

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**КУРАКОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА**

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ИНСОМНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ  
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО  
КРОВООБРАЩЕНИЯ

Специальность 3.1.24. – неврология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
Курушина О.В.

Волгоград 2024

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1.ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1.Эпидемиология инсомний у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения.....	11
1.2.Влияние инсомний на реабилитационный потенциал.....	12
1.3. Качество жизни пациентов после ОНМК.....	17
1.4. Аффективные расстройства у постинсультных больных.....	18
1.5.Диагностика нарушений сна.....	22
1.6. Значение нарушений дыхания во сне.....	27
1.7. Возможности применения препаратов мелатонина в комплексном лечении у пациентов после инсульта.....	31
Глава 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1.Характеристика объектов исследования и принцип деления на группы .....	36
2.2. Шкалы и опросники.....	43
2.3. Оценка эффективности применения препарата мелатонина .....	49
2.4 .Методы статистической обработки.....	51
Глава 3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	53
3.1.Изучение распространенности и характера нарушений сна.....	53
3.2. Оценка уровня дневной сонливости и астенического расстройства.....	60
3.3. Анализ результатов полисомнографии (ПСГ).....	69
3.4. Анализ распространенности СОАС. Гиповентиляционный синдром.....	77
3.5 Закономерности развития нарушений сна (в зависимости от вида ОНМК, а также локализации, характера, распространенности, возрастных и гендерных различий).....	81
3.6 Характеристика физических возможностей и уровня качества	

жизни.....	84
3.7 Распространенность аффективных расстройств. Влияние психо- эмоционального состояния на качество жизни.....	95
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ МЕЛАТОНИНА.....	109
4.1. Динамика субъективных характеристик сна, дневной сонливости, уровня астении.....	109
4.2. Динамика двигательного дефицита (шкала Бартел).....	111
4.3. Динамика уровня качества жизни.....	114
4.4. Динамика тревожно-депрессивной симптоматики.....	117
4.5. Алгоритм ранней диагностики и лечения инсомнии.....	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

## ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день инсульт сохраняет позицию важнейшей медико-социальной проблемы, что обусловлено высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения по всему миру. По данным Национального регистра инсульта, ежегодно в России острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) происходит более 400 тыс. случаев инсульта с показателем заболеваемости 3 на 1000 населения, летальность достигает 35% (приблизительно 150тыс.человек) и только около 20% выживших после инсульта могут вернуться к прежней работе [28, 39, 52, 66, 72, 76].

По данным ВОЗ, сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место среди общих причин смертности и третье – среди основных факторов инвалидизации трудоспособного населения [56]. Среди лиц старше 50–55 лет частота мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни [1]. Инвалидизация после инсульта занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. В Российской Федерации проживают свыше 1 млн. человек, перенесших инсульт, при этом треть из них - лица трудоспособного возраста, а к труду возвращается только каждый четвертый больной. Таким образом, учитывая высокие показатели заболеваемости, смертности, и инвалидизации среди выживших после инсульта пациентов, следует отметить огромный экономический и социальный ущерб от этого заболевания [52, 125].

В течение многих лет внимание ученых по всему миру сосредоточено на поиске новых решений, направленных на повышение эффективности медицинской реабилитации пациентам, перенесших ОНМК. Основное значение в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной и вторичной профилактике, включающие регулируемые социальные, бытовые и медицинские факторы риска. Правильно организованная система помощи пациентов после ОНМК, основанна на четких диагностических и лечебных подходах, а также реабилитационных мероприятиях, включающих

профилактику повторного инсульта поможет снизить риск летальных случаев и инвалидизацию.

Повышенный интерес к изучению взаимосвязи между расстройствами сна и развитием ОНМК с точки зрения риска и прогноза, безусловно, обусловлен возрастающей инвалидизацией пациентов, в т.ч. работоспособного возраста. С каждым годом в современной литературе все чаще можно встретить публикации, посвященные изучению инсомний и их влиянию на многие качественные характеристики физического и психического здоровья, а также на способность восстановления после инсульта [20, 238].

Одним из важных подходов в лечении пациентов после ОНМК является активизация в ранние сроки с последующим расширением двигательного режима. Однако, данная задача не всегда выполнима. Это может быть связано с многими причинами, как со стороны самого пациента (тяжесть состояния, некомпенсированная сопутствующая патология, сонливость в дневные часы, депрессия, астения, апатия и т.д.), так и со стороны недостаточной поддержки родственников. Однако, коррекция одного из факторов, такого как инсомнии является на сегодняшний день очень перспективным направлением.

Получено много доказательств, что инсомния может служить неблагоприятным фоном в системе комплексного реабилитационного процесса [6]. На сегодняшний день нарушения сна являются потенциальным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [42].

Все ученые-исследователи, занимающиеся этой проблемой сходятся в общей точке зрения, что раннее выявление и своевременная коррекция инсомнических расстройств у больных в восстановительном периоде ОНМК оправдана в связи с их высокой частотой и негативным влиянием на краткосрочное и долгосрочное восстановление после инсульта, а также его исход.

Учитывая ежегодно возрастающее количество лиц, пострадавших от острого нарушения мозгового кровообращения, а также медицинскую и социальную значимость данной проблемы, выражающейся значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности

совершенствование системы медицинской реабилитации является актуальной задачей.

### **Степень разработанности темы.**

С учетом сложившейся необходимости улучшения системы медицинской реабилитации пациентов после перенесенного ОНМК на сегодняшний день учеными по всему миру активно ведется работа, направленная на установление взаимосвязи нарушений сна и инсульта. Большинство исследователей инсомнии рассматриваются в качестве предиктора возникновения сосудистой катастрофы. Вопросам вторичной профилактики уделяется значительно меньше внимание. В современных публикациях недостаточно объективных данных, свидетельствующих о негативном влиянии инсомний на процессы двигательного восстановления, поэтому отсутствуют четкие представления об актуальности данной проблемы.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты восстановительного лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения с помощью разработанного алгоритма ранней диагностики и лечения инсомний.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность и характер нарушений сна у пациентов в раннем восстановительном периоде (РВП) ОНМК.
2. Провести сравнительный анализ качественных и количественных характеристик ночного сна у пациентов в РВП ОНМК с нарушениями ночного сна и без нарушений.
3. Оценить распространенность синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов в РВП ОНМК.
4. Проследить закономерности развития нарушений сна в зависимости от вида ОНМК, его локализации, характера, распространенности, гендерных особенностей.
5. Оценить эффективность коррекции нарушений сна на ход восстановительного лечения пациентов в РВП ОНМК.

6. Разработать алгоритм диагностики и лечения инсомнических нарушений у пациентов в РВП ОНМК.

### **Научная новизна**

Автором впервые продемонстрирована высокая распространенность нарушений сна пациентов в РВП ОНМК. Показана важная роль ранней диагностики и активного опроса больных о качестве их ночного сна после перенесенной сосудистой катастрофы.

В работе впервые была проведена сравнительная оценка структурной организации сна у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу, описаны варианты инсомнических расстройств и их влияние на качество жизни пациентов с различными видами инсульта.

В процессе исследовательской работы впервые были подробно описаны закономерности развития нарушений сна в зависимости от вида ОНМК (локализации, характера, распространенности, пола, гендерных особенностей).

Автором были изучены влияние инсомний на ход восстановительного лечения и убедительно продемонстрировано негативное влияние этих нарушений на психоэмоциональный статус и качество жизни больных, перенесших ОНМК.

В работе впервые был разработан и адаптирован для практического применения алгоритм диагностики инсомний у пациентов в раннем восстановительном периоде ОНМК, проведена клиническая апробация предложенного алгоритма.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты исследования у пациентов в РВП ОНМК подтверждают влияние нарушений сна на ход восстановительного лечения. Присутствие нарушений сна у пациентов после инсульта является негативным фактором, снижающим эффективность восстановительного лечения, а своевременная коррекция нарушений сна способствует повышению эффективности реабилитационного процесса.

Внедрение в клиническую практику результатов настоящего исследования позволит улучшить эффективность восстановительного лечения, качества жизни и прогноз пациентов, перенесших ОНМК.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационное исследование выполнено на базах кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава России: Клиника ВолгГМУ №1, ГУЗ Волгоградская областная больница №1, ГУЗ Больница скорой медицинской помощи №25 г. Волгограда.

Согласно поставленным целям и задачам исследование включало следующие этапы: клинико-неврологический (оценка неврологического статуса, анализ данных нейровизуализации, тестирование по шкалам), нейрофизиологический (проведение полисомнографии), фармакологический (применение препарата мелатонина у пациентов с нарушениями сна).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи методов медицинской статистики с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007, «Statistica 10» (StatSoft, Inc.)

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов в РВП ОНМК инсомнические расстройства носят характер пресомнических, инсомнических, постсомнических нарушений, а также их сочетаний.
2. Полисомнография является наиболее объективным методом, позволяющим выявлять, определять выраженность и характер имеющихся нарушений сна у пациентов в РВП ОНМК.
3. Инсомнии являются значимым фактором, затрудняющим восстановление двигательных функций и снижающим качество жизни у пациентов, после перенесенного ОНМК, а коррекция инсомнических нарушений способствует улучшению этих показателей.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством пациентов, включенных в диссертационное исследование, четкой постановкой

цели и задач, использованием в работе современных клинических, инструментальных методов исследования, фармакотерапии, а также применением актуальных методов статистического анализа.

Проведена апробация на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и клиническая диагностика» ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (27 февраля 2024г., выписка из протокола №5). Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии» (г. Волгоград, 15-16 апреля 2016г., 28-29 октября 2016г., 18-19 октября 2019г.); на Междисциплинарной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню сна (г. Волгоград, 13 марта 2020г.), на Междисциплинарной научно-практической конференции «Лермонтовская осень- 2021», г. Ставрополь, на Двенадцатом международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи, г. Москва, 2024г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, 5 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

#### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения и практические рекомендации диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также в практику медицинской деятельности неврологического отделения Клиники №1 ВолгГМУ и ГБУЗ ВОКБ №1 г. Волгограда. Результаты научно-исследовательской работы также можно рекомендовать в клиническую практику неврологических центров, занимающихся лечением и реабилитацией постинсультных больных.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с паспортом специальности 3.1.24. Неврология. Разработка тактики ведения пациентов после перенесенного

ОНМК с инсомниями ведется на основании данных нейровизуализации, клинических особенностей, сопутствующих немоторных нарушений.

### **Личный вклад автора**

Автором был произведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по данной проблеме, сформированы и обоснованы цель, задачи, основные положения, выносимые на защиту, представлены основные результаты исследования на научных конференциях. Автором лично производился набор материала с анализом анамнеза, проведением клинического, неврологического обследования, выполнялись нейрофизиологические исследования с интерпретацией результатов, данных дополнительных методов исследования, выполнена статистическая обработка результатов исследования, сформулированы практические рекомендации.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст сопровождается 54 таблицами и 30 рисунками, двумя схемами. Список использованной литературы включает 240 источников, в их числе 77 – отечественных, 163 – зарубежных источника.

