Функция речи была лучше у пациентов с более продолжительным сном.

Таблица 19. Оценка взаимосвязи характеристик сновидений и шкалы MoCA (n=117).

Показатель	Время	Приятность сновидений	Враждебность сновидений	Цветность сновидений
Общий балл MoCa	NS	NS	NS	NS
Называние животных	R=0,26 p=0,043	R=-0,28 p=0,023	NS	NS
Зрительно-конструктивные навыки	NS	R=-0,28 p=0,020	NS	NS
Рисование стрелок часов	NS	R=-0,28 p=0,024	NS	NS
Рисование контура часов	NS	NS	R=-0,25 p=0,039	NS
Повторение слов без подсказки	NS	NS	NS	R=-0,24 p=0,048

Как показано в табл. 19, имелась взаимосвязь между компонентами MoCA и такими характеристиками сновидений как приятность, враждебность и цветность. Пациенты с менее приятными сновидения хуже выполняли задания на зрительно-конструктивные навыки, воспроизведение слов, в том числе, без использования подсказки.

4.4 Взаимосвязь качества сна с функциональным статусом.

Взаимосвязь качества сна с функциональным статусом пациентов представлена в табл. 20.

Таблица 20. Взаимосвязь качества сна с функциональным статусом (n=65).

Показатель	NIHSS пост.	NIHSS вып.	Френчай пост.	Френчай вып.	ИМП пост.	ИМП вып.	МШР вып.	Бартел
PSQI	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,45; 0,012
C3	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,57; 0,001
C6	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,49; 0,006
C7	NS	-0,29, 0,043	0,40; 0,014	NS	NS	NS	NS	NS
Актиграфические показатели								
Без сна	NS	0,29; 0,045	NS	NS	NS	NS	NS	-0,54; 0,0002
Просыпание	NS	UN	NS	NS	NS	NS	0,29; 0,047	-0,39; 0,011
Характеристика сновидений								
Враждебность	NS	NS	NS	NS	0,41; 0,02	NS	NS	NS
Цветность	NS	NS	0,43; 0,031	NS	NS	NS	NS	NS

Как представлено в таблице 20, уровень неврологического дефицита при выписке был ассоциирован с длительностью периода нахождения без сна в постели по данным актиграфии. Выявлена обратная корреляция итоговой тяжести инсульта с компонентом PSQI «дневная дисфункция». Пациенты с высоким баллом теста руки Френчай при поступлении имели благоприятные результаты компонента PSQI «дневная дисфункция», их сны отличались большей цветностью. Отмечено, что сон пациентов с высоким результатом индекса мобильности Ривермид при поступлении отличался большей враждебностью.

Выявлено, что, чем больше раз больные с инсультом просыпались ночью, тем больше был балл по шкале оценки степени инвалидизации и функциональной независимости Ренкина при выписке. Пациенты с более длительным временем нахождения в постели без сна и большим количеством просыпаний по данным актиграфии имели меньший балл по шкале оценки активности жизнедеятельности Бартел при выписке.

4.5 Взаимосвязь хронобиологических показателей и функционального статуса при выписке из стационара.

Взаимосвязь хронобиологических показателей и функционального статуса при выписке из стационара представлена в табл. 21.

Таблица 21. Взаимосвязь хронобиологических показателей с когнитивным статусом (n=91).

Показатель	Точка середины сна будни	Продолжительность сна выходные	Продолжительность сна будни
NIHSS вып.	NS	R=0,22; p=0,065	NS
NIHSS разница	R=0,23; p=0,063	NS	NS
МШР	NS	R=0,255,p=0,043	NS
ИМР	NS	NS	R=-0,26; p=0,038
Бартел	NS	NS	NS
Фрэнчай	NS	R=-0,376,p=0,004	R=-0,356,p=0,007
Навыки	NS	NS	R=-0,294,p=0,04

Как представлено в табл. 21, тяжесть неврологического дефицита и степень инвалидизации по шкале Ренкина при выписке имели прямую взаимосвязь с продолжительностью сна в выходные дни до инсульта. Функциональное состояние кисти (тест Френчай) обратно ассоциировано с продолжительностью сна в будни и выходные, а навыки пациентов с инсультом при выписке – с продолжительностью сна в будни.

Глава 5. Динамика функций сна и эффекты мелатонина в восстановительном периоде инсульта

5.1 Динамика показателей когнитивного и эмоционального статусов пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта.

Сравнение когнитивного и эмоционального статуса пациентов в остром и восстановительном периодах инсульта представлено в табл. 22.

Таблица 22. Динамика когнитивного и эмоционального статуса пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта (n=53).

Показатель	Острый период (Ме, 25-75)	Восстановительный период (Ме, 25-75)	P
MoCA	23 (20;26)	25(23;27)	0,018
Зрительно-пространственные и исполнительные навыки:	0(0;1)	0(0;1)	0,15
	Цифры и буквы	1(1;1)	0,18
	Рисование куба		
Тест рисования часов	2(1;3)	3(2;3)	0,024
Рисование цифр на часах	1(0;1)	1(1;1)	0,007
Рисование стрелок на часах	1(0;1)	1(0;1)	0,55
Зрительно-пространственные и исполнительные навыки (общий)	3(2;5)	4(2;5)	0,27
Животные	3(3;3)	3(3;3)	0,62
Счет	2(2;2)	2(2;2)	0,27
Функция внимания	6(5;6)	6(5;6)	1,00
Повторение предложения	1(1;2)	1(1;2)	0,27
Беглость речи	0(0;1)	1(0;1)	0,68
Речь	2(1;2)	2(1;3)	0,39
Абстракция	2(1;2)	2(2;2)	0,29
Повторение слов без подсказки	2(0;3,5)	2(1;4)	0,23
Повторение слов с категориальной подсказкой	1(0;1)	1(0;2)	0,85
Повторение слов с подсказкой	2(1;4)	3(2;4)	0,17
Повторение слов с множественным	2(1;3)	1(0;1)	0,33

выбором			
Гериатрическая шкала депрессии	4(2;6)	6(3;9)	0,52
Ситуационная тревожность	42(36;50)	41,5(36;48)	0,17
Личностная тревожность	42(36;50)	45,5(40;52)	1,00

Как представлено в табл. 22, в течение восстановительного периода инсульта наблюдалось увеличение общего балла MoCA, в частности, отмечено улучшение зрительно-пространственных функции. Изменений в остальных когнитивных доменах не выявлено. Уровень эмоциональных нарушений также не изменился за период наблюдения.

5.2 Динамика субъективного качества сна пациентов в восстановительном периоде инсульта.

Сравнительная оценка субъективного качества сна в остром и восстановительных периодах ишемического инсульта отражена в табл. 23.

Таблица 23. Динамика субъективного качества сна пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта (n=53).

Показатель в остром/восстановительном периодах ишемического инсульта	Острый период (Me, 25-75)	Восстановительный период (Me, 25-75)	P
<i>Субъективное качество сна</i>			
PSQI	7[5;10]	5[4;8]	0,070
c1	1[1;2]	1[1;2]	1,00
c2	2[1;2]	1[1;2]	0,09
c3	1[0;2]	0[0;1]	0,75
c4	0[0;1]	0[0;1]	0,45
c5	1[1;2]	1[1;1,5]	0,15
c6	1[0;2]	0[0;0]	0,030
c7	1[0;2]	0,5[0;2]	1,00
<i>Характеристика сновидений</i>			
Время	3[3;3]	3[3;3]	0,39
Количество	2[0;3]	1[0;2]	0,42
Эмоциональность	2[2;4]	2[2;2]	1,00
Яркость	2[2;3]	2[2;3,5]	0,11

Приятность	2[2;3]	2[2;3]	0,68
Враждебность	3[3;4]	4[3;4]	0,23
Цветность	3[2;4]	3[3;4]	1,00

Как представлено в табл. 23, по данным сравнительной оценки субъективного качества сна наблюдалась тенденция к снижению общего балла PSQI. Пациенты в восстановительном периоде инсульта стали реже использовать снотворные средства. Характеристики сновидений в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта не имели различий.

5.3 Динамика когнитивного, эмоционального статуса и качества сна пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта в зависимости от применения препарата мелатонина в остром периоде заболевания.

Для коррекции качества сна у пациентов с инсультом, начиная с острейшего периода и в течение последующих 10 дней, применялся мелатонин в дозе 3 мг вечером.

Таблица 24. Сравнительная характеристика когнитивного, эмоционального статуса и субъективного качества сна у пациентов в остром периоде инсульта в зависимости от приема мелатонина (n=37).