## ГЛАВА 1

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

#### **1.1. Эпидемиология нарушений сна у пациентов, перенесших ОНМК.**

Согласно определению Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС-3), инсомния представляет собой синдромокомплекс, характеризующийся повторяющимися нарушениями инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих при достаточном количестве времени, предназначенного для ночного сна и наличия благоприятных условий, проявляющихся различного рода нарушениями дневного функционирования [82].

Инсомнии имеют многофакторную природу, и как правило, это сочетаний разных причин. Инсомнии можно дифференцировать как первичные, возникающие вследствие преобладания активирующего влияния головного мозга и нарушения процессов поддержания естественного цикла сон-бодрствование, и вторичные формы –на фоне изменений психо-эмоционального фона, злоупотреблении психоактивными препаратами [6]. По сообщениям некоторых зарубежных авторов нарушения сна могут быть не только следствием мозгового инсульта, но его причиной [206, 238].

По данным разных авторов распространенность нарушений сна при инсульте колеблется в широких пределах, от 13,2% до 94,0%, [133,134, 175, 191, 215, 221, 228] а по некоторым данным -достигают и 100% [22, 34, 53].

Широкий разброс показателя распространенности инсомнии может быть обусловлен применением различных методологий постановки данного диагноза. Исследования, проведенные с использованием инструментальных методов диагностики демонстрируют значительно более высокие показатели распространенности инсомний [218] по сравнению с теми, кто использует неинструментальные методы диагностики [100 , 221, 228, 140].

Установлено, что распространенность бессонницы у выживших пациентов после инсульта превышает показатели общепопуляционные [129, 133].

Нарушения сна и бодрствования широко распространены среди людей, перенесших инсульт, причем бессонница является наиболее распространенным заболеванием в течение первых месяцев заболевания регистрирующаяся у каждого второго пациента, перенесшего инсульт [130].

По результатам проведенного метаанализа учеными из Великобритании было выявлено 38,2% пациентов, испытывающих расстройства сна после инсульта. Более выраженные симптомы бессонницы были отмечены у лиц с сопутствующей депрессией и тревогой [133]. По данным другого метаанализа (2017) более высокая распространенность бессонницы была зарегистрирована среди женщин, за исключением одного исследования, в котором не было выявлено существенных гендерных различий в распространенности заболевания. [133]. Согласно данным Тазартуковой А.Д. (2018) среди 277 респондентов в раннем восстановительном периоде перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения инсомния отмечалась у 57% больных, а у 18% инсомния появилась *de novo* после инсульта [70]. В то время как, Глозье и соавт. (2017) сообщали, что в 1-й месяц после перенесенного инсульта у 29% больных, из тех, кто ранее не страдал бессонницей появлялись инсомнические расстройства [221].

## **1.2. Влияние нарушений сна на реабилитационный потенциал.**

На сегодняшний день становится очевидным, что при патологии центральной нервной системы человека зачастую цикл сон- бодрствование становится первой мишенью болезни. А иногда эти нарушения становятся даже первыми доклиническими симптомами возникновения заболевания. В большинстве работ инсомнии рассматриваются в качестве пускового фактора, инициирующего цепь взаимосвязанных патофизиологических сдвигов, неминуемо приводящих к внезапной сосудистой катастрофе. Исходя из этого дальнейшее изучение взаимосвязи инсомний и церебрального инсульта представляет не просто академический интерес, но имеет достаточно серьезное практическое значение в плане лечебных, реабилитационных мероприятий, вопросов прогноза [22, 53, 98, 174, 34, 130, 216, 140]. Как известно, все

реабилитационные усилия, в основном, направлены на преодоление двигательного дефицита, так как именно этот показатель принято считать критерием эффективности проведенной реабилитационной помощи. В течение двадцати последних лет постепенно накапливались данные, свидетельствующие об отрицательном влиянии расстройств сна на ход лечебных и реабилитационных мероприятий [175], а также о важной функции сна в процессе нейропластичности [58] и реорганизации нейронных связей, повышению адаптивных возможностей человека [68], лежащих в основе функционального восстановления, позволяющего организму максимально адаптироваться к меняющимся условиям внешней и внутренней среды [13]. Также уже не вызывает сомнений, что инсомнии приводят к снижению качества жизни пациентов, нарушению реабилитационного процесса и повышенному риску развития повторного инсульта [53, 73, 24]. На сегодняшний день нарушения сна являются потенциальным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [42], однако, вместе с тем продолжают оставаться самым непризнанным корригируемым фактором риска развития инсульта [45]. Недавний мета-анализ показал, что короткий сон длительностью 5-6 часов является независимым предиктором инсульта [130, 208]. Результаты исследования ЭССЕ-РФ свидетельствуют, что высокая сонливость в сочетании с апноэ сна представляют собой значимый риск развития инсульта [42]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что у пациентов с инфарктом мозга или кровоизлиянием бессонница достоверно связана с более тяжелым течением инсульта, менее эффективным функциональным восстановлением и депрессией, повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [102, 130, 138, 141, 145, 217], а фармакологическая коррекция сна улучшает функциональный исход после инсульта. Ученые разных стран постулируют, что раннее распознавание и лечение нарушений сна может играть ключевую роль в нейрореабилитации после инсульта [233, 214, 216]. Экспериментальные и клинические исследования доказали, что улучшение качества ночного сна облегчает процессы нейропластичности, приводящие к

улучшению обучения и памяти, что связано с функциональным переназначением нейронов периинфарктной зоны в пользу нейронов отдаленных отделов головного мозга [170, 213,88, 114, 210, 216]. Согласно опубликованным данным отечественных ученых стало известно, изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Было установлено, что если в течение 7–10 дней после перенесенного инсульта не происходит восстановления нормальной картины сна, то прогноз считается неблагоприятным [64, 21], а нарушение естественного чередования биохимических превращений во время сна после ишемического инсульта негативно сказывается на церебральном гомеостазе, оказывая влияние на цикл сон-бодрствование, процессы которого необходимы для выработки энергии, метаболитов, требуются для осуществления репаративных процессов, участвуют в селекции памятных следов, возможно с переводом их на иной уровень [198]. Как например, нарушение биохимической основы формирования стадий медленного сна непосредственно связано с выработкой целого ряда гормонов, которые непосредственно участвуют в регуляции водно-солевого баланса, мышечного тонуса, уровня личностной тревожности [4]. А расстройства биохимии быстрого сна после ишемического инсульта негативно сказываются на эмоциональной сфере и препятствуют оптимизации приспособительных процессов в организме, которые составляют основу целенаправленного поведения человека[5]. Поданным Гафарова В.В. и соавт. за период шестилетнего наблюдения относительный риск развития церебрального инсульта возрастает в 3,9 раза у лиц, характеризующих свой сон как «плохо», в сравнении с респондентами, оценивающими свой сон на «хорошо» [13, 43].

Изучением влияния бессоницы на возникновение мозгового инсульта также занимались ученые из Тайвани. И в результате четырехлетнего наблюдения оказалось, что пациенты с инсомниями имели на 54% более высокий риск развития инсульта [53, 141]. Результаты предыдущих исследований согласуются с результатами ученых из Швеции, которые в течение 13 лет наблюдая за пациентами с симптомами инсомнии и пришли к выводу, что при оценке риска

возникновения сердечно-сосудистых заболеваний следует принимать во внимание симптомы инсомнии, как потенциальный предиктор этих событий [205]. Однако, не только низкая продолжительность сна является предиктором сосудистых катастроф. По данным метаанализа, с участием 9 600 пациентов, опубликованного в журнале *Neurology* было установлено, что при продолжительности ночного сна более 8 часов риск возникновения сосудистых катастроф составлял 71%, по сравнению с низкой продолжительностью ночного сна (менее 6 часов) –32% [53, 211]. К похожим выводам пришли Leng Y и соавт. проспективного исследования с участием 9 692 пациента без инсульта в возрасте 42-81 года установили, что увеличение продолжительности сна имеет более сильное влияние на возникновение инсульта, по сравнению с коротким сном. Риск инсульта был выше среди тех, кто сообщал о постоянном длительном сне или существенном увеличении продолжительности сна с течением времени, по сравнению с теми у кого продолжительность сна не менялась или имела тенденцию к уменьшению [211].

Данные проведенного метаанализа 16 научных работ учеными из Италии F. P. Саррусио и соавт. (2010г), включающее, в общей сложности, 1 382 999 участников мужского и женского пола (период наблюдения от 4 до 25 лет) свидетельствовали, что как высокая, так и низкая продолжительность сна являлись значимыми предикторами смертности в проспективной популяции [208].

Ученые из Германии, в результате проведенного метаанализа 29 научных трудов сообщали о высокой распространенности нарушений сна у пациентов, после ОНМК, которая составляла 72% -после перенесенного ишемического инсульта 72%, и 63% -после геморрагического. Большинство пациентов страдали от расстройств сна и до церебрального инсульта, исходя из чего было сделано предположение о повышенном риске сосудистой катастрофы у пациентов с бессонницей [21, 143].

Исследователями из Кореи проведено масштабное многоцентровое корреляционное исследование (2017), объектом которого являлись 280 пациентов в РВП ОНМК легкой и средней степенью тяжести. В ходе исследования

выявлялся исходно высокий уровень аффективных и когнитивных нарушений (26,9%), а также нарушений сна (56,7%). Также было показано, что у пациентов с расстройствами сна, вне зависимости от выраженности неврологического дефицита восстановление утраченных функций проходило медленнее, чем у пациентов без нарушений сна. В ходе исследования ученые пришли к выводу об отрицательном влиянии инсомний на ход восстановительного лечения. А наиболее значимый регресс неврологического дефицита был достигнут у пациентов с умеренно выраженным двигательным дефицитом [21, 223].

По результатам исследования 336 пациентов в раннем восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения, проведенном в госпитале Гонконга было отмечено, что бессонница является достаточно распространенной жалобой среди выживших после инсульта. Бессонница после инсульта коррелирует с физическими недостатками, деменцией, беспокойством, депрессией и усталостью. А раннее выявление, фармакологические и нефармакологические методы коррекции нарушений сна могли бы способствовать улучшению качества жизни выживших после инсульта. Однако изучению влияния бессонницы после инсульта на качество жизни в данной работе не проводилось [138].

В настоящее время уже накоплено достаточное количество убедительных данных, подтверждающих, что сон обладает важной восстановительной функцией головного мозга и влияет на процессы нейропластичности, а изменение длительности и нарушение структуры сна ухудшает течение заболевания и его прогноз. Однако, несмотря на очевидную связь ОНМК со сном, до сих пор эти взаимоотношения остаются наименее изученными в клинике цереброваскулярной патологии и точные механизмы, с помощью которых нарушения сна могут приводить к сосудистой катастрофе, на сегодняшний день еще не установлены. Большинство проведенных исследований носит характер чисто клинических наблюдений, в которых наряду с характерными для мозгового инсульта неврологическими изменениями описываются различные расстройства в цикле сон – бодрствование [21].

Таким образом, результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что плохой сон может быть модифицируемым фактором, где междисциплинарные взаимодействия и интеграция терапевтических стратегий, включающих коррекцию расстройств сна могут способствовать лучшему восстановлению пациентов после ишемического или геморрагического инсульта [203].

### **1.3. Качество жизни пациентов после перенесенного мозгового инсульта.**

Определение уровня качества жизни выживших пациентов после инсульта становится все более важным вопросом в современных сообществах из-за более глубокой озабоченности в экономической сфере, а также в оценке эффективности оказания медицинских услуг [163- 164].

Снижение качества жизни у постинсультных пациентов ассоциировано с депрессией, снижением мотивации, необходимой для активной реабилитации, что в совокупности приводит к увеличению продолжительности пребывания в стационаре и оказывает негативное влияние на ближайшие и отдаленные последствия инсульта [132].

Понятие «качество жизни» является сложным, поскольку нет единогласно принятого определения этого многомерного, в то же время очень субъективного параметра. В то время, как некоторые пациенты с гемиплегическим инсультом сохраняют оптимистичный взгляд на будущее, даже среди больных с хорошим функциональным восстановлением встречаются те, кто недоволен своей жизнью. Однако, несмотря на это самооценка HRQoL становится все более важным в качестве переменной результата, особенно среди пациентов после инсульта [110, 162, 165].

Ученые из Италии оценили качество жизни 111 пациентов после перенесенного инсульта и сообщили о сильной корреляционной связи между физическим состоянием и качеством жизни [212]. По данным других авторов низкий показатель качества жизни, выживших после инсульта может также встречаться и среди пациентов с хорошим функциональным восстановлением [163]. YenShingYeohи соавт. в одном из недавних исследований сообщают, что

качество жизни выживших больных после инсульта оказалось ниже на 7,4% по сравнению с общей популяцией до инсульта. На 3-м месяце после инсульта произошло еще более значительное снижение этого показателя - до 35,1% , а к концу 1-го года показатель увеличился до 19,1%, что, вероятно, было связано с адаптацией к новым условиям жизни, изменением ожиданий и внутренних ценностей относительно здоровья и жизни [129]. Снижение показателя качества жизни через 3 месяца и через год после инсульта согласуются с результатами, полученными учеными Южной Кореи - снизились на 23% и 21% соответственно [163].

Таким образом, все авторы, изучающие качественную сторону жизни пациентов после инсульта, в основном, сходятся на общей точке зрения, что наибольшие изменения качественного восприятия жизни касаются в первую очередь физической возможностей и самообслуживания. Хотя, немаловажное значение имеет и состояние эмоциональной сферы, поддержки со стороны родных и друзей, уровень социальной защищенности, изменения бытовых условий и т.д. [35, 83]. Однако, несмотря на большое количество скрининговых оценочных шкал применяемых на сегодняшний день, универсального инструмента оценки качества жизни все же не существует. Стоит отметить, большое значение имеет культурная и социальная природа понятия «качество жизни», так как трудно экстраполировать результаты пациентов разных стран [84]. По данным ряда авторов улучшение качества медицинской помощи способствует повышению выживаемости после инсульта. А это в свою очередь потенцирует интерес к изучению уровня качества жизни выживших пациентов. В развивающихся странах социальные и психологические проблемы оказывают важное влияние на выживших после инсульта. Инсульт и его последствия, такие как безработица могут привести к потере большинства социальных преимуществ [106].

**1.4. Тревожно-депрессивные расстройства у постинсультных больных, как фактор, определяющий эффективность реабилитационных мероприятий**

По данным ряда авторов распространенность аффективных расстройств среди пациентов после перенесенного нарушения мозгового кровообращения составляет до 90% [2, 37, 59, 199, 201, 237]. А наибольшая выявляемость (до 70%) депрессивных состояний отмечается в течение первого полугодия после инсульта [37, 122-123, 182]. Согласно имеющимся опубликованным данным распространенность депрессии среди выживших пациентов после мозгового инсульта выше, чем в общей популяции [230]. Установлено, что инсульт увеличивает риск развития постинсультной депрессии (ПИД), а депрессия является одной из возможных причин, приводящих к инсульту [37, 87, 185].

По данным проведенного метаанализа 50 исследований распространенность депрессии составляет 29% и остается стабильной в течение первых 10 лет после перенесенного инсульта [166]. Отечественные авторы сообщают, что смертность больных, страдающих постинсультной депрессией в последующем после инсульта году, в половину выше, чем у пациентов без неё [37, 51]. В ходе исследования ученых из Китая стало известно, что только у половины пациентов с ранним началом ПИД ремиссия наступала через 3 месяца после инсульта [188]. А по данным других авторов частота выздоровления от депрессии через 1 год после инсульта колебалась от 15 до 57% [166]. Учеными из Израиля в экспериментальных условиях удалось выявить изменение поведения крыс при моделировании окклюзии средней мозговой артерии. В результате эксперимента у 56% крыс развились значительные депрессивные поведенческие нарушения [90]. Патопатология ПИД многофакторна и включает в себя сочетание различных нейробиологических дисфункций, вызванных ишемией, в контексте психосоциального дистресса. Таким образом, ключевым звеном в патогенезе ПИД играет окислительный стресс [37]. Повреждение лобно-базальных ганглиев стволового пути мозга свидетельствовало об изменениях моноаминергических нейромедиаторных систем. Несколько линий доказательств указывают на связь между нейровоспалительной реакцией на острый ишемический инсульт, стрессовой активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой связи и нарушением адаптивного ответа (нейрогенеза) на фоне измененного

энергетического метаболизма (т.е. митохондриальной дисфункции) [237]. Возникновение инсульта приводит к снижению социально-экономического статуса, качества жизни и общей самооффективности [225], что в итоге приводит к возникновению порочного круга между функциональным дефицитом и началом постинсультной депрессии [227, 240].

Немало исследований было посвящено взаимосвязи локализации очага поражения и началом ПИД [188]. В основе этого, по мнению ряда ученых, лежат повреждения лобных долей головного мозга, которые отвечают за регуляцию эмоций, психики, когнитивные функции [85, 121, 124, 188, 219]. Y-Z. Shi и совт (2014) пришли к заключению, что постинсультная депрессия пациентов с поражением лобной доли головного мозга проявляется более стойкими или рецидивирующими симптомами, чем у пациентов с иной локализацией очага деструкции [231].

Результаты ученых из Индии свидетельствуют о высокой распространенности ПИД и его корреляция с левосторонней кортикальной и субкортикальной областью поражения [122, 182]. По данным российских ученых возникновение аффективных расстройств намного чаще встречается при поражении медиальных отделов головного мозга (таламус, лимбико-ретикулярный комплекс), поскольку данные структуры головного мозга ответственные за эмоциональное состояние. Также повышение риска развития депрессивного расстройства отмечается у пациентов при поражении доминантного полушария (левого) [2, 38, 51, 59]. Однако, по данным зарубежных источников взаимосвязь левополушарного инсульта и ПИД, в ходе исследования не подтверждена [103]. А в одном из систематических обзоров была доказана связь ПИД с правополушарным инсультом [183]. В противоположность полученным результатам предыдущего исследования, ретроспективное исследование в Корее обнаружило, что поражение левого полушария связано с депрессией, поражением правого ассоциируется с более низким уровнем депрессии у пациентов с инсультом [222]. Также существует мнение, что сторона поражения вовсе не является

значимым факторов в возникновении ПИД [103]. Лабораторным маркером наличия аффективных расстройств может служить повышение уровня гомоцистеина в сыворотке крови, и низкий уровень трийодтиронина [11, 152]. Однако, вопреки сложившимся противоречиям в этом вопросе [169] мнения всех авторов, сходятся в одном, что ПИД всегда ассоциируется с повышенным риском инвалидности и низким качеством жизни (QoL) [107, 116-117].

Отечественные и зарубежные ученые сходятся во мнении, что наиболее значимыми факторами риска развития ПИД являются наличие тревожно-депрессивного расстройства, женский пол, возраст до 70 лет, выраженный двигательный дефицит [37,109]. А по мнению российских ученых коморбидными заболеваниями, способствующими развитию ПИД являются: постинсультная эпилепсия, сосудистый паркинсонизм, когнитивные нарушения. При данных расстройствах постинсультная депрессия развивается достоверно чаще, чем без них [37]. Все больше накапливается данных свидетельствует о том, что выраженность функционального дефицита (NIHSS) ассоциируется с более тяжелой ПИД [87, 185, 188]. Результаты работы Put et al. показали, что оценка NIHSS выше 11 в два раза повышает вероятность развития тяжелой депрессии [122].

В ходе исследования с участием 284 пациентов в РВП ОНМК, проведенного учеными из Нидерландов было установлено, что симптомы депрессии и низкая удовлетворенность жизнью имеют прямую корреляцию между собой. Большинство пациентов (66%) оценили свой уровень жизни, как удовлетворительный. Более низкая удовлетворенность своей жизнью остальных пациентов авторы связывают с более выраженными симптомами депрессии [108]. Ученые из Японии, проводившие исследование, направленное на улучшение повседневной жизни пациентов, перенесших инсульт пришли к выводу, что депрессия после инсульта может иметь отрицательное влияние на результаты реабилитации [184]. В более раннем исследовании было показано, что сохраняющаяся депрессия значительно снижает 5-летнюю выживаемость пациентов после инсульта [131]. По мнению большинства авторов, лечебные и

реабилитационные программы для пациентов, перенесших ОНМК должны составляться с обязательным учетом частоты и тяжести психических нарушений в клинике церебрального инсульта [37, 45, 110, 165, 187, 194]. Таким образом, учитывание состояние психо-эмоциональной сферы, наличие инсомнических расстройств при составлении индивидуальной программы реабилитации, в целом, будет способствовать повышению эффективности оказываемой медицинской помощи и качеству жизни у больных после ОНМК.

### **1.5. Диагностика нарушений сна. Возможности полисомнографии.**

С развитием полиграфических методов исследования в неврологии появилась возможность объективной регистрации особенностей ночного сна у больных, перенесших ОНМК. Согласно данным Маркина С.П. (2008) при проведении полисомнографического исследования нарушения сна у пациентов после ОНМК достигают 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон – бодрствование» и синдрома «апноэ во сне» [34]. Вопросами изучения прогноза выживаемости пациентов после перенесенного ОНМК по данным полисомнографической картины занимался российский ученый Михайлов В.А. (2018), согласно опубликованным данным которого стало известно, что выживаемость пациентов, у которых присутствуют все стадии сна составляет 89%. При редукции REM сна прогноз выживаемости снижается до 50%, при отсутствии REM и дельта-сна выживаемость резко снижается 17%. При невозможности дифференцировать стадии сна прогноз является неблагоприятным [37].