Показатель в остром периоде ишемического инсульта	Принимавшие мелатонин (Me, 25-75) (n=19)	Не принимавшие мелатонин (Me, 25-75) (n=100)	P
Возраст	61(57;69)	64(57;72)	0,22
NIHSS	4(3;5)	3(2;4)	0,75
<i>Когнитивный статус</i>			
MoCA	26(20;27)	23(20;26)	0,91
Зрительно-пространственные и исполнительные навыки:			
	0(0;0)	0(0;1)	0,90
Цифры и буквы	1(0;1)	1(0;1)	0,83
Рисование куба			
Тест рисования часов	2(2;3)	2(1;3)	0,14
Рисование цифр на часах	1(0;1)	1(0;1)	0,38

Рисование стрелок на часах	0(0;1)	1(0;1)	0,49
Зрительно-пространственные и исполнительные навыки (общий)	3(1;4)	3(2;5)	0,24
Животные	3(3;3)	3(3;3)	0,79
Счет	2(2;3)	2(2;2)	0,55
Функция внимания	6(6;6)	6(5;6)	0,64
Повторение предложения	2(0;2)	1(1;2)	0,38
Беглость речи	0(0;1)	0(0;1)	0,69
Речь	2(0;2)	2(1;2)	0,38
Абстракция	2(2;2)	2(1;2)	0,75
Повторение слов без подсказки	3(1;4)	2(0;3,5)	0,77
Повторение слов с категориальной подсказкой	1(0;2)	1(0;1)	0,65
Повторение слов с подсказкой	2,5(1;3)	2(1;4)	0,75
Повторение слов с множественным выбором	0,5(0;3)	2(1;3)	0,94
Гериятрическая шкала депрессии	3(2;5)	4(2;7)	0,97
Ситуационная тревожность	42(35;50)	43(36;50)	0,88
Личностная тревожность	40(37;46)	43(36;51)	0,78
<i>Субъективное качество сна</i>			
PSQI	6(5;9)	7(4;11)	0,17
c1	1(1;1)	1(1;2)	0,82
c2	1(1;3)	2(1;3)	0,12
c3	0(0;1)	1(0;2)	0,65
c4	0(0;1)	0(0;1)	0,14
c5	1(1;1)	1(1;2)	0,38
c6	0(0;2)	1(0;2)	0,27
c7	1(0;2)	1(0;2)	0,93
<i>Характеристика сновидений</i>			
Время	3(2;3)	3(3;3)	0,45
Количество	1,5(0;4)	2(0;2)	0,94
Эмоциональность	2(2;3)	2(2;3)	0,95
Яркость	2(1,5;2)	2(2;3)	0,65
Приятность	3(2;3)	2(2;3)	0,57

Враждебность	3(3;3)	3(3;4)	0,34
Цветность	3(2;4)	3(2;4)	0,77

Как представлено в табл. 24, у пациентов, принимавших и не принимавших мелатонин в остром периоде ишемического инсульта, не выявлено различий в когнитивной и эмоциональной сферах, а также качестве сна в конце острого периода заболевания. Изученные подгруппы были сопоставимы по возрасту и тяжести инсульта.

Сравнительная характеристика показателей когнитивного и эмоционального статуса в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта в зависимости от приема мелатонина представлена в табл. 25.

Таблица 25. Сравнительная характеристика показателей когнитивного и эмоционального статуса в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта в зависимости от приема мелатонина (n=37).

Показатель, который оценивался в динамике	Мелатонин			Контроль		
	Me (25-75) острый период	Me (25-75) восстан. период	p	Me (25-75) поступл.	Me(25-75) выписка	P
MoCA (общий балл)	26(20;26)	25(23;27)	1	23(20;26)	25(22;28)	0,031
Рисование куба	1(0;1)	1(0;1)	0,48	1(0;1)	1(1;1)	0,13
Тест рисования часов	2(2;3)	2,5(2;3)	0,25	2(1;3)	3(2;3)	0,026
Функция счета	2(2;3)	2(2;2)	0,48	2(2;2)	2(2;2)	0,070
Функция речи	2(0;2)	2(2;3)	0,48	2(1;2)	2(1;3)	0,75
Повторение слов без подсказки	3(1;4)	2,5(1;3)	1	2(0;4)	2(1;4)	0,29
Повторение слов с категориальной подсказкой	1(0;2)	1,5(1;2)	1	1(0;1)	1(0;2)	1
Повторение слов с подсказкой	2,5(1;3)	2,5(2;4)	1	2(1;4)	3(2;4)	0,090
Повторение слов с	0,5(0;3)	0,5(0;1)	0,48	2(1;3)	1(0;2)	0,30

множественным выбором						
Гериатрическая шкала депрессии	3(2;5)	6(0;6)	0,48	4(2;7)	6(3;9)	0,50
Ситуационная тревожность	42(35;50)	40(31;44,5)	0,28	42,5(36;50)	42(36;49)	0,45
Личностная тревожность	40(37;46)	42(30;43)	1	42(36;50)	47(40;53)	0,81

Как отражено в табл. 25, положительная динамика когнитивного статуса, в частности, зрительно-пространственных функций, отмечалась только среди пациентов, которые в остром периоде инсульта не принимали мелатонин.

В табл. 26 отражена динамика качества сна в остром и восстановительном периоде ишемического инсульта в двух группах пациентов: принимавших и не принимавших мелатонин.

Таблица 26. Сравнительная характеристика показателей качества сна в остром и восстановительном периодах ишемического инсульта в зависимости от приема мелатонина (n=37).

Показатель, который оценивался в динамике	Мелатонин			Контроль		
	Me (25-75) острый период	Me (25-75) восстан. период	p	Me (25-75) поступл.	Me (25-75) выписка	p
	<i>Субъективное качество сна</i>					
PSQI	6(5;9)	5,5(3,5;6,5)	0,68	7(4;11)	5(4;8,5)	0,11
c1	1(1;1)	1(1;1,5)	0,48	1(1;2)	1(1;2)	1
c2	1(1;3)	2(1,5;2,5)	0,68	2(1;2)	1(1;2)	0,050
c3	0(0;1)	0(0;0)	0,62	1(0;2)	0(0;1)	1
c4	0(0;1)	0(0;0,5)	0,48	0(0;1)	0(0;1)	0,38
c5	1(1;1)	1(1;1)	0,62	1(0;2)	1(1;2)	0,34
c6	0(0;2)	0(0;0)	1	1(0;2)	0(0;1)	0,050
c7	1(0;2)	0(0;2)	0,69	1(0;1)	1(0;2)	0,81
	<i>Характеристика сновидений</i>					
Время	3(2;3)	2,5(2;3)	1	3(3;3)	3(3;4)	0,23
Количество	1,5(0;4)	2(0,5;3,5)	1	1,5(0;2)	1(0;2)	0,58
Эмоциональность	2(2;3)	2(2;2)	0,48	2(2;4)	2(2;3)	1
Яркость	2(1,5;2)	2(2;2)	1	2(2;3)	2(2;4)	0,18

Приятность	3(2;3)	2(2;3)	1	2(2;3)	2(2;3)	1
Враждебность	3(3;3)	4(4;4)	0,48	3(3;4)	3(3;4)	0,50
Цветность	3(2;4)	3,5(2,5;4)	1	3(2;4)	3(3;4)	0,75

Как показано в табл. 26, прием мелатонина не оказал влияние на динамику субъективного качества сна. В подгруппе пациентов, принимавших стандартную терапию, наблюдалось снижение общего балла PSQI, уменьшение значений компонентов PSQI «латентность сна» и «прием снотворных препаратов».

Заключение

Таким образом, для пациентов в остром периоде ишемического инсульта свойственно более низкое качество сна по данным актиграфии (почти двукратное увеличение времени, проведенного в постели без сна, и количества просыпаний). Данный факт, вероятно, свидетельствует о недостаточности гипногенных механизмов у больных с инсультом, что может быть связано как с острым очаговым ишемическим поражением головного мозга, так и вторичными феноменами (эмоциональными расстройствами), а также сопутствующими заболеваниями. Обращает на себя внимание и тот факт, что обследованные пациенты проводят в кровати на 80 минут больше, чем пациенты из группы сравнения, несмотря на единый больничный режим в отделении. Это, по нашему мнению, указывает на более выраженную астению у больных с инсультом. Указанную особенность, безусловно, необходимо учитывать при планировании индивидуальных программ реабилитации. Таким образом, у больных в остром периоде ишемического инсульта убедительно продемонстрирована низкая эффективность сна.

При анализе субъективной оценки качества сна можно заключить, что у больных инсультом оно было снижено еще до поступления в стационар. Данный факт подтверждается более частым использованием снотворных препаратов. При этом статистически значимых различий PSQI с параметрами контрольной группы не обнаружено. Особенности полученных нами результатов могут быть связаны с характеристиками контрольной группы, которая включала лиц, проходивших лечение в неврологическом отделении по поводу иных, нежели ОНМК, заболеваний. При этом использование в качестве контрольных значений показателей здоровых лиц, которые спят дома, на наш взгляд, является не вполне корректным, так как не позволяет нивелировать влияние на сон такого важного фактора как пребывание в стационаре. Большая эмоциональность сновидений, выявленная у больных инсультом, по нашему мнению, является следствием эмоциональных реакций

на инсульт и связанные с ним жизненные изменения. Аналогичных исследований состояния сновидений в острую фазу инсульта не проводилось.

При анализе хронобиологических маркеров было выявлено, что для большинства больных характерен ранний вариант хронотипа и для меньшего числа пациентов – поздний. Это может быть связано с тем, что в группу исследования вошли преимущественно пожилые лица, т.е. та возрастная категория, в которой наиболее часто встречается инсульт. Величина «социального джетлага» в группе инсульта оказалась не столь велика и составила 38 минут. По сравнению с контрольной группой, у больных с инсультом не отмечалось значимых различий хронобиологических показателей. Исследований по оценке хронобиологических параметров у пациентов с острым ишемическим инсультом ранее не проводилось. Отсутствие различий с контрольной группой может свидетельствовать о том, что хронобиологический фактор не является ведущим в патогенезе инсульта и реализует свое влияние при взаимодействии с классическими сосудистыми факторами риска, что соответствует как нашим данным, так и точке зрения X Dana M. Fodor et al. [71].

Оценка циркадианного паттерна развития инсульта показала, что у большей части пациентов он развился утром и у меньшего числа пациентов – вечером. Данная структура соответствует тому факту, что в исследованной выборке, как и в целом, в структуре причин инфаркта мозга [71, 95], отмечается преобладание атеротромботического типа ишемического инсульта. Именно его развитие в ранние утренние часы обусловлено неблагоприятным сочетанием фаз показателей системы гемодинамики (гипотензия) и свертывания крови (гиперкоагуляция), что способствует гипоперфузии и тромбообразованию [2]. Также в настоящем исследовании было подтверждено, что ишемический инсульт характеризуется двухфазным паттерном циркадианной ритмики с пиками в 9-10 и 13-16 часов. Тогда как утренний пик связан с причинами, указанными выше, дневной, вероятно,

обусловлен эмболическим механизмом, проявляющим себя в течение рутинной дневной активности [2].

Нами выявлено, что большая общая продолжительность сна ассоциирована с худшим его качеством и большей латентностью, что вновь свидетельствует о низкой эффективности сна у больных с инсультом. Более высокая приятность сновидений при длительном сне может рассматриваться в качестве компенсаторного феномена в ответ на низкую эффективность сна, а также реагирование на инсульт как актуальную психотравмирующую ситуацию. Проведенное исследование позволило сделать важный для практической неврологии вывод, что на основании соотнесения показателей актиграфии и данных опросника качества сна последний является адекватным тестом для оценки сна у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

В остром периоде ишемического инсульта более низкое качество сна наблюдается у женщин, а также пожилых пациентов. Большая цветность сновидений, выявлена у пациентов молодого и среднего возраста. Эта особенность может свидетельствовать о большей психотравмирующей значимости инсульта для лиц младших возрастных групп, что согласуется с имеющимися в литературе данными [116]. Установленные нами связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушениями сна при инсульте указывает, что сопутствующая кардиальная патология оказывает негативное влияние на качество сна. Этот факт подтверждает предположение о том, что нарушение сна является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая инсульт и ассоциируется с другими кардиоваскулярными факторами риска [181]. Продемонстрированная в работе четкая связь между наличием сердечно-сосудистой патологии и изменениями сна подтверждает формирующийся в последние годы взгляд на инсульт как на хронопатологию [186]. Значительное влияние на хронобиологические характеристики пациентов оказывал их возраст. Наиболее важной в возрастном аспекте проблемой является выявленная нами закономерность, указывающая на то,

что с возрастом уменьшалась величина «социального джетлага» и недельный режим сна становился более постоянным. Это, безусловно, связано с отсутствием у многих пожилых лиц социальных обязательств, обусловленных, например, с необходимостью идти на работу в ранние утренние часы. По нашему мнению, режим сна с увеличением его продолжительности у пожилых лиц следует рассматривать, как фактор сосудистого антириска. В более молодом возрасте значительный «социальный джетлаг» является психофизиологическим фактором, предрасполагающим к развитию целого ряда заболеваний, в том числе, цереброваскулярной патологии [182]. Данное негативное влияние следует рассматривать как вариант десинхроноза, связанного с выполнением социальных обязательств. Такой десинхроноз опосредовано вызывает дизрегуляцию эпифизарной оси с развитием дефицита протекторной активности мелатонина [162].

Примечательно, что чем большее время требовалось пациенту на то, чтобы встать с постели по утрам до инсульта, тем больший неврологический дефицит развивался при поступлении в неврологический стационар по поводу острого инсульта. Так как данный показатель (время, необходимое на подъем по утрам) не был связан с возрастом больных, мы можем предположить, что значительное время, требующееся на утреннее вставание, свидетельствует о низком качестве ночного сна и неполной им удовлетворенности. Таким образом, данное обстоятельство доказывает, что низкое качество сна до инсульта является одним из факторов, определяющих в дальнейшем тяжесть ОНМК. Патогенетическим механизмом, который может реализовать данную взаимосвязь, является нарушение секреции мелатонина, что было убедительно показано в наших предыдущих исследованиях [28].

Пациенты, у которых инсульт проявлялся преимущественно двигательными нарушениями, отличались лучшим качеством ночного сна, в частности, его более низкой латентностью. Данный феномен может быть

связан как со специфическим влиянием поражения двигательных зон и трактов мозга на процессы сна, так и отражать тот факт, что именно при наличии моторного дефицита проводятся наиболее интенсивные и энергозатратные реабилитационные мероприятия, способствующие улучшению и качества сна. Следует также добавить, что для всех больных с инсультом характерна патологическая утомляемость, отрицательно влияющие на течение восстановительного периода инсульта [30]. Таким образом, качество сна можно рассматривать как один из индикаторов эффективности реабилитационных мероприятий. Это заключение подтверждает необходимость проведения актиграфической оценки ночного сна как одного из объективных маркеров адекватности реабилитационных мероприятий у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Низкое качество ночного сна было свойственно пациентам с афатическими нарушениями, что может указывать на значительную роль «речевых» зон мозга в организации сна, а также на значение выраженных у таких больных эмоциональных расстройств. С другой стороны, между процессами сна и функцией речи возможна более тесная взаимосвязь. Двукратное увеличение количества сновидений у больных с афазией, вероятно, является следствием снижения коммуникативной функции в дневное время. К другим неврологическим симптомам, связанным с более низким качеством сна, относились зрительные нарушения, а также атактический синдром. Примечательно, что для пациентов со зрительными нарушениями также была характерна большая яркость сновидений. Это явление, вероятно, следует рассматривать как своеобразный компенсаторный феномен.

Важно отметить, что для пациентов с очагом инсульта в вертебро-базиллярном бассейне был характерен более длительный и глубокий сон (на 16%) по сравнению с больными с полушарными очагами. Мы считаем, что это может быть связано с ишемией и повреждением центральных ритмогенных структур. К таким структурам относятся, главным образом,

супрахиазмальные ядра гипоталамуса, а также множество независимых центральных (дыхательный, сосудодвигательный, другие гипоталамические секреторные центры) и периферических водителей ритмов (например, мышечный тонус, сокращение желудка и желчного пузыря, продукция пищеварительных ферментов и др.), согласующихся с внешними, задающими ритм факторами (например, двигательная активность, прием пищи, социальные факторы) [111]. Полученные данные в полной мере соотносятся с тем фактом, что гиперсомния является одним из частных проявлений некоторых специфических сосудистых синдромов, связанных с поражением базиллярного бассейна, например, инфаркта в бассейне артерии Паршерона [112], а также при подкорковых, таламомезенцефальных, понтинных, медиальных, понтомедуллярных и даже некоторых корковых инфарктах [54].

Выявлено множество синергических ассоциаций между хроно-показателями, актиграфическими данными и качеством сна, что подтверждает тот факт, что использованные в нашем исследовании методы и тесты позволяют объективно и многосторонне оценить качество сна у пациентов с инсультом. Примечательно, что более длительная продолжительность сна в будние дни была связана с большей яркостью и цветностью сновидений, что подтверждает значимость оценки сновидений как информативного маркера качества сна больных и некоторых топико-синдромологических соотношений. У больных с поздним хронотипом отмечалась большая враждебность сновидений, что согласуется с данными о негативном влиянии позднего хронотипа на психоэмоциональный статус [160]. Наименьшее количество просыпаний за ночь было характерно для пациентов с ранним хронотипом. Это доказывает тот факт, что образ жизни до инсульта значительно влияет на качество сна в его остром периоде. А оно отчетливо (как было показано выше в отношении четких корреляций между числом просыпаний и характеристик шкалы Ренкина) влияет на функциональный исход заболевания. Кроме того, у пациентов, у которых в будни точка середины сна располагалась в районе 3:00 наблюдалось более низкое

качество сна в остром периоде инсульта. Таким образом, нами впервые продемонстрировано, что хронотип пациентов безусловно является одним из факторов, влияющих на течение ишемического инсульта.

Большое число интересных ассоциаций было получено при сочетанном анализе качества сна и лабораторно-инструментальных данных. Среди факторов, оказывающих влияние на объективные и субъективные характеристики сна, наиболее значимыми явились липидный спектр, почечная функция, анемия и фракция выброса сердца. Обобщенно можно заключить, что пациенты с неблагоприятным липидным профилем характеризовались худшими показателями качества сна. Данный факт представляется чрезвычайно интересным и важным, так как указывает на то, что низкое качество сна является одним из факторов риска инсульта или отражает наличие других значимых факторов риска инсульта. Другая интерпретация этих взаимосвязей предполагает, что инсульт, возникший на фоне воздействия значительного числа факторов риска, характеризуется более тяжелым течением, в части развитием нарушений сна. Последние, как было сказано выше, ассоциированы с худшим функциональным исходом.

Кроме того, выраженность сосудистых факторов риска, в первую очередь, дислипидемии, была ассоциирована с хронобиологическими особенностями пациентов до инсульта. Среди других факторов, связанных с циркадианными особенностями пациентов до инсульта, следует отменить анемию и состояние почечной функции. Так с возрастанием уровня креатинина отмечено увеличение «социального джетлага». То есть, функция почек, которая, как недавно было показано, является информативным маркером не только сердечно-сосудистого здоровья, но и старения [176] и может сопровождаться чувствительным десинхронозом. Это еще раз подтверждает значимость последнего как фактора риска инсульта. Интересно, что в недавнем исследовании показано, что почечная функция ассоциирована с отдаленным функциональным исходом инсульта [2016]. Это придает полученным нами данным особую актуальность.

Подтверждение точки зрения о значимости десинхроноза в развитии ССЗ в нашем исследовании доказано убедительными ассоциациями между хронобиологическими показателями и маркером атеросклероза КИМ, а также суммарным сердечно-сосудистым риском рецидива инсульта. Так, более длительный сон был сопряжен с большим риском повторного инсульта, что может быть интерпретировано в рамках снижения эффективности сна как фактора, отражающего недостаточный гомеостаз. Аналогичные исследования других авторов также показали, что измененный, причем как недостаточный, так и избыточный сон является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [106, 173, 182]. Возможные механизмы, объясняющие данную взаимосвязь включают активацию симпатической иннервации периферического сосудистого русла, изменение секреции медиаторов, влияние эндокринных изменений. Аналогичная интерпретация также применима для выявленной нами ассоциации между хронобиологическими параметрами и размером очага инфаркта мозга.