Отражением циклических изменений сна, регистрируемых при полисомнографии являются сложные непрерывно протекающие биохимические реакции, приводящие к изменению содержания тех или иных медиаторов головного мозга. Так во время медленноволнового сна в составе межтканевой жидкости доминирует, прежде всего, ГАМК, концентрация которой нарастает по мере того, как сон становится все более глубоким. Повышение концентрации ГАМК коррелирует с ростом амплитуды дельта-колебаний ЭЭГ, отражающих

волны тонической гиперполяризации мембран нейронов коры больших полушарий. Содержание моноаминов, таких как норадреналин, серотонин, гистамин в межклеточной жидкости в фазу медленноволнового сна резко снижается. Поэтому большая часть их активирующих функций, при гиперполяризации значительного количества мембран нейронов, - не осуществима, что создает условия для развития репаративных процессов в мозге. Как только «качели Сапера», за счет орексиновой регуляции приступают к переключению медленноволнового сна на быстрый сон, содержание ГАМК быстро падает [17, 64]. Параллельно с этим концентрация ацетилхолина и глутамата стремительно нарастает, а содержание дофамина может взлететь настолько высоко, что даже превышает уровень бодрствования. Помимо указанных здесь медиаторов, включается в действие новый медиатор – пептид «меланин-концентрирующий гормон». Он опосредует гипоталамо-понтинный уровень регуляции быстрого сна. Причем из-за сохранения высокой концентрации ГАМК в области синего пятна и других глубоких образований мозга все это происходит при полном отсутствии мышечного тонуса, что необходимо для торможения двигательной активности [150]. При завершении быстрого сна вновь возрастает концентрация ГАМК, что в полисомнограмме отражается в виде медленноволнового сна.

При смене темного времени суток на светлое нейроны орексиновой системы начинают переключать «качели Сапера» в положение бодрствования. и концентрация ГАМК стремительно снижается, а экскреция моноаминов нарастает, из-за чего мембраны большинства нейронов коры за счет активирующих влияний ствола мозга деполяризуются [134]. Закономерно при этом амплитуда ЭЭГ сна уменьшается, глубокий сон сменяется поверхностным, а он, в свою очередь, приводит в состояние бодрствования [5].

Резюмируя вышесказанное, орексин/гипокретиновая система является ключевым фактором в иерархии нейронов, участвующих в активации коры головного мозга и определяющих текущий уровень бодрствования, в зависимости от факторов окружающей среды [18]. Согласно опубликованным данным,

церебральный инсульт часто приводит к нарушению естественных биоритмов, а также изменению биохимических реакций, которые управляют физиологическим процессом – чередованием стадий сна [5]. Чем грубее нарушена структура, тем хуже прогноз в дальнейшем восстановительном периоде [27].

По опубликованным данным ряда российских ученых известно, что инсомнии у больных, перенесших инсульт, характеризуются изменением продолжительности сна, частыми ночными пробуждениями и отсутствием удовлетворенности ночным сном. Данная клиническая картина подтверждается результатами полисомнографического исследования, при котором отмечается увеличение 1-й и 2-й стадий, уменьшение 3-й и 4-й стадий фазы медленного сна и нередко уменьшение фазы быстрого сна [22, 34, 53]. Прогностически неблагоприятным течение инсульта можно считать в случае, если в течение 7–10 дней после начала заболевания нет восстановления нормальной картины сна [53, 77].

В одном из недавних пилотных исследований было проанализировано количество и качество сна 18 пациентов в остром периоде ишемического инсульта, в ходе которого продемонстрировано отсутствие физиологические циклы сна, хаотичное чередование стадий сна, средний показатель эффективности сна составлял 30%, за 1 час сна фиксировалось до 10 пробуждений. Шесть пациентов так и не достигли фазы глубокого сна, а 10 пациентов быстрого сна. У остальных, кто достигал фазы глубокого сна продолжительность оказывалась значительно сокращенной. У пациентов с обширным корковым инфарктом сон практически отсутствовал. Средняя продолжительность поверхностного сна составляла 27%, глубокого 3%, быстрого 2%. Пациенты с вторичным ухудшением состояния чаще испытывали дефицит глубокого сна, однако этот факт не нашел статистически значимого подтверждения ( $p = 0,12$ ) [203].

В ходе изучения повышенного риска смертности полисомнографическое исследование было проведено 63 пациентам от 37 до 92 лет с острым инсультом и ТИА. За период наблюдения 19-37 месяцев умерло 9 пациентов. Пациенты с самым высоким индексом апноэ-гипопноэ (АГ), а также с самым длинным и

самым коротким ночным временем бодрствования имели наиболее высокий риск смертности. Ученые установили, что высокий ИАГ у больных с инсультом, длительный период бодрствования во время ночного сна, выраженная дневная сонливость являются индикаторами повышенного риска смертности. Все умершие пациенты имели среднюю или тяжелую степень нарушения дыхания, индекс сна ниже 71%. Среди умерших не было пациентов с ТИА. Особенности распределения стадий сна, а также длительность общего времени сна не определяли исход заболевания. В группе с самым большим временем бодрствования имели почти в девять раз выше риск смертности по сравнению с группой с наименьшим уровнем время бодрствования ( $P = 0,0428$ ). Увеличение времени бодрствование и ИАГ достоверно увеличивались с возрастом ( $p = 0,0014$ ,  $p = 0,0403$ - соответственно), данный факт находит отражение и в других исследованиях [97,179]. Влиянию возрастного фактора на параметры ночного сна были посвящены несколько исследований, в одном из которых было установлено, что у пациентов старше 76 лет значительно увеличено время начала сна (sleep onset latency (SOL)) [177]. Результаты исследования других ученых свидетельствуют, что для лиц пожилого возраста характерно увеличение времени бодрствования во время ночного сна, а значит, и снижение эффективности сна [112]. А учеными из Китая были установлены изменения в функционировании автономной нервной системы у лиц до и после 50 лет. Авторы постулируют, что влияние старения на сон обусловлено уменьшением вагусной активности и повышением симпатической регуляции автономной нервной системы, а также изменениями гормонального фона.

Изменения архитектуры сна, частые ночные пробуждения могут быть обусловлены симпатической дисрегуляцией сердечно-сосудистой системы. В более ранних исследованиях было показано, что такие параметры качества сна, как латентность сна (SL), пробуждение после наступления сна (WASO), стадия 1 (S1) и число ночных пробуждений увеличиваются с возрастом, в то время как стадия 3 (S3) и эффективность сна (SE) - уменьшаются. Однако, приведенные

данные, по мнению некоторых ученых, противоречивы и требуют дальнейшего уточнения [112].

Ученые Литовского медицинского университета анализировали параметры сна и их взаимосвязь с неврологическим статусом у больных в остром периоде мозгового инсульта. Было выполнено полисомнографическое исследование 12 пациентам, по данным которого у всех пациентов отмечалась низкая эффективность сна, уменьшение общей продолжительности сна, недостаток глубокого сна и большое количество пробуждений. Тип расстройства сна не был напрямую связано с локализацией или типом инсульта [176].

В ходе проведенного мета-анализа С. Vaglionі и соавт. (2016) представили объективные доказательства, свидетельствующие о том, что у пациентов основной группы с подострым инсультом по сравнению со здоровыми контрольными группами отмечается более низкая продолжительность общего времени и эффективности сна [178].

Результаты мета-анализа, выполненного учеными из Бразилии указывают на более низкую эффективность сна пациентов после инсульта (75%) по сравнению с контрольной группой-84%, более короткое общее время сна-309 мин против 340 мин), а также тенденцию к большему пробуждению после наступления сна у пациентов с инсультом - 97 мин против 54 мин). Более того, пациенты проводили больше времени в состоянии 1-й стадии сна (63 мин по сравнению с 60 мин) и меньше времени во 2 стадии сна (235 мин; против 238 мин;), и имеют более низкий процент медленноволнового сна -10%, в сравнении с контрольной группой -12%. В отношении разницы продолжительности фазы быстрого сна достоверных отличий выявлено не было. Данный метаанализ объединяет существующую литературу по полисомнографии сна при инсульте. Хотя количество исследований невелико и методологически разнообразно, они четко идентифицируют сон как, проблему у пациентов с инсультом, а также подчеркивают необходимость уделять больше внимания сну при лечении инсульта, а совместное применение субъективных и объективных методов оценки

поможет более раннему выявлению и лечению постинсультной инсомнии [175, 178].

### **1.6. Значение нарушений дыхания во сне (НДС).**

Нарушения дыхания во сне и нарушения цикла сон-бодрствование (SWD) чрезвычайно распространены среди пациентов, перенесших инсульт.

Показано, что коморбидные нарушения сна, в том числе с нарушением дыхания во сне у больных с ишемическим инсультом регистрируется намного чаще, чем в общей популяции. Данное обстоятельство свидетельствует о непосредственно центральном характере нарушений. При этом его частота варьирует, по разным данным от 32 до 80% [7, 29, 130, 134, 135, 191].

Несмотря на то, что расстройства дыхания во сне активно изучаются учеными разных стран последние 20 лет, у 80% всех больных с дыхательными нарушениями последние остаются нераспознанными [15, 42, 95, 146].

В ряде отечественных исследований было показано, что у пациентов с НДС в острой стадии ОНМК отмечаются более тяжелое поражение головного мозга, более высокие уровни артериального давления (АД), что значительно ухудшает функциональное восстановление в постинсультном периоде от 3 до 12 мес, увеличивает сроки госпитализации и реабилитации, увеличивает риск повторного инсульта и смертности [42, 48, 78].

В настоящее время синдром нарушения дыхания во сне (СНДС), прежде всего, синдром обструктивного апноэ сна, рассматривается как важный независимый модифицируемый фактор риска сердечнососудистых нарушений, включая инфаркт миокарда и инсульт, а также играет существенную роль в развитии отдаленных неблагоприятных исходов, прогнозируя более медленное выздоровление, более высокую степень зависимости и смертности [6-7, 15, 33, 48, 60, 62, 78, 91, 99, 114, 130, 153, 167, 171- 172, 179, 200, 233, 235, 236, 239].