Таким образом, хронобиологические параметры пациентов до инсульта, характеризующие выраженность десинхроноза, сопряжены с состоянием сердечно-сосудистого здоровья и тяжестью мозговой катастрофы. Актиграфические параметры сна и его субъективное качество в остром периоде заболевания ассоциированы с представленностью сердечно-сосудистых факторов риска, локализацией очага ишемии и клиническими проявлениями инфаркта мозга. Нам представляется целесообразным включение метода актиграфии, а при невозможности его применения, опросника субъективного качества сна в протокол обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта с целью оценки функционального состояния больных, коррекции реабилитационных программ и оценки исхода инсульта. Проведенное исследование впервые доказало информативность оценки сновидений пациентов в остром периоде ишемического инсульта как маркера качества сна с точки зрения оценки клинического состояния и прогноза инсульта. Таким образом, хронобиологические особенности

пациентов и качество сна в остром периоде ишемического инсульта являются одной из существенных и объективных детерминант клинического и функционального статуса.

Анализируя данные, иллюстрирующие взаимосвязь между качеством сна, эмоциональными и когнитивными функциями, мы пришли к заключению, что гипотимия ассоциирована с низким субъективным качеством сна. Это представляется закономерным в свете известных клинических и литературных данных о сопряженности эмоциональных расстройств и нарушений сна [73]. Данный факт подтверждается также тем, что уровень тревожности был связан с низкими показателями субъективного и объективного качества сна. Примечательно, что высокий уровень личностной тревожности коррелирует с более длительной актиграфической продолжительностью сна, что вновь свидетельствует о его низкой эффективности. Взаимосвязь между уровнем тревоги и качеством сна показана при целом ряде заболеваний нервной системы: головные боли и другие болевые синдромы, нейродегенеративные заболевания [58]. У пациентов в остром период ишемического инсульта эта закономерность продемонстрирована впервые. Высокий уровень апатии пациентов ассоциирован с большей субъективной латентностью сна, что позволяет предположить связь апатии с депрессивным настроением.

В целом, полученные ассоциации позволяют предположить, что сомнологические нарушения в остром периоде ишемического инсульта в значительной степени являются частью сложного симптомокомплекса, включающего также эмоциональные расстройства. Такая комбинация может указывать на вовлечение в патологический процесс у данной категории больных лимбической системы. Механизмы данного процесса не вполне ясны, но возможно предположить, что в их основе лежит вторичное, по отношению к ишемии, изменение нейротрансмиттерного статуса головного мозга. Данный факт подтверждается результатами наших более ранних исследований, продемонстрировавших дефицит эпифизарного гормона

мелатонина в остром периоде ишемического инсульта [28, 29], особенно выраженный, у пожилых пациентов [48], а также результатами работ, продемонстрировавших дисбаланс обмена серотонина [49], норадреналина [25] и дофамина [25].

При анализе взаимосвязи показателей эмоциональной сферы и доинсультных хронобиологических характеристик было показано, что пациенты с высоким уровнем личностной тревожности и гипотимии позднее ложились спать в будни, а также характеризовались большей латентностью сна. Данный факт указывает на то, что, по крайней мере, отчасти эмоциональные расстройства пациентов, отмеченные в остром периоде ишемического инсульта, возникли до его развития и являются маркером хронопатологии. Данное заключение подтверждается и тем фактом, что ассоциации между хронобиологическими показателями и характеристиками сна определялись в подгруппе пациентов без депрессии.

При анализе взаимосвязи актиграфических показателей с когнитивным статусом был обнаружен ряд интересных закономерностей. Так, общая длительность сна и время нахождения в кровати в остром периоде инсульта обратно связаны со зрительно-пространственными функциями. Данный факт, с одной стороны, дополнительно подтверждает высказанную выше мысль о неэффективности сна в остром периоде инсульта и ее негативной клинической значимости. С другой стороны, ассоциация состояния сна с функцией теменно-затылочных зон головного мозга, в частности, со зрительно-пространственной дисфункцией, может быть рассмотрена в контексте заболеваний, при которых нарушение ритма сон-бодрствование играет значительную роль в патогенезе, например, деменции с тельцами Леви. Это заболевание характеризуется, в первую очередь, зрительно-пространственными расстройствами [46, 56, 57]. В значительной степени это относится и к болезни Альцгеймера [61, 144]. Примечательно, что именно при деменции с тельцами Леви отмечаются пограничные между сном и бодрствованием состояния сознания, лежащие в основе флюктуаций

когнитивного статуса [96]. Подобные взаимосвязи при инсульте ранее не описаны.

При анализе ассоциаций когнитивно-эмоционального статуса с циркадианными особенностями инсульта было показано, что эффективность семантического кодирования памяти ниже у пациентов с ночным инсультом по сравнению с теми, у кого он развился в утренние и дневные часы. Данный факт может свидетельствовать о том, что развитие ночного инсульта обусловлено слабостью хроностабилизирующих процессов, в том числе, недостаточной секрецией мелатонина в ночное время. Это согласуется с результатами исследований, в которых показано, что дефицит секреции гормона связан с когнитивными нарушениями у пациентов в остром периоде ишемического инсульта [44, 48].

В нашем исследовании выявлена взаимосвязь между когнитивным статусом в остром периоде ишемического инсульта и хронотипом больных, а также другими хронобиологическими показателями. Для пациентов с ранним вариантом хронотипа характерны более низкие показатели когнитивных функций, в частности, зрительно-пространственного гнозиса, регуляторных процессов, речи и памяти. Данная ассоциация может быть как первичной, так и опосредованной возрастом пациентом. Последний факт подтверждается наличием обратной взаимосвязи между возрастом больных и величиной «социального джетлага». Для исключения влияния возрастного и социального факторов ассоциации между когнитивным статусом и хронобиологическими маркерами были оценены отдельно в подгруппе работающих пациентов. Выявлено, что даже после исключения влияние возраста, сохраняются множественные ассоциации между познавательными функциями пациентов и хронобиологическими параметрами, в частности, величиной социального джетлага. Полученные данные согласуются с результатами исследований, продемонстрировавших влияние биоритмологических факторов (ночные смены на работе, циркадианные

нарушения сна, смена часовых поясов, световой загрязнение) на когнитивный и эмоциональный статус [72, 154].

Нами впервые была выявлена взаимосвязь функционального статуса с особенностями сновидений. Цветность сновидений была ассоциирована с лучшими функциональными возможностями кисти, что, возможно, отражает лучшие компенсаторные и реабилитационные резервы, связанные с проприоцептивной чувствительностью и эмоциональной мотивацией.

Чрезвычайно важным фактом, доказанным в нашем исследовании, является наличие прямой взаимосвязи способности пациента к бытовой адаптации (индекс Бартел) с качеством сна. Так малая продолжительность сна, большее время, проведенное в кровати без сна и число просыпаний ассоциированы с худшей бытовой активностью пациентов на момент выписки из стационара. Наконец, большее число ночных просыпаний в остром периоде ишемического инсульта, по данным актиграфии, четко ассоциировано с большей степенью ограничений жизнедеятельности, по результатам шкалы Ренкина при выписке. Иными словами, функциональная независимость пациентов, перенесших инсульт, которая является критерием качества оказанных лечебных и реабилитационных мероприятий, отчасти обусловлена качеством сна пациентов в стационаре. А характеристики сна, в свою очередь, могут использоваться как один из прогностических показателей эффективности реабилитации и функционального восстановления.

В нашем исследовании также впервые выявлены ассоциации между когнитивным статусом пациентов и субъективным качеством сна, а также особенностями сновидений, что согласуется с данными о важности сна как процесса, организующего познавательную деятельность [167] и участвующего в консолидации памяти [190] и результатами исследований, подтвердившим взаимосвязь между инсомнией и когнитивными нарушениями [82].

Выводы

1. Пациенты в остром периоде ишемического инсульта характеризуются низким качеством сна по данным актиграфии в виде уменьшения его эффективности и увеличения количества просыпаний. Большая продолжительность сна сопряжена со снижением его качества, увеличением латентности и дневной дисфункции. Качество сна в остром периоде ишемического инсульта зависит от пола, возраста, кардиальной патологии, клинической феноменологии инсульта, локализации очага, показателей липидного спектра и функции почек.

2. Для пациентов с ишемическим инсультом характерен ранний хронотип и утреннее развитие мозговой катастрофы. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с доинсультными циркадианными показателями, являются возраст, липидный спектр, концентрация креатинина и гемоглобина, толщина комплекса «интима-медиа», фракция выброса сердца, размер очага инфаркта и риск рецидива инсульта. Хронобиологические показатели взаимосвязаны с субъективными и объективными характеристиками сна.

3. Качество сна в остром периоде ишемического инсульта ассоциировано с уровнем депрессии, тревоги и апатии. Выраженность эмоциональных расстройств в остром периоде инсульта ассоциирована также с доинсультными хронобиологическими параметрами.

4. Длительность сна и время нахождения в кровати в остром периоде инсульта обратно связаны с состоянием зрительно-пространственных функций. Эффективность семантического кодирования памяти ниже у пациентов с ночным инсультом. Когнитивный статус в остром периоде ишемического инсульта ассоциирован с хронотипом больных, величиной «социального джетлага» и другими циркадианными маркерами. Для пациентов с ранним вариантом хронотипа характерны более низкие

показатели когнитивных функций, в частности, зрительно-пространственного гнозиса, регуляторных процессов, речи и памяти.

5. Малая продолжительность сна, большее время, проведенное в кровати без сна, и число просыпаний ассоциированы с худшей бытовой активностью пациентов на момент выписки из стационара. Большее число ночных просыпаний по данным актиграфии в остром периоде ишемического инсульта сопряжено с ограничением жизнедеятельности по результатам шкалы Ренкина. Хронотип и показатели, характеризующие десинхроноз, являются факторами, влияющими на течение ишемического инсульта.

6. В течение восстановительного периода инсульта наблюдается тенденция к улучшению субъективного качества сна. Добавление к стандартной терапии в остром периоде ишемического инсульта мелатонина не влияет на траекторию когнитивного, эмоционального статуса и качество сна в восстановительном периоде заболевания.

Практические рекомендации

1. Пациентам в остром периоде ишемического инсульта показана оценка нейропсихологического статуса с использованием шкал MoCa, Питтсбургского опросника для определения индекса качества сна (PSQI), опросника о сновидениях, гериатрической шкалы депрессии, опросника Спилбергера-Ханина с определением уровней ситуативной (СТ) и личностной тревожности (ЛТ).
2. Пациентам в остром периоде ишемического инсульта показана оценка объективного качества сна с помощью браслета-актиграфа. Это позволит оценить функциональное состояние больных, будет составлен адекватный план реабилитационных мероприятий и спрогнозирован исход инсульта.
3. Пациентам в остром периоде ишемического инсульта показана оценка доинсультных циркадианных показателей как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволяет прогнозировать тяжесть инсульта.
4. Нет необходимости использования мелатонина в базисной терапии лечения инсульта в качестве препарата для улучшения когнитивного и эмоционального статуса, а также качества сна в восстановительном периоде заболевания.

Список использованной литературы

1. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности // Рус. Мед. Журн. – 2005. – Т.13. - № 26. – С. 1755-1760.
2. Арушанян Э.Б., Наумов С.С. Хронобиологические особенности инсульта и защитная роль эпифизарного мелатонина // Буковинський медичний вісник. - 2009. - Т.13.- №4. - С. 10-16.
3. Белкин А.А. Реабилитация в интенсивной терапии. Клинический рекомендации // А.А. Белкин и др. – 2015.
4. Бельская Г.Н., Лукьянчикова Л.В. Качество жизни, тревожно-депрессивное расстройство и когнитивные функции на фоне восстановительного лечения ишемического инсульта // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т.13. - № 1. – С. 51–57.
5. Бернштейн Н.А. О построении движений. Москва: Медгиз, 1947.
6. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности. Москва: Медицина, 1966.
7. Бойко А.Н. и др. // Журнал невропатологии и психиатрии. - 2007. - Т. 107. - № 10. - С. 34.
8. Брагина Е.Л., Куташов В.А. Нейропсихологический подход к реабилитации пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения // Молодой ученый. – 2015. – №20. – С. 115-117.
9. Вахнина Н.В., Никитина Л.Ю., Парфенов В.А., Яхно Н.Н. Постинсультные когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Инсульт. Приложение к журналу. – 2008. - №22. – С. 16–21.
10. Верещагин Н.В. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы / Н.В. Верещагин, Ю.Я. Варакин // Журн. неврол. и психиат. "Инсульт" (приложение). - 2001. - №1. – С. 34-40.

11. Виленский Б. С., Яхно Н. Н. Современные проблемы инсульта / Б.С. Виленский, Н.Н. Яхно // Вестн. РАМН. - 2007.- № 9-10. - С. 18-24.
12. Влияние на систему хронобиологии: новые перспективы в терапии депрессии / *Neuronews: психоневрология и нейропсихиатрия*. - 2011. - №6 (33).
13. Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование – сон» у больных, перенесших мозговой инсульт: дис. ... д-ра мед. наук. Москва. - 2000.
14. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховаская и др. // *Consilium Medicum*. - 2003. - № 5 - С. 12-18.
15. Давыдов А.Т. и др. Опыт диагностики и лечения тревожного расстройства в постинсультном периоде у больных, перенесших ишемический инсульт / А.Т.Давыдов, С.В. Литвинцев, Д.Ю. Бутко, А.А. Стрельников, Т.Л. Котельникова, С.И. Цветкова, И.А. Загребельный // *РМЖ (Человек и лекарство)*. Москва. - 2008. - Т. 16. - № 5.
16. Дамулин И.В. // *Consilium Medicum*. - 2003. - Т. 5. - № 12. - С. 721.
17. Дамулин И.В. Особенности депрессии при неврологических заболеваниях // *Фарматека*. - 2005. - № 17. - С. 25–34.
18. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные расстройства // *Consilium–medicum*. - 2003. - Т. 5. - № 2. - С. 64–70.
19. Жизнь после инсульта: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. – С. 208.
20. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта / *Качество жизни. Медицина*. - 2006. - № 2. - С. 58.
21. Камаева О.В., Полина Монро, Буракова З.Ф. и др. Мультидисциплинарный подход в ведении и ранней реабилитации

- неврологических больных: Методическое пособие. Часть 6. Эрготерапия / Под ред. А.А. Скоромца.: СПб. – 2003. – С. 40.
22. Ковальзон В.М., Вейн А.М. Мелатонин и сон // Мелатонин в норме и патологии. Москва. - 2004. – С. 182-197
23. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Яхно Н.Н. // Невр. Журнал. -2006. -Т.11.- Приложение №1.-С. 4-12.
24. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте В.В.Захаров, Н.Н. Яхно. Методическое пособие для врачей. Москва. - 2005 г.
25. Комарова, Е.В. Психические расстройства при ЦВ патологии (церебральный атеросклероз, АГ) и их оценка при посмертных судебных психиатрических экспертизах в гражданском процессе: дис. ...на соиск. канд. мед. наук / Е.В. Комарова.- М. - 2007. – С. 134.
26. Концевой В.А., Скворцова В.И., Петрова Е.А. и др. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - Т.109. - №2. – С. 35-39.
27. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журн. неврологии и психиатрии. 2007;6: 79–83.
28. Кулеш А.А., Лапаева Т.В., Шестаков В.В. Хронобиологические особенности инсульта и постинсультных когнитивных нарушений / Журнал неврологии и психиатрии. – 2014. – Т. 114. - №11. – С. 31-34.
29. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Секреция мелатонина и холинэстеразная активность сыворотки крови как биологические маркеры когнитивных нарушений в остром периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – Т.112. – №12. – Выпуск 2 «Инсульт». – С. 11-14.
30. Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Постинсультная усталость / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110(4 Прил. 2). – С. 60–6.

31. Лапин И.П., Анналова Н.А. Сердечно–сосудистые заболевания и депрессия // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 1997. - № 3. - С. 71–75.
32. Левин Я. И. Депрессия и сон / Медицинский научно-практический журнал Лечащий врач. - 2009. - №8. – С.29.
33. Левин Я.И., Ковров Г.В. / Нарушения сна и их фарма- кологическая коррекция у неврологических больных // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2003. - № 3. - С. 116–119.
34. Мелатонин и его возможности в неврологической практике / С.Г. Бурчинский. ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева НАМН Украины». Киев. – 2015.
35. Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике // Рус. Мед. Журн. – 2010. – Т.18. - № 6. – С. 336-341.
36. Одинак М.М. Ишемия мозга. Нейропротективная терапия. Дифференцированный подход Текст. / М.М. Одинак, И.А. Вознюк // СПб. - 2002. – С. 77.
37. Полуэктов М.Г. Современные представления о природе и методах лечения инсомнии / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2012. – Т.98. - №10. – С. 1188–99.
38. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112. - №9. – С. 26–31.
39. Полуэктов М.Г, Магомедова К.А. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста / Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2013. - №3. – С. 44–6.

40. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. / Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. - Т.109. - №4. – С. 59–62.
41. Полуэктов Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта // Медицинский совет. - 2015. - № 2.
42. Попенко Н.В. Клинико-психологические особенности пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в реабилитационном периоде // Теория и практика современной науки. Красноярск. -2016. - №10(16).
43. Постинсультная депрессия. М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, С.В. Орлов, Е.П. Щукина, Е.М. Гончарова / 1 Научный центр неврологии РАМН, Москва 2 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва. ФАРМАТЕКА. – 2011. - № 19.
44. Постинсультные когнитивные, эмоциональные нарушения и качество сна в хронобиологическом аспекте: возможности коррекции препаратом Мелаксен®/ А.А. Кулеш, В.В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – Т.114. – №4. – С. 29-34.
45. Практикум по психологии состояний: Учебное пособие / Под ред. проф. О.А. Прохорова. – СПб. - 2004. - С.121–122.
46. Преображенская И.С. Деменция с тельцами Леви / Дисс. ... докт. мед. наук. М. – 2005. – С. 367.
47. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства: клинические проявления, диагностика, лечение // Неврологический журнал. - 2007. - Т.12. –№5. –С.45–50.
48. Роль мелатонина в развитии постинсультных когнитивных нарушений у пациентов пожилого и старческого возраста в сравнении с больными

- молодого и среднего возраста / А.А. Кулеш, В.Е. Дробаха, В.В. Шестаков // Успехи геронтологии. – 2016. – Т.29. – №4. – С. 651-657.
49. Серотонинтранспортная гуморальная система в остром периоде полушарного ишемического инсульта / И.В. Шилоносова, А.А. Шутов // дис....на соиск.канд.мед.наук. Пермь. – 2013.
50. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов. М. - 2008.
51. Суслина З.А., Пирадов М.А / Инсульт: диагностика, лечение, профилактика // М.: МЕДпресс-информ. -2008. - С. 288.
52. Суслина З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. - Т. 1. - № 2. - С. 22-28.
53. Усольцева Н.И., Левин О.С. Соотношение когнитивных и двигательных нарушений у пациентов, перенесших ишемический инсульт // Современные подходы к нейрореабилитации. М. - 2007.
54. Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. МНЖ. - 2014. - Т. 63. – С. 79-90.
55. Чистякова О. Мелатонин в терапии климактерических и психических расстройств // Казанский медицинский журнал. - 2005. - Т. 86. - №1.
56. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической практике / Неврологический журнал. – 2006. – Том 11(Прил. 1). – С. 4–12.
57. Abnormal, ubiquitinated cortical neurites in patients with diffuse Lewy body disease / A. Pellise, C. Roig, L.I. Barraquer-Bordas et al. // Neurosci Lett. – 1996. – Vol. 206(2–3). – P. 85–8.
58. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease / Caroline Moreau, Kathy Dujardin, David Devos, Luc Defebvre, et al. // Am J Geriatr Psychiatry. – 2013.