Основными факторами риска СОАС называют пожилой возраст, мужской пол, увеличение индекса массы тела, наличие центрального ожирения, генетическую предрасположенность, патологию верхних дыхательных путей, злоупотребление

алкоголем, менопаузу [62, 119]. У пациентов, перенесших инсульт, в последующем 10-летнем периоде даже после коррекции множества имеющихся факторов риска наличие умеренного и тяжелого СНДС повышает относительный риск смерти на 75% [15]. Преобладание СНДС у пациентов с инсультом также может быть обусловлено коморбидностью, множественным влиянием одновременно имеющихся у больного факторов сердечно-сосудистого риска, которые также рассматриваются в качестве предикторов дыхательных расстройств, а также ухудшением процессов нейропластичности на фоне повторяющихся эпизодов гипоксии и гипоксемии [7, 120].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики расстройств сна считается полисомнография – метод длительной регистрации различных параметров жизнедеятельности организма во время ночного сна. Общепризнанным показателем степени тяжести СОАС является частота эпизодов апноэ и гипопноэ в час — индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). В настоящее время в качестве основного критерия при оценке тяжести СНДС рассматривают ИАГ. Согласно критериям МКРС-2 (Международной классификации расстройств сна 2-го пересмотра) диагноз СОАС подтверждается, когда при полисомнографическом исследовании определяется 5 и более эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна, при этом большая их часть должна носить обструктивный характер. Без наличия симптоматики диагноз СОАС может быть установлен, если у пациента ИАГ составляет 15 [75]. Установлено, что с увеличением ИАГ отмечается худшее неврологическое восстановление в ранние сроки после инсульта, причем выявлена взаимосвязь функционального исхода со степенью десатурации по данным артериальной оксиметрии [7].

По данным ряда авторов более, чем у 50% больных перенесших инсульт были выявлены нарушения дыхания во сне с индексом апноэ-гипопноэ (АНИ) > 10 [145, 220, 233]. В мета-анализе 29 клинических исследований с включением 2343 пациентов с инсультом или ТИА было показано, что синдром обструктивного апноэ сна с индексом апноэ/гипопноэ более 5 эпизодов в час регистрировался у 72% пациентов, с индексом апноэ/гипопноэ более 10 эпизодов в час у 63%

пациентов, с индексом апноэ/гипопноэ более 20 эпизодов час у 38% пациентов [6].

Несмотря на то, что в ряде экспериментальных работ было отмечено, что периодическая гипоксия ведет к активации антиоксидантных систем и усиливает устойчивость тканей к гипоксическому воздействию. При ОА гипоксия имеет кратковременный, часто интермиттирующий характер, что не позволяет сформироваться корректному антигипоксическому ответу организма, возникает и усугубляется дисфункция эндотелия, активируется атерогенез, снижается чувствительность барорецепторов, увеличивается количество провоспалительных цитокинов в зоне ишемического поражения, что неминуемо приводит к «срыву» церебральной ауторегуляции [18, 50, 53, 200]. Данные изменения ассоциируются с более тяжелым течением инсульта и снижением восстановления неврологических функций [7], а также способствуют проявлению когнитивного дефицита, включающего снижение памяти, внимания и способности к обучению [233].

В ряде исследований, проведенных среди пожилых людей было установлено, что СОАС встречается более чем у одной трети (38%) людей в возрасте от 65 лет до 82 лет, [86, 101], а ИАГ у лиц старше 65 лет увеличивается с возрастом, и не имеет прямой корреляции с индексом массы тела [177].

Боле ранний метаанализ 11 исследований с участием 22 тыс.пациентов старше 60лет, проведенный учеными из Китая доказал, что СОАС значительно увеличивает риск развития инсульта в пожилом возрасте [86, 190, 209].

В настоящее время активно разрабатываются вопросы раннего использования СРАР-терапии (терапия постоянным положительным давлением в дыхательных путях) – от англ. Continuous Positive Airway Pressure) у больных инсультом [7, 104, 114, 127].

Наиболее эффективным и доказанным методом коррекции СОАС является терапия продолженным положительным давлением (СРАР-терапия), которая нивелирует негативные эффекты эпизодов апноэ и полностью их предотвращает [54]. По данным ряда была продемонстрирована эффективность СРАР-терапии в отношении ускоренного улучшения неврологических функций в ранние сроки

после инсульта, а также в уменьшении количества сердечно-сосудистых событий в отдаленные сроки с умеренно-тяжелой формой СОАС [48, 114, 179]. А в одном из исследований было показано, что риск сосудистого события у пациентов с инсультом имеющих ИАГ  $<20$ , не получающих лечения выше, чем у пациентов, имеющих ИАГ  $>20$ , получающих терапию положительным давлением. Пациенты с ИАГ  $> 20$ , отказавшиеся от СиПАП-терапии, имели еще более высокий риск новых сосудистых событий (36,8 %) по сравнению с группой АГ  $< 20$  (19,4 %,  $P = 0,03$ ). Однако многие авторы сообщают о том, что риск заболеваемости и смертности пациентов с СОАС значительно снижаются на фоне лечения положительным давлением [104, 115, 179]. Однако, приверженность СРАР-терапии среди пациентов с инсультом была низкой [7, 48, 114,137]. По мнению Лутошкина Г.М. и соавт. перспективной группой являются пациенты с умеренными и тяжелыми НДС [7]. Авторы предложили принять в качестве пороговой величины, сопряженной с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки, ИАГ  $\geq 25$  ч. Данная величина ИАГ  $\geq 25$  ч., по мнению авторов, сопряжена с неблагоприятным функциональным восстановлением в ранние сроки после инсульта, и таких пациентов можно рассматривать как кандидатов для раннего начала СРАР-терапии. Другие методы лечения СОАС (например, каппы, отказ от сна в положении лежа на спине) либо малоэффективны, либо недостаточно изучены в группах пациентов с острым инсультом, поэтому они не получили широкого распространения [180]. Авторы постулируют, что число эпизодов апноэ в ночные часы  $>123$  является самостоятельным прогностическим фактором неблагоприятного функционального восстановления в первые 3 нед. заболевания. Этот показатель характеризует тяжесть дыхательных расстройств, которые неблагоприятно влияют на процессы нейропластичности и ограничивают возможности восстановления неврологических функций и повседневной активности пациента [7].

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что своевременная диагностика и лечение инсомнии, а также коррекция нарушений

дыхания во сне являются важным звеном вторичной профилактики и улучшения исходов инсульта, особенно среди пациентов с жалобами на апноэ во сне и высокой сонливостью.

### **1.7. Возможности применения препаратов мелатонина в комплексном лечении у пациентов после инсульта.**

Над установлением причин нарушений сна больных после перенесенного ОНМК работают ученые всего мира, так как от этого, во многом, зависят подходы к лечению и прогноз заболевания. Однако на сегодняшний день имеется недостаточная теоретическая база, что стимулирует ученых продолжать работу в данном направлении.

В последнее время большой интерес представляет изучение хронотропной активности мелатонина, как ведущего регулятора циркадианных ритмов [20]. M.S. Uddin и соавт (2015) сообщают о нарушении продукции эндогенного мелатонина вследствие инсульта, что приводит к резкому нарушению продукции мелатонина пинеальной железой и стойкой дисфункции центра «сон – бодрствование» [99]. По данным других авторов -происходит ускорение катаболизма мелатонина у пациентов после инсульта вследствие его активного вовлечения в антиоксидантный ответ [26, 113].

Подходы фармакотерапии постепенно совершенствуются и в настоящее время является перспективным использование препарата, сочетающего в себе эффективность и безопасность применения у пациентов с «богатой» сопутствующей патологией.

В настоящее время в терапии нарушений сна большой интерес вызывают препараты, содержащие мелатонин, естественный регулятор суточного ритма [47]. Общеизвестно, что гормон шишковидной железы -мелатонин является ведущим биорегулятором, влияние которого опосредовано через рецепторные системы MT1- и MT2- СХЯ гипоталамуса [74, 155, 160].

Под термином «хронобиотический эффект» понимают способность мелатонина регулировать функции относительно определенного времени суток и

препятствовать колебаниям внутренних «биологических часов» [9]. В ходе одного из исследований было показано, что прием 6 мг мелатонина ускоряет «внутренние часы» на 1,5 часа [10]. Таким образом, мелатонин, является естественным хронобиотиком, который синхронизирует циркадианные биоритмы и обеспечивает нормализацию деятельности ЦНС, стабилизирует работу супрахиазмальных ядер гипоталамуса и определяет точку отсчета для определения субъективного темного времени суток. [22, 36, 149, 160].

Мелатонин является индольным производным серотонина и продуцируется ночью с участием ферментов N-ацетилтрансферазы и гидро-ксииндол-О-метилтрансферазы. Предшественником мелатонина является аминокислота триптофан, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин [105]. Выделяют два звена мелатонин-продуцирующих клеток: центральное (включает пинеальную железу и клетки зрительной системы) и периферическое – все остальные клетки, где секреция гормона не зависит от освещенности [74, 160]. Период полураспада мелатонина составляет 45 мин. Мелатонин транспортируется сывороточным альбумином, после освобождения от альбумина связывается со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, проникает в ядро и там осуществляет свое действие. Мелатонин гидролизуется в печени и экскретируется с мочой (80–90%), основными метаболитами являются 6-гидроксимелатонин-сульфат (6-COMT) и 6-гидроксиглюкуронид. Концентрация метаболитов мелатонина в слюне и/или моче хорошо коррелирует с общим уровнем мелатонина в крови в течение периода сбора образцов [23, 64, 74].

В ходе своего исследования Костенко Е.В. и соавт. (2015) изучали сомногенный эффект мелатонина. Было отмечено, улучшение всех качественных характеристик сна, значительное уменьшение дневной сонливости у пациентов, принимающих препарат мелатонина, и что, также, не маловажно, прослеживалась положительная тенденция восстановления двигательного и когнитивного дефицита, эмоционального состояния, и в целом, качества жизни [23]. В связи с чем авторы сообщают о целесообразности применения мелатонина у пациентов

после перенесенного ОНМК не только в качестве препарата с сомногенным действием, но для улучшения психического состояния. Благоприятный фон настроения способствует повышению мотивации и во-многом определяет эффективность реабилитационных мероприятий. Авторы также постулируют о более предпочтительном применении мелатонина над использованием психотропных средств у пациентов после перенесенного инсульта[20-22].

В ряде научных работ было продемонстрировано положительное влияние мелатонина на дневную сонливость, сокращение периода засыпания и количество ночных пробуждений, восстановление нарушенной инициации сна у больных после ОНМК [23, 40, 63, 149, 157, 160].

С каждым годом в современной литературе появляется все больше новых данных, свидетельствующих о положительных результатах применения мелатонина у пациентов после ОНМК, прежде всего, на качество засыпания и пробуждения, а также уровень дневного функционирования и психо-эмоциональный статус [23, 40, 55, 63, 149, 157, 160].

Согласно результатам проведенного диссертационного исследования Ковалевой Н.С. (2010), в котором принимали участие пациенты с ОНМК по ишемическому типу, в схему комплексной терапии которых был включен мелатонин в суточной дозировке 6 мг. наблюдалось более быстрое и полноценное восстановление двигательных нарушений, а также было отмечено улучшение электрофизиологических характеристик сна, регистрируемых на электроэнцефалографии [16, 21, 207].