59. Activity, participation, and quality of life 6 months poststroke / N.E. Mayo, S. Wood-Dauphinee, N.E. Mayo et al. // *J ArchPhysMedRehabil.* - 2002. – Vol. 83. - №8. – P. 1035-42.
60. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects / H. Iguchi, K.I. Kato, H. Ibayashi // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1982. – Vol. 55. – P. 27–9.
61. Alzheimer’s disease: aging, insomnia and epigenetics / Tzong Yuan Wu, Chih-Ping Chen, Tzyy-Rong Jinn-Taiwan // *J Obstet Gynecol.* – 2010. - Vol 49. - №4.
62. Alzheimer’s Disease International World Alzheimer’s Report. London: Alzheimer’s Disease International, 2009.
63. Alzheimer’s disease with and without cerebral infarcts / T. Del Ser., V. Hachinski, H. Merskey et al. // *J Neurol Sci.* - 2005. – Vol. 231. – P. 3–11.
64. Antagonism of orexin receptors significantly lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats / A. Li, C.C. Hindmarch, E.E. Nattie, J.F. Paton // *J Physiol.* - 2013. – Vol. 591(Pt 17). – P. 4237–48.
65. Are sleep and depression independent or overlapping risk factors for cardiometabolic disease? / E.J. Mezick, M. Hall, K.A. Matthews // *Sleep Med Rev.* - 2011. – Vol. 15. – P. 51-63.
66. Associations of self-reported anxiety symptoms with health-related quality of life and health behaviors / T.W. Strine, D.P. Chapman, R. Kobau et al. // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2005. – Vol. 40(6). – P. 432–8.
67. Blackwell T. Factors that May Influence the Classification of Sleep-Wake by Wrist Actigraphy: The MrOS Sleep Study / T. Blackwell et al. // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2011. – Vol. 7(4). – P. 357-367.
68. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders / S.J Wilson et al. // *J. Psychopharmacol.* - 2010. - № 24(11). - P. 1–25.

69. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia / N. Purandare, A. Burns, K.J. Daly et al. // *BMJ*. – 2006. Vol. 10. – P. 1136.
70. Cerebrovascular disease, cognitive impairment and dementia. Second edition of Cerebrovascular disease and dementia / O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. – Martin Dunitz. – 2004.
71. Circadian patterns of ischemic stroke onset / Dana M. Fodor, Daniel Gonganau-Nitu, Lacramioara Perju-Dumbrava // *Human & Veterinary Medicine, International Journal of the Bioflux Society*. – 2012. – Vol. 6.
72. Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence / F. Giannotti, F. Cortesi, T. Sebastiani, S.J. Ottaviano // *Sleep Res*. – 2002. – Vol. 11. – P. 191–199.
73. Circadian rhythm disturbances in depression / Anne Germain, J. David // *Hum Psychopharmacol*. – 2008. – Vol. 23(7). – P. 571–585.
74. Circadian rhythm of onset of stroke – in 50 cases of ischemic stroke / M.S. Uddin, M.I. Hoque, M.K. Uddin, S.A. Kamol, R.H. Chowdhury / *Mymensingh Med J*. – 2015. – Vol. 24. – P. 121-126.
75. Chronobiology and mood disorders / Anna Wirz-Justice, PhD. - 2003. - C. 315-325.
76. Clinic and Epidemiological Researches as a Perspective Direction of Cerebral Pathology Study (the First Report) / Z.A. Suslina, YuYa Varakin, N.V. Vereshchagin. *Annaly nevrologii*. – 2009. - Vol. 3. - P. 4-11 (in Russian).
77. Clinical and Epidemiological Analysis of Health Care Quality Provided to Stroke Patients in Various Regions of the Russian Federation (by the Data of Hospital Registration) / T.I. Rozhkova // *Cand.Sci.Med [thesis]*. Ul'yanovsk. - 2011. - P. 24.
78. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults / S. Schutte-Rodin, L. Broch, D. Buysse et al. // *J Clin Sleep Med*. – 2008. – Vol. 4. - №5. – P. 487–504.

79. Clinical trials for preventing post stroke cognitive impairment / Sandeep Ankolekar, Chamila Geeganage, Peter Anderton, Cheryl Hogg, M.W Philip. Bath // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2010. – Vol.299. – P. 168–174.
80. Cognitive assessments for the early diagnosis of dementia after stroke / Noor Kamal Al-Qazzaz, Sawal Hamid Ali, Siti Anom Ahmad, Shabiul Islam. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – Vol. 10. – P. 1743–1751.
81. Cognitive impairment after cerebrovascular stroke: relationship to vascular risk factors / E.M. Khedr, S.A. Hamed, H.K. El-Shereef, et al. // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2009. – Vol. 5. – P. 103–116.
82. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates / É. Fortier-Brochu, C.M. Morin // *SLEEP*. – 2014. – Vol. 37(11). – P.1787- 1798.
83. Cognitive impairment in the nondemented elderly. Results from the Canadian Study of Health and Aging / E.M. Ebly, D.B. Hogan, I.M. Parhad // *Arch Neurol*. – 1995. – Vol. 52(6). – P. 612–9.
84. Cole R.J. Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome / R.J. Cole, J.S. Smith, Y.C. Alcala et al. // *J. Biol Rhythms*. – 2002. – Vol. 17(1). – P. 89-101.
85. Comparison of actigraphy with polysomnography and sleep logs in depressed insomniacs / C. McCall, W.V. McCall // *J. Sleep Res*. - 2011. – Vol. 29.- P. 1365– 2869.
86. Conceptual background to vascular cognitive impairment / J.V. Bowler, R. Steenhuis, V. Hachinski // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. – 1999. – Vol. 13(S3). – P.S30-S37.
87. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized color / T.K. Tatemichi, D.W. Desmond, R. Mayeux, et al. // *Neurology*. – 1992. – Vol.42. – P. 1185-1193.

88. Dementia and stroke: the present and future epidemic / Toby Cumming, Amy Brodtmann // *International Journal of Stroke*. -2010. - Vol 5. – P. 453–454.
89. Dementia in stroke survivors in the Stroke Data Bank cohort. Prevalence, incidence, risk factors, and computed tomographic findings / T.K. Tatemichi, M.A. Foulkes, J.P. Mohr, J.R. Hewitt, D.B. Hier, PriceTR, et al. // *Stroke*. – 1990. – Vol. 21(6). – P. 858–66.
90. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort / T. Pohjasvaara, T. Erkinjuntti, R. Vataja, M. Kaste // *Stroke*. – 1997. – Vol. 28. – P. 785-792.
91. Depression and risk of developing dementia / A.L. Byers, K. Yaffe // *Nat Rev Neurol*. – 2011. – Vol. 7. – P. 323-31.
92. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke / L.S. Williams, S.S. Ghose, R.W. Swindle // *AmJPsychiatry*. – 2004. – Vol. 161. – P. 1090–5.
93. Depression in neurological disorders / A.M. Kanner // *Lundbec Inst*. -2005.
94. Depressed mood after stroke / D.T. Wade, J. Legh-Smith, R.A. Hower // *BrJPsychiat*. – 1987. – Vol. 151. – P. 200—205.
95. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset / S. Omama, Y. Yoshida, A. Ogawa et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 1345–1349.
96. Differentiating between Lewy body dementia and Alzheimer's disease: a retrospective brain bank study / L. Knuffman, F. Mohsin, J. Feder et al. // *JAMDA*. – 2001. – Vol.146. – P.8.
97. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Depression / Roberto Salgado-Delgado, Araceli Tapia Osorio, Nadia Saderi Hindawi // *Corporation Depression Research and Treatment*. -2011.

98. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia / N.L. Graham, T. Emery, J.R. Hodges // *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. - 2004. – Vol. 75(1). – P. 61–71.
99. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects / R.M. Salomon, B. Ripley, J.S. Kennedy, B. Johnson, D. Schmidt, J.M. Zeitzer et al. // *BiolPsychiatry*. - 2003. – Vol. 54(2). – P. 96–104.
100. Effects of melatonin in experimental stroke models in acute, sub-acute, and chronic stages / Hsiao-WenLin, E-Jian Lee // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. - 2009. – Vol. 5. - P.157-162.
101. Effects of orexin-A on memory processing / L.B .Jaeger, S.A. Farr, W.A. Banks, J.E. Morley // *Peptides*. - 2002. - Vol. 23(9). - P.1683 - 8.
102. Frequency and determinants of post-stroke dementia in Chinese / W.K. Tang, S.S. Chan, H.F. Chiu. et al. // *Stroke*. -2004. – Vol. 35. – P. 930–935.
103. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment / N. Kandiah, L. Wiriyasaputra, K. Narasimhalu, et al. // *J Neurol Sci*. – 2011. – Vol. 309(1–2). – P. 92–95.
104. Functional and psychosocial outcomes 1 year after mild stroke / T.L. Green, K.M. King // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2010. – Vol. 19. – P. 10–6.
105. Functional outcome in post-stroke patients with or without fatigue / J.Y. Park, M.H. Chun, S.H. Kang, J.A. Lee, B.R. Kim, M.J. Shin // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2009. – Vol. 88.- P. 554-8.
106. Genderspecific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study / F.P. Cappuccio., S. Stranges, N.B. Kandala et al. // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50. - № 4. — P. 693–700.
107. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study

- 2010 / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi et al. // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9913). – P. 245-254.
108. Gray matter atrophy in patients with ischemic stroke with cognitive impairment / G.T. Stebbins, D.L. Nyenhuis, C. Wang, et al. // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39(3). – P. 785–793.
109. Histamine in the brain: beyond sleep and memory / M.B. Passani, P. Giannoni, C. Bucherelli et al. // *Biochem. Pharmacol.* - 2007. - Vol.73 (8). - P.1113-1122.
110. Histamine in the nervous system / H.L. Haas, O.A. Sergeeva, O. Selbach // *Physiol. Rev.* - 2008. - Vol. 8 (3). - P. 1183-1241.
111. Hypothalamic integration of central and peripheral docks / R.M. Buijs, A. Kalsbeek // *Nat Rev Neurosci.* -2001. - №2. – P.521-526.
112. Imaging of acute bilateral paramedian thalamic and mesencephalic infarcts / M. Matheus, M. Castillo // *Am. J. Neuroradiol.* - 2003. – Vol.24. – P. 2005-8.
113. Insomnia in patients during rehabilitation treatment. / S.Y. Oh, M.H. Chun // *J Korean Acad Rehabil Med.* – 2000. – P. 395-401.
114. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. / American Academy of Sleep Medicine. - 2014.
115. Interventions for Treating Depression After Stroke. / M.L. Hackett, C.S. Anderson, A.O. House. et al. // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 487–8.
116. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. / N. A. M. M. Maaijwee, et al. // *Nat. Rev. Neurol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 315–325.
117. Is post-stroke depression a vascular depression? / S. Diequez, F. Staub, L. Bruggimann, J. Bogousslavsky // *J NeurolSci.* – 2004. – Vol. 226 (1-2). – P. 53-8.
118. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? / T.C. Turin, Y. Kita, N. Rumana // *Takashima Stroke Registry*,

- Japan (1990-2003). *Acta Neurol Scand.* – 2012. - Vol. 125(3). –P. 206–212.
119. Kecklund G. Activity and subjective sleep quality. /G. Kecklund, T. Akerstedt, K. Sigurdson // *Sleep research*. Los Angeles: UCLA Brain Information Service. Brain Research Institute. – 1991. – P.99.
120. Leppavuori A. Insomnia in ischemic stroke patients / T. Pohjasvaara, R. Vataja et al. // *Cerebrovasc. Dis.* -2002. - Vol. 14. – P. 90-97.
121. Long-term homeostasis of extracellular glutamate in the rat cerebral cortex across sleep and waking states. / M.B. Dash, C. L. Douglas, V. V. Vyazovskiy, C. Cirelli, & G. Tononi // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 620–629.
122. Medial temporal atrophy rather than white matter hyperintensities predict cognitive decline in stroke survivors / J.T. O'Brien. // *VASCOG*, San Antonio. - 2007.
123. Melatonin and its analogs in insomnia and depression / D.P. Cardinali, V. Srinivasan, A. Brzeczinsky et al. // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol.52. – P. 365-375.
124. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart / R.J. Reiter, D.X. Tan // *Cardiovasc Res.* – 2003. – Vol. 58. – P. 10–19.
125. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions / H.-M. Zhang and Y. Zhang // *Journal of Pineal Research.* - 2014. - Vol. 57 (2). - P. 131–146.
126. Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination / A. Galano, D. X. Tan, and R. J. Reiter // *Journal of Pineal Research.* – 2011. – Vol. 51 (1). – P. 1–16.
127. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: relevance for defining the periods of sensitivity of

- the mammalian circadian clock to melatonin / M.J. Gerdin, M.I. Masana, M.A. Rivera-Bermudez // *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. -2004. - № 18(14). - P. 1646–1656.
128. Melatonin for cognitive impairment / S.L. Jansen, D. Forbes, V. Duncan, D.G. Morgan // *CochraneDatabase of Systematic Reviewe*. -2006. - № 1.
129. Melatonin improves cerebral circulation security margin in rats / O. Regrigny, P. Delagrang, E. Scalbert, J. Atkinson, I. Lartaud-Idjouadiene / *American Journal of Physiology*. -1998. – Vol. 275(1 Pt 2). – P.139–44.
130. Melatonin in mood disorders / V.Srinivasan et al. // *World J Biol Psychiatry*. – 2006. – Vol. 7(3). – P. 138–151.
131. Melatonin increases the activity of the oxidative phosphorylation enzymes and the production of ATP in rat brain and liver mitochondria / M. Martin, M. Macias, J. Leon, et al. // *Int J BiochemCellBiol*. – 2002. – Vol.34. – P.348–357.
132. Melatonin, mitochondria, and cellular bioenergetics / D. Acuna-Castroviejo, M. Martin, M. Macias, et al. // *J Pineal Res*. -2001. – Vol. 30. – P. 65–74.
133. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep / V.V Vyazovskiy, C. Cirelli, M. Pfister-Genskow, U. Faraguna & G. Tononi // *Nature Neurosci*. – 2008. – Vol. 11. – P. 200–208.
134. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia / K. Mishima, M. Okawa, Y. Hishikawa, S. Hozumi, et al. // *Acta Psychiatrica Scandinavica* . -1994. – Vol. 89(1). – P. 1–7.
135. Nagtegaal J. Delayed sleep phase syndrome: a placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. / GA Kerkhof, MG Smits et al. // *J. Sleep Res*. – 1998. -Vol. 7(2) - P. 135-143.

136. Nagtegaal J. Traumatic brain injury-associated delayed sleep phase syndrome. / G.A. Kerkhof, M.G. Smits et al. // *Functional Neurology*. – 1997. – Vol. 12(6) – P. 345-348.
137. Neuropsychiatric complications after stroke / D. Varga // *IdeggyogySz.* – 2002. – Vol. 55(3-4). – P. 128-36.
138. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke / Thomas Ritzenthaler¹, Norbert Nighoghossian, Julien Berthiller, Anne-Marie Schott, Tae-Hee Cho, Laurent Derex, et al. // *J. Pineal Res.* – 2009. – Vol. 46. – P.349–352.
139. Orexin A decreases lipid peroxidation and apoptosis in a novel hypothalamic cell model / T.A. Butterick, J.P. Nixon, C.J. Billington, C.M. Kotz. *Neurosci Lett.* - 2012. - Vol. 524(1). – P. 30–4.
140. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin / E. Sewerynek, R.J. Reiter, D. Melchiorri, G.G. Ortiz, A. Lewinski // *Hepatogastroenterology*. – 1996. – Vol. 43. – P. 898–905.
141. Pathophysiology of vascular dementia / F. Iemolo, G. Duro, C. Rizzo, L. Castiglia, V. Hachinski, C. Caruso // *ImmunAgeing*. – 2009. – Vol. 6. – P. 13.
142. Performance during frequent sleep disruption / R. Downey, M.H. Bonnet // *Sleep*. – 1987. – Vol.10. – P. 354–63.
143. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock / D.M. Berson, F.A. Dunn // *Science*. - 2002. –Vol. 295. - P.1070–1073.
144. Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease / P. Brunner et al. // *Eur.J.Histochem.* -2006. - Vol.50. – P.311-316.

145. Pineal calcification is associated with symptomatic cerebral infarction / A. Kitkhuandee, K. Sawanyawisuth, N.P. Johns, J. Kanpittaya, J. Johns // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2014/ -Vol. 23(2). – P. 249-53.
146. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions / R.J. Reiter // *Endocr Rev.* - 1991. - Vol. 12. – P. 151–80.
147. Postgraduate education corner contemporary reviews in sleep medicine / Jennifer L. Martin and Alex D. Hakim // *CHEST.* – 2011. – Vol. 139(6). – P. 1514 – 1527.
148. Post-stroke dementia / D. Leys, H. Henon, M.A. Mackowiak-Cordoliani, F. Pasquier // *Lancet Neurol.* - 2005. - P. 752–759.
149. Post-stroke dementia: clinical features and risk factors / R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodriguez-Garcia, M. Pondal, J. Vivancos, T Del Ser // *Stroke.* - 2000. - Vol. 31. - P. 1494-1501.
150. Post-stroke depression / I. Zavoreo, V. Basic-Kes, M. Bosnar-Puretic, V. Demarin // *ActaClinCroat.* - 2009. - Vol. 48. - P. 329-33.
151. Post-stroke depression / J.M. Gaete, J. Bogousslavsky // *Exp Rev Neurother.* - 2008. - Vol. 8. - P.75-92.
152. Post-stroke Depression. An 18-Month Follow-Up / A. Berg, H. Palomaki, M. Lehtihalmes et al. // *Stroke.* - 2003. - Vol. 34(1). – P. 138—143.
153. Post-stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment / E. Whyte, E. Whyte // *Biol Psychiatry.* - 2002. – Vol. 52(3) – P. 253.
154. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine report / T.I. Morgenthaler, T. Lee-Chiong, C. Alessi, et al. // *Sleep.* - 2007. – Vol. 30. – P.1445-1459.
155. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis / S.T. Pendlebury, P.M. Rothwell // *Lancet Neurol.* - 2009.