Протективному действию мелатонина при ОНМК было посвящено большое количество зарубежных исследований на этапах ишемического каскада, таких как нейровоспаление, окислительный стресс, эксайтотоксичность и/или апоптоз [147-148, 154-156, 161,192]. По данным некоторых авторов нейропротективное действие мелатонина обусловлено воздействием на пролиферацию и дифференцировку нервных стволовых клеток, увеличивая содержание миелина и олигодендроцитов [159,192]. А по приведенным данным S. Pandi-Perumal и соавт

(2012) нейропротекторный эффект мелатонина в клинических испытаниях был достигнут в суточной дозировке от 50-100 мг .[158].

В экспериментах на крысах, которые были подвергнутых кислородно-глюкозному голоданию и глутаматной эксцитотоксичности, мелатонин оказался эффективным средством нейропротекции (Patiñoetal., 2016). В более раннем исследовании было установлено, что мелатонин оказывает защитное действие после ишемии через субъединицу никотинацетилхолинового рецептора A7, модулируемую избыточной экспрессией гемеоксигеназы-1(Paradaetal., 2014). На сегодняшний день уже имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности мелатонина для нормализации сна и циркадианных ритмов у больных инсомнией, острым инсультом, депрессивным расстройством [20, 23, 44]. По данным Вербицкого Е.В и соавт. (2017), прием мелатонина перед сном у пациентов в острой стадии ишемического инсульта значительно улучшает субъективные характеристики сна, полученные в ходе опроса, а также объективную картину структурной организации сна, полученную при регистрации методом полисомнографии [5].

По опубликованным данным Е.В. Костенко и соавт. (2015) Мелатонин является не только уникальным биорегулятором, но и адаптогеном, стабилизатором всех систем организма. Коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина осуществляет нормализацию деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы комплексной центральной регуляции. Также авторами приводятся данные экспериментального исследования, в котором применение мелатонина сопровождалось улучшением вербальной и зрительной памяти [23].

Невозможно недооценивать анксиолитическое действие мелатонина рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного действия [142, 171].

Антиоксидантное свойство мелатонина также широко описывается в литературе. Различают два механизма реализации данного действия: прямое-непосредственное влияние на свободные радикалы, образующиеся при

перекисном окислении липидов, экзогенные канцерогены), и не прямое за счет активации естественных антиоксидантных систем организма – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) [64, 128, 155, 158-160, 192].

Установлено, что иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина опосредуются через ядерные рецепторы подсемейства RZR/ROR ретиноидных [128].

Таким образом, изучение нейротрофических эффектов у отдельных лекарственных средств, применяемых в клинической практике открывает перед исследователями новые перспективы в лечении цереброваскулярной патологии. Препараты эндогенного мелатонина во всех проведенных исследованиях у пациентов после инсульта продемонстрировали высокую эффективность. Они выгодно отличаются по многим показателям от барбитуратов, обладают высоким профилем безопасности, а потенциальные побочные эффекты мелатонина встречаются достаточно редко и не относятся к категории серьезных [20].

## ГЛАВА 2

### **КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **2.1 Характеристика объектов исследования и принцип разделения на группы.**

Исследование проводилось с 2012- 2016гг. на базе неврологического отделения Клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета, ГУЗ Областной клинической больницы №1, ГУЗ больницы скорой медицинской помощи № 25. В исследовании приняли участие 143 пациента в раннем восстановительном периоде перенесенного острого мозгового кровообращения: 75 женщин (52,5%) и 68 мужчин (47,5%), средний возраст которых составлял 59,8±6,9 лет; медиана 61 год. Ишемический инсульт перенесли 88 человек (61,5%), геморрагический – 55 человек (38,5%). Диагноз был верифицирован при помощи компьютерной томографии у 117 больных (81,8%), и магнитно-резонансной томографии у 26 больных (18,2%). Среди пациентов с инсультом у 57 (39,9%) очаг локализовался в правом полушарии, у 66 (46,1%) в левом- у 20 (14%) в вертебро-базилярном бассейне. Критерии включения: ишемический или геморрагический тип нарушений мозгового кровообращения, длительность заболевания от 1мес. до 6мес. (ранний восстановительный период мозгового инсульта), наличие (18 и < баллов) и отсутствие нарушений сна (22 и > баллов) по данным анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна, возраст пациентов от 50 до 75 лет, подписанное информированное добровольное согласие пациента.

В исследование не включались пациенты со смешанным характером инсульта, повторным нарушением мозгового кровообращения, с итоговым баллом анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна от 19 до 21, характеризующиеся, как переходный тип инсомнических расстройств, афатическими расстройствами, когнитивным дефицитом, тяжелыми декомпенсированными соматическими заболеваниями, пациенты с выраженным и/или стойким болевым синдромом, а также пациенты, принимающие препараты, обладающие снотворным эффектом.

В исследовании участвовали пациенты, поступающие в стационар в плановом порядке по направлению из поликлиники по месту жительства со стандартным набором клинических анализов (ОАК, ОАМ, глюкоза крови, биохимический анализ крови (общий билирубин, фракции, печеночные пробы, креатинин, мочевины, общий холестерин), флюорография (или рентгенография грудной клетки), электрокардиограмма. Пациентам при поступлении проводился клинический осмотр, оценивался общесоматический статус, неврологический статус, при необходимости выполнялось дообследование, консультации смежных специалистов (терапевт, кардиолог, ангиохирург). Также проводился анализ предшествующей медицинской документации, в т.ч. данных нейровизуализации, оценивались локализация и размер очага поражения головного мозга. Истории болезни пациентов «велись» под шифрами МКБ-10, пациентам было назначено лечение, соответствующее международным стандартам лечения.

Настоящее исследование включало в себя следующие этапы:

**1-этап.** Клинико-неврологический, включал в себя: сбор анамнеза жизни, оценку жалоб больного. Соблюдалась стандартная методика исследования неврологического статуса. Особое внимание при этом уделялось выяснению наличию и выраженности нарушений сна и общей слабости, эмоциональному фону настроения, анализ истории заболевания (наличию хронических заболеваний, частота обострений, получаемая терапия), определение объективного статуса больного, физикальный осмотр, оценка неврологического статуса с определением степени выраженности неврологического дефицита. Оценивались результаты лабораторных анализов (общего и биохимического анализов крови, мочи), инструментальных методов исследования (нейровизуализации –КТ или МРТ головного мозга, электрокардиографии, ЭХО-КГ, УЗИ ОБП, забрюшинного пространства), консультации смежных специалистов (кардиолог, хирург, ангиохирург, уролог и т.д.).

Оценка распространенности инсомний в РВП ОНМК с использованием анкеты субъективных характеристик сна (АСХС). Для уточнения феноменологического типа инсомний использовался самостоятельно

разработанного опросника. На данном этапе по результирующему баллу АСХС проводилось разделение пациентов на 4 рабочие группы. Пациенты, имеющие 18 баллов и менее составляли основные группы (ОІ- для пациентов после ишемического инсульта, ОІІ- после геморрагического), 22 и более баллов – группы контроля (КІ –для пациентов после ишемического инсульта, КІІ – после геморрагического). Пациенты, имеющие пограничное значение баллов (от 18-21)- в дальнейшем исследовании не участвовали. Таким образом, всего было сформировано 4 группы (2 основных и 2 контрольных).

Проведение сплошного анкетирования пациентов в раннем восстановительном периоде ОНМК с использованием международных опросников. Проводилось изучение уровня дневной сонливости (шкалы дневной сонливости Эпворт), уровня астенического расстройства (шкалы астенического состояния), тревожности (шкала тревожности Тейлора) и депрессивного состояния (шкалы депрессии Зунга), уровня качества жизни (шкала качества жизни SS-QOL).

В соответствии с целью и задачами исследования, для сравнения показателей уровня немоторных нарушений (дневной сонливости, астении, тревожности, депрессивного состояния, качества жизни), а также качественных и количественных характеристик сна (ПСГ) пациенты после перенесенного ишемического и геморрагического инсультов по итоговому баллу анкеты субъективных характеристик сна (АСХС) были разделены на 2 подгруппы.

Пациенты, имеющие 18 баллов и менее составляли основные группы (ОІ- для пациентов после ишемического инсульта, ОІІ- после геморрагического), 22 и более баллов – группы контроля (КІ –для пациентов после ишемического инсульта, КІІ – после геморрагического). Пациенты, имеющие пограничное значение баллов (от 18-21)- в дальнейшем исследовании не участвовали. Таким образом, всего было сформировано 4 группы (2 основных и 2 контрольных).

В состав основной группы I (ОІ) вошли 47 человек (43,2%), 25 мужчин, 22 женщины, медиана возраста -59 лет (57,3+/- 6,4 лет). Контрольная группа I (КІ) включала 15 человек (13,8%), среди них 8 мужчин и 7 женщин. Средний возраст

больных составил 59,5+/- 5,8 лет; медиана 61год . Основная группа II (ОII) состояла из 36 человек (33%), из которых было 15 мужчин и 21 женщина. Средний возраст обследуемых составил 61,1+/- 4,6 год; медиана 63года. Контрольную группуII (КII) составили 11 человек (10%), 5 мужчин и 6 женщин. Средний возраст больных составлял 60,8+/-4,3 года; медиана 63года.

**2-й этап.** Нейрофизиологический, включал в себя проведение полисомнографии. Проводилась регистрация ряда показателей (электроэнцефалограммы, дыхательных характеристик, уровня сатурации, электромиограммы, электроокулограммы) в ночное время на протяжении 8 часов. ПСГ выполнялась с использованием мобильного комплекса Нейрон-Спектр-4/ВПМ «Нейрософт» (Россия), версии программного обеспечения 2.0.22.1. ПСГ проводилась в ночное время на базе Клиники№1 ВолгГМУ в период планового нахождения в стационаре. Все пациенты располагали достаточным временем для адаптации к новым условиям пребывания, так как ПСГ проводилась в условиях палаты пациента на 5-7 сутки пребывания в стационаре. Выполнение данного условия позволяло исключить искажение результатов так называемой "адаптационной" инсомнии или "эффекта первой ночи". Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании .

Продолжительность записи в среднем составляла 480 минут (8 часов), время начала записи определялось индивидуально, с учетом хронотипа пациента. В обязательном порядке все пациенты перед исследованием предупреждались о запрете приема препаратов со снотворным или психостимулирующим действием, в т.ч. о приеме напитков или продуктов питания, содержащих кофеин, таурин и т.д. Наложение электродов проводилось на стандартной методике "10-20".

– датчики потока воздуха через нос или термистор, позволяет записывать назальный и ротовой поток пациента и шум храпа, регистрирует и анализирует тяжесть дыхательных нарушений, процентное содержание храпа;

– датчик положения состоит из двух торакальных датчиков, которые определяют дыхательные движения грудной клетки, и датчика брюшной полости,

предназначенного для определения дыхательных движений живота. Т-образный широкий ремень фиксирует датчиков к телу пациента и регистрирует данные о положении пациента. В комплект устройства также входит датчик дыхательных усилий, с помощью которого возможно описать картину грудного и брюшного дыхания, оценить состояние положения тела во время ночного сна;

– датчик храпа и воздушного потока - позволяет записывать назальный и ротовой поток пациента и шум храпа, регистрирует и анализирует тяжесть дыхательных нарушений, процентное содержание храпа;

– датчик, регистрирующий насыщение кислородом крови (пульсоксиметрический датчик), референтные значения которого составляют 95% и выше;

– 2-канальная ЭКГ (I, II – отведения), мониторинг сердечной деятельности позволяет выявлять различные виды нарушений ритма сердца.

В ходе исследования оценивались следующие параметры сна:

-общее время сна - от начала наступления объективной полиграфической картины сна до полного утреннего пробуждения, с вычетом времени бодрствования внутри сна;

-время периода сна- общее время сна и время бодрствования в период от момента засыпания до окончательного пробуждения;

-латентный период засыпания- время от начала полиграфической записи до начала I стадии сна;

- индекс сна- общее время сна, деленное на время записи и умноженное на 100%;

-стадии NREM (S1, S2, S3-4) и REM сна;

-индекс дыхательных нарушений.

Качество полученной записи всех участников исследования получено на удовлетворительном уровне. Полученные данные интерпретировались согласно критериям Американской Академии сна, третьего пересмотра от 2014г.

В полисомнографическом исследовании участвовало 65 пациентов, однако в ходе исследования 6 человек отказались от дальнейшего проведения исследования.

**3-й этап.** Фармакологический этап. Наряду со стандартной терапией (нейроцитопротекторы, ноотропы, антиоксиданты, антиагреганты, антикоагулянты, статины и др.) на данном этапе проводилась оценка динамики показателей двигательного дефицита и немоторных нарушений на фоне медикаментозной коррекции препаратом мелатонина. Для этого оценки каждая из основных групп была разделена на 2 подгруппы, в одной из которых пациенты получали фармакотерапию препаратом мелатонина, в другой - не получали. Для пациентов после ишемического инсульта были приняты обозначения ОI+М, ОI – М; после геморрагического - ОII+М, ОII–М. Основную группу пациентов после ишемического инсульта, получающих препарат мелатонина (ОI +М) составили 25 больных, средний возраст которых  $57,7 \pm 3,6$  лет; медиана 59 лет, среди них было 11 мужчин и 14 женщин. Группа пациентов, не получающих препарат мелатонина (ОI -М) состояла из 22 человек, из них 14 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых  $55,3 \pm 2,7$  лет; медиана 57 лет.

Основную группу пациентов РВП геморрагического инсульта, получающих препарат мелатонина (ОII +М) составляли 19 больных, средний возраст которых  $59,3 \pm 5,4$  лет; медиана 60 лет, 6 мужчин и 13 женщин; основную группу пациентов, не получающих препарат мелатонина (ОII-М) составили 17 пациентов, из них 9 мужчин и 8 женщин, средний возраст которых  $62,5 \pm 4,4$  года; медиана 63 года. Сравнение исходных результатов (1 визит) проводилось через 14 и 24 дня (2-ой и 3-й визиты). Этапность проведенной работы представлена в виде дизайна исследования на схеме 1.

Дизайн проведенного исследования изображен на схеме 1.

## **ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

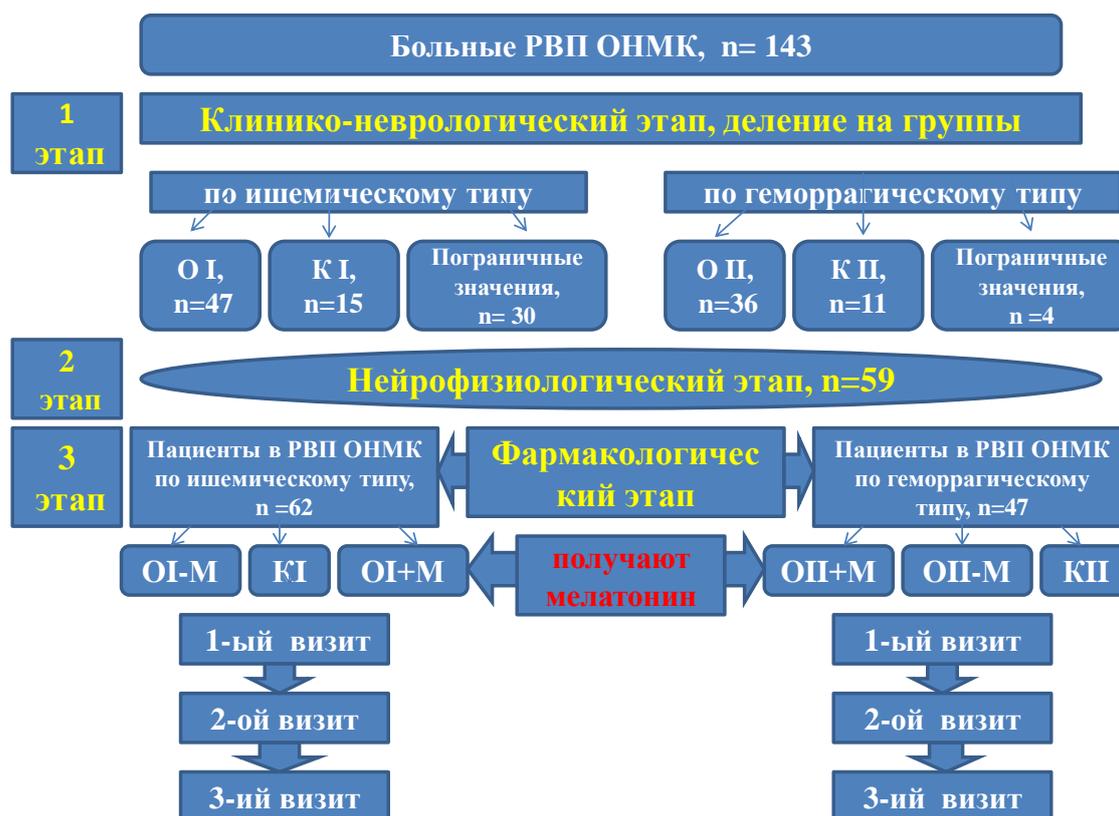


Схема 1. Дизайн исследования

Все пациенты получали лекарственную базисную терапию, предусмотренную международными рекомендациями оказания медицинской помощи пациентам в восстановительном периоде ОНМК, направленное на нормализацию системной гемодинамики, гомеостаза, компенсацию сопутствующей патологии. В лечении использовались нейроцитопротекторы, ноотропы, метаболические препараты с антиоксидантным действием, препараты, оказывающие влияние на реологические свойства крови (антиагреганты и антикоагулянты, по показаниям), статины, антигипертензивные препараты,  $\beta$ -блокаторы, и т.д. В программу медицинской реабилитации были включены кинезотерапия (дозированная ходьба, лечебная физкультура, массаж), аппаратные физиотерапевтические процедуры (лазеротерапия, магнитотерапия, электростимуляция), лечебная транскраниальная магнитная стимуляция, медико-логопедические процедуры.

## 2.2 Шкалы и опросники

### **Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна**

Для уточнения качественных характеристик сна была использована анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001), включающая в себя 6 вопросов. Предлагаемые пять вариантов ответов представляют собой субъективное отношение исследуемого к процессу сна, а именно: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Каждый ответ соответствует цифровому выражению. Результаты ответов суммируются и могут быть отнесены к одному из трех интервальных значений: до 18б- сон нарушен, 19-21балл – пограничные значения, с 22 баллов и более – сон не нарушен.

Для более точного выявления нарушений сна, а также установления характера диссомнии мы создали *авторский опросник*, который включил в себя 16 вопросов. Больным предлагается отвечать на вопросы или выбирать один из предложенных вариантов ответов. Для уточнения типа нарушений сна мы включили вопросы, характеризующие те или иные нарушения сна (пре-, интра или постсомнический тип нарушений или их сочетание).

### **Шкала дневной сонливости Эпворт.**

Данный вид тестирования был предложен австралийским врачом д-р Мюррей Джонс в начале 1990-х годов в качестве инструмента оценки сонливости у пациентов в дневное время. Каждому участнику предлагается ответить на вопросы отражающие вероятность задремать или заснуть в следующих ситуациях: сидя и читая, смотря телевизор, спокойно сидя в общественном месте (например, на встрече или в театре), в качестве пассажира в автомобиле в течение часа без перерыва, лежа на отдыхе во второй половине дня, когда позволяют обстоятельства, сидя и в процессе разговора с кем-либо, сидя спокойно после обеда без спиртного, в машине во время остановки или в течение нескольких

минут в пробке. Участникам было предложено дать один численный ответ на каждый вопрос на основе следующей шкалы: нет шанса задремать- 0 баллов, небольшой шанс задремать – 1 балл, умеренный шанс задремать- 2 балла, высокий шанс задремать- 3 балла.

Сумма баллов в диапазоне от 0 до 8 –избыточная дневная сонливость отсутствует; 8-11 баллов- умеренная дневная сонливость; 12-16 баллов - значительная дневная сонливость; 17 баллов и более - выраженная дневная сонливость.

### **Шкала повседневной двигательной активности Бартел.**

В основе методов измерения нарушений жизнедеятельности чаще всего лежит оценка независимости индивидуума от посторонней помощи в повседневной жизни, особенно наиболее значимых, наиболее общих из рутинных действий человека.

Впервые термин "активность жизнедеятельности" появился в 1945г., а первый индекс активности жизнедеятельности был предложен в 1963г. Им оценивалась независимость больных от посторонней помощи при выполнении следующих 6 операций: умывание, одевание, посещение туалета, передвижение, акты дефекации и мочеиспускания, прием пищи. В настоящее время существует более 200 шкал по оценке активности жизнедеятельности. Наибольшее распространение, например, в клинике нервных заболеваний, получила шкала повседневной жизнедеятельности Бартела для оценки уровня бытовой активности. Индекс Бартела был предложен DorotheaBarthel и начал использоваться с 1955 г. В Monteblo State Hospital в Балтиморе.

Индекс Бартела охватывает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Он отражает реальные действия больного, а не предполагаемые, а именно: прием пищи, персональный туалет (умывание лица, причесывание, чистка зубов, бритье), одевание, прием ванны, контроль тазовых функций (мочеиспускания, дефекации), посещение туалета, вставание с постели, передвижение, подъем по лестнице.