156. Progression of cognitive impairment after stroke: one year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients / W. Tham, A.P. Auchus, M. Thong, et al. // *J. Neurol Sci.* – 2002. – Vol. 203–204. – P. 49–52.
157. Progression of cognitive impairment in stroke patients / P.S. Sachdev, H. Brodaty, M.J. Valenzuela, L.M. Lorentz, A. Koschera // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63. - №9. – P. 1618–1623.
158. Protective effect of melatonin against mitochondrial injury induced by ischemia and reperfusion of rat liver / Y. Okatani, A. Wakatsuki, R.J. Reiter, H. Enzan, Y. Miyahara // *Eur J Pharmacol.* – 2003. – Vol. 469. – P. 145–152.
159. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes: a review / J. J. Garcia, L. Lropez-Pingarron, P. Almeida-Souza et al. // *Journal of Pineal Research.* - 2014. - Vol. 56. - №3. - P. 225–237.
160. Reduced effective emotion regulation in night owls . Alexandra L. Watts and Ray Norbury // *Journal of Biological Rhythms.* -2017. – Vol.32(4). – P. 369-375.
161. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin / C. Rodriguez , J.C. Mayo , R.M. Sainz , I. Antolín , F. Herrera , V. Martín , R.J. Reiter // *J. of Pineal Research.* – 2003.
162. Role of melatonin in health and disease / S.M. Webb, M. Puig-Domingo // *Clinical Endocrinology (Oxf).* -1995. – Vol. 42(3). – P. 221–34.
163. The action of orexin A on passive avoidance learning. Involvement of transmitters / G. Telegdy, A. Adamik // *RegulPept.* 2002. – Vol. 104(1–3). – P.105–10.
164. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation / L. Marshall & J. Born // *TrendsCogn. Sci.* – 2007. – Vol.11. – P. 442–450.

165. The fragmentation of the rest/activity cycles in Alzheimer's disease / L. Ghali, R.W. Hopkins, P. Rindlisbacher // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1995. – Vol.10. – P. 299–304.
166. The protective effect of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in the rat / G. Sener, A.O. Sehirli, M. Keyer-Uysal, S. Arbak, Y. Ersoy, B.C. Yegen // *J Pineal Res*. -2002. – Vol. 32. – P. 120–126.
167. The Role of Sleep in Cognition and Emotion / Matthew P. Walker // *The Year in Cognitive Neuroscience 2009: Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2009. – Vol. 1156. – P. 168–197.
168. The selective orexin 1 receptor antagonist SB-334867-A impairs acquisition and consolidation but not retrieval of spatial memory in Morris water maze / E. Akbari, N. Naghdi, F. Motamedi // *Peptides*. -2007. – Vol. 28(3). – P.650–6.
169. Psychosocial disability in physically restored long-term stroke survivors / M.C. Labi, T.F. Phillips, G.E. Gresham // *ArchPhysMedRehabil*. -1980. – Vol.61. – P. 561-5.
170. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke / D.L. Brown, D. Feskanich, B.N. Sanchez et al. // *Am J Epidemiol*. – 2009. – Vol. 169. –P. 1370–1377.
171. Sadeh A. The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. / A. Sadeh, PJ Hauri, DF Kripke et al. // *Sleep*. -1995. – Vol.18(4) – P. 288-302.
172. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression / R. Ramasubbu, R. Tobias, A.M. Buchan et al. // *J NeuropsychiatryClinNeurosci*. 2006. – Vol.18. – P. 96–9.
173. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analysis of the first national health and nutrition examination survey / J.E. Gangwisch, S.B. Heymsfield, B. Boden-Albala et al. // *Hypertension*. — 2006. — Vol. 47. - № 5. — P. 833–839.

174. Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore / A.P. Auchus, C.P. Chen, S.N. Sodagar, M. Thong, E.C. Sng // *J. Neurol Sci.* – 2002. – Vol. 203–204. – P. 85–89.
175. Sleep detection with an accelerometer actigraph: comparisons with polysomnography / G. Jean-Louis, D.F. Kripke, R.J. Cole et al. // *Physiol. Behav.* – 2001. – Vol. 72. (1–2). – P. 21–28.
176. Sleep disorders and chronic kidney disease / Stephanie C Maung, Ammar El Sara, Cherylle Chapman, Danielle Cohen, Daniel Cukor // *World J Nephrol.* -2016. – Vol.5(3). – P. 224-232.
177. Sleep disorders and stroke / M. Wallace Douglas, R. Ramos Alberto and Tatjana Runde // *International Journal of Stroke.* – 2012. – Vol. 7. - №3. – P. 231–242.
178. Sleep-disordered breathing and cognition in older adults / M.E. Zimmerman, M.S. Aloia // *CurrNeurolNeurosci Rep.* – 2012. – Vol.12 – P. 537-46.
179. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women / K. Yaffe, A.M. Laffan, S.L. Harrison, et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 306. – P. 613-9.
180. Sleep disorders in the elderly / B. Phillips, S. Ancoli-Israel // *SleepMed.* – 2001. – Vol.2. – P. 99–114.
181. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis / L. Gallicchio, B. Kalesan // *J Sleep Res.* – 2009. – Vol. 18. – P.148–158.
182. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study / M.P. Hoevenaar-Blom, A.M. Spijkerman, D. Kromhout, J.F. Van den Berg, W.M. Verschuren // *Sleep.* — 2011. — Vol. 34. - № 11. — P. 1487–1492.
183. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type / P.N. Prinz, P.P. Vitaliano, M.V. Vitiello, J. Bokan, M. Raskind, E. Peskind, C. Gerber // *Neurobiology of Aging.* – 1982. – Vol.3. – P. 361– 370.

184. Sleep function and synaptic homeostasis / G. Tononi & C. Cirelli // *SleepMed. Rev.* - 2006. – Vol.10. – P.49–62.
185. Sleep Influences the Severity of Memory Disruption in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from Sleep Self-Assessment and Continuous Activity Monitoring / Carmen E. Westerberg, Eric M. Lundgren, Susan M. Florczak et al. // *AlzheimerDisAssocDisord.* - 2011.
186. Social jetlag: misalignment of biological and social time / M. Wittmann, J. Dinich, M. Merrow and T. Roenneberg // *Chronobiology International.* - 2006. - Vol. 23. - № 1&2. – P. 497–509.
187. Some clinical consequences of the rest and activity disturbance in Alzheimer's disease / R.W. Hopkins, P. Rindlisbacher // *American Journal of Alzheimer's Care and Related Disorders Research.* – 1995. – Vol.10. – P.16–25.
188. Stroke, depression, and functional health outcomes among adults in the community / R.D .Goodwin, D.P. Devanand // *J. Geriatr Psychiatry Neurol.* - 2008. - Vol.21. - P. 41-6.
189. *Stroke Recovery & Rehabilitation* / J. Stein, R.L. Harvey, R.F. Macko et al. (eds). N-Y: Demos Medical Publishing. -2009.
190. System consolidation of memory during sleep / Jan Born, Ines Wilhelm // *Psychological Research.* - 2011. – Vol.76 (2). – P. 192-203.
191. The cerebrovascular model of depression in late life / J.M. Lyness // *CNS Spectr.* – 2002. – Vol.7. - №10. – P. 712—5.
192. The concept of vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, S. Gauthier // *Front NeurolNeurosci.* -2009. - Vol.24. - P. 79-85.
193. The impact of mild stroke on meaningful activity and life satisfaction / D.F. Edwards, M. Hahn, C. Baum, A.W. Dromerick // *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2006. - Vol. 15. - P.151-7.
194. The pineal gland: a neurochemical transducer / J. Axelrod // *Science.* - 1974. - № 184. - P. 1341–1348.

195. The prognostic effects of post-stroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients / K. Narasimhalu, S. Ang, D.A. De Silva et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. - №4. – P. 883-8.
196. The Reciprocal risks of stroke and cognitive impairment in an elderly population / Y.P. Jin, S. Di Legge, T. Ostbye, J.W. Feightner, V. Hachinski // *Alzheimers Dement*. – 2006. – Vol.2. – P. 171-178.
197. The Relationship Between Sleep Disturbance and Functional Status in Mild Stroke Patients / Kim Jinil, Kim Yuntae, Ik Yang Kwang, Kim Doh-eui et al. // *Rehabil Med*. – 2015. – Vol.39. -№4. – P.545-552.
198. Treatment of Alzheimer's disease: new insight into pharmacology and clinical profile of the neurotrophic compound cerebrolysin / H. Moessler // *Research and Practice in Alzheimer's disease*. Paris, Springer. – 2003. – P. 266–275.
199. Treatments options for post-stroke depression in the elderly / M.L. Hackett, C.S. Anderson // *AgingHealth*. -2005. – Vol.1. – P. 90–5.
200. Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia / J.V. Bowler, V. Hachinski // *Baillieres Clin Neurol*. – 1995. – Vol. 4. – P. 357-376.
201. Vascular cognitive impairment. Preventable dementia / J.V. Bowler, V. Hachinski // *Oxford University Press*. - 2003.
202. Vascular cognitive impairment (VCI) Progress towards knowledge and treatment / Di Legge Silvia, Hachinski Vladimir // *Dement Neuropsychol*. – 2010. – Vol.4. - №1. – P. 4-13.
203. Waking with the hypothalamus / H.L. Haas, J.S. Liin // *Pflugers Arch*. 2012. - Vol. 463 (1). - P. 31-42.
204. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship / M.A. Grandner, S.P. Drummond // *SleepMedRev*. – 2007. – Vol. 11. - P. 341-60.