Основная цель тестирования - установить степень независимости от любой помощи, физической или вербальной, как бы ни была помощь незначительна и какими причинами не вызывалась. Необходимость присмотра означает, что больной не относится к категории тех, кто не нуждается в помощи (больной не независим). Уровень функционирования определяется наиболее оптимальным для конкретной ситуации путем расспроса больного, его друзей/родственников, однако важны непосредственное наблюдение и здравый смысл. Прямое тестирование не требуется.

Средние категории означают, что больной осуществляет более 50% необходимых для выполнения той или иной функции усилий. Категория «независим» допускает использование вспомогательных средств. Оценка уровня повседневной активности производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста.

Суммарный балл - 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствует полной зависимости, от 21 до 60 баллов - выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов - умеренной, от 91 до 99 баллов - легкой зависимости в повседневной жизни.

### **Шкала качества жизни (SS-QOL )**

Оценка качества жизни производилась с использованием Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL ), которая создана специально для пациентов после перенесенного мозгового инсульта. Анкета включает в себя блоки вопросов, характеризующие наиболее важные составляющие качества жизни постинсультного больного факторы, такие как «энергичность», «роль в семье», «речь», «мобильность», «настроение», «особенности характера», «самообслуживание», «социальная роль», «мышление», «функция верхней конечности», «зрение», «работа/производительность». Каждый блок включает от трех до пяти вопросов, каждый из которых оценивается по пятибалльной шкале. Сумма полученных баллов является отражением функционального потенциала для каждого больного в целом.

### **Шкала тревожности Тейлор.**

Исследование состояния тревожности осуществлялось при помощи шкалы Тейлор. Рассматриваемая шкала состоит из 50 утверждений, на которые обследуемый должен ответить «да» или «нет». Утверждения отбирались из набора утверждений Миннесотского многоаспектного личностного опросника (ММРІ). Выбор пунктов для теста осуществлялся на основе анализа их способности различать лиц с «хроническими реакциями тревоги». Для возможности более углубленной оценки позволяющей судить о присутствии демонстративности в поведении и неискренности в ответах в последствие опросник шкалы лжи был дополнен и теперь состоит из 60 вопросов. Оценка результатов производится путем простого суммирования баллов за ответы на представленные вопросы. 1 балл присуждается, в случае положительного ответа на высказывания с 14 по 50 пункты и отрицательного на высказывания с 1 по 13 пункт шкалы.

О самом низком уровне тревоги свидетельствует сумма набранных баллов до 5б включительно, от 5 до 15 баллов характеризуют средний уровень тревоги (с тенденцией к низкому), от 15 до 25 баллов -средний уровень (с тенденцией к высокому); высокий уровень тревоги –характеризуют от 25 до 45 набранных баллов, очень высокий– от 40 до 50б. Неискренними считались положительные ответы к пунктам 2, 10, 55 и отрицательные к пунктам 16, 20, 27, 29, 41, 51, 59. Если этот показатель превышает 6 баллов, то это свидетельствует о неискренности испытуемого.

### **Шкала депрессии Зунга.**

Zung Anxiety Rating Scale – была впервые адаптирована в отделении наркологии НИИ им. Бехтерева - Т. И. Балашовой. Данная шкала разработана на основе диагностических критериев депрессии и результатов опроса пациентов с этим расстройством. Оценка тяжести депрессии по ней проводится на основе самооценки пациента. Опросник предназначен для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии (или

другими словами измерение степени выраженности сниженного настроения — субдепрессии), для скрининг-диагностики при массовых исследованиях и в целях предварительной, доврачебной диагностики.

В ходе проведенного анкетирования складывалось впечатление, что шкала Зунга при самостоятельной оценке депрессии не всегда дает правдивые результаты. Отрицательной стороной использования данной анкеты являлось отсутствие учитывания различных психотипов людей при ее создании. Неопровержимый факт в том, что психика человека устроена таким образом, что всегда хочется казаться лучше, чем есть на самом деле. А у пациентов с наличием депрессивной симптоматики – способность к самокритике может быть снижена и, даже, искажена. Поэтому в процессе анкетирования присутствие врача, или другого медицинского персонала все же желательно

Анкета составлена определенным образом, позволяющим оценивать изменения семи составляющих: волевой сферы человека, таких как: эмоциональная опустошенность; раздражительность или нерешительность; соматические симптомы; суицидальные мысли; психомоторные симптомы; расстройства настроения.

В анкете предложено 20 вопросов, которые определяют четыре уровня депрессии, 10 из них сформировано позитивно, и 10- негативно. Каждый вопрос анкеты отражает тот или иной симптом депрессивного расстройства. Предусмотрено четыре варианта ответа: "никогда", "иногда", "часто", "постоянно", каждому из которых соответствует свое количество начисляемых баллов. Полученные результаты ответов оцениваются в следующих возможных интервальных значениях: от 25 до 49- симптомов депрессивного расстройства не выявлено, от 50 до 59 - соответствует легкой депрессии, от 60 до 69 - умеренно выраженной или маскированной депрессии, сопровождающейся выраженным снижением настроения, а при 70б. и выше - соответствует тяжелой или истинной депрессии.

### **Шкала оценки астенического состояния.**

Для выявления астенического состояния использовалась шкала астенического состояния. Шкала Астенического Состояния (ШАС) была создана Л. Д. Малковой и адаптирована Т. Г. Чертовой на основе ММРІ (Миннесотский многомерный личностный перечень). Под астеническим состоянием понимается психическое расстройство, характеризующееся общей и психической слабостью, сопровождающейся повышенной истощаемостью и раздражительностью, снижением продуктивности мыслительных процессов, расстройством сна, физической слабостью и другими психо-соматическими нарушениями.

Представленная шкала содержит тридцать пунктов-утверждений, отражающих признаки астенического расстройства. Исследуемому предлагается ответить выбирая один из четырех предложенных вариантов ответов: Нет, неверно – 1 балл; пожалуй, это так – 2 балла; верно – 3 балла; совершенно верно - 4 балла.

Учет результатов производится сложением набранных баллов, полученных за ответы на вопросы. Возможны следующие варианты интервальных значений : от 30 до 50 баллов , что соответствует отсутствию астенического расстройства, от 51 до 75 баллов – характеризует слабую астению, от 76 до 100 баллов – признак умеренной астении, от 101 до 120 баллов – свидетельствует о выраженном астеническом расстройстве.

### **Анкета для скрининга синдрома апноэ во сне.**

Больному предлагалось ответить на пять вопросов каждый из которых оценивался от 0 до 3 баллов максимально, в зависимости от выбранного ответа. Больному необходимо уточнить замечает ли сам у себя храп, или его могут замечать родственники больного. Если больной самостоятельно жалуется на наличие у него храпа – ответ оценивается в 1 балл, если эти жалобы предъявляют родственники больного - оценивается в 3 балла, вероятно, потому что только 5-10% больных могут жаловаться на возникающие приступы удушья в ночное время. Также включены вопросы, касающиеся подъема АД – если цифры АД

утреннего выше, чем вечернего – то это может быть специфическим проявлением ночных гипоксемических состояний возникающих вследствие снижения тонуса мускулатуры глотки и возникновения полной либо частичной обструкции верхних дыхательных путей. Превышение утреннего АД над вечерним оценивается максимально в 2балла, если вечернее АД оказывается выше утренних цифр АД – балл не присуждается. Вопрос о наличии головных болей по утрам также является актуальным, т.к. чаще всего их причиной являются гипоксемические состояния в ночное время. Результаты ответов суммируются. Если больной соглашается – ответ оценивается в 1 балл, если нет - 0 баллов. Сумма набранных баллов оценивалась следующим образом: 4 и более баллов свидетельствует о наличии вероятного синдрома обструктивного апноэ сна. Если суммарный балл меньше 4 – вероятности развития СОАС нет.

### **2.3 Оценка эффективности применения препарата мелатонина.**

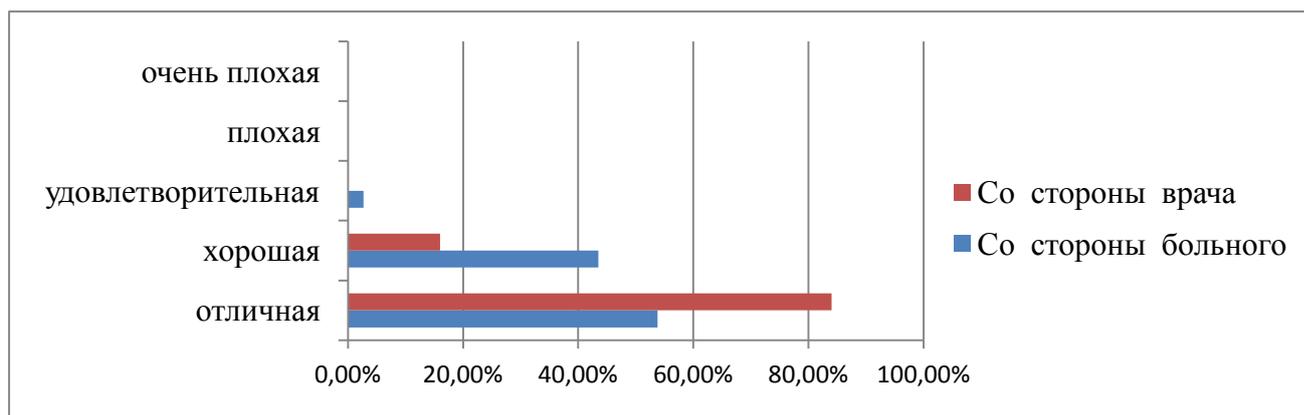
Пациенты с инсомниями, отобранные для проведения фармакокоррекции инсомний получали препарат мелатонина в дозировке 3мг за 2 часа до сна на протяжении 24 дней. Выбор препарата обусловлен не только его сомногенным эффектом, но и комплексным церебропротективным, антиоксидантным, анксиолитическим, адаптогенным действием. Учитывая, что рекомендации разных авторов по поводу применяемой дозы препарата варьирует в широких пределах (от 1,5мгдо 10мг) мы выбрали минимально эффективную и безопасную дозировку препарата с учетом коморбидности пациентов, участвующих в исследовании.

Оценка эффективности и переносимости препарата проводилась по 5-ти бальной шкале, оценивалась со стороны респондента и врача. Больным были предложены следующие характеристики свойств препарата: 1б.- очень плохая , 2б.- плохая, 3б.- удовлетворительная , 4б- хорошая, 5б - отличная.

Эффективность препарата со стороны пациента: на «отлично» оценили 24 пациента (53,8%), «хорошую» оценку дали 19 больных (43,5%), как «удовлетворительно» оценил 1 пациент (2,7%).

Качество переносимости препарата со стороны больного была оценена следующим образом: на «отлично» оценили 24 больных (64,5%), «хорошо» дали оценку 15 больных (24%), «удовлетворительно» - 5 больных (11,5%).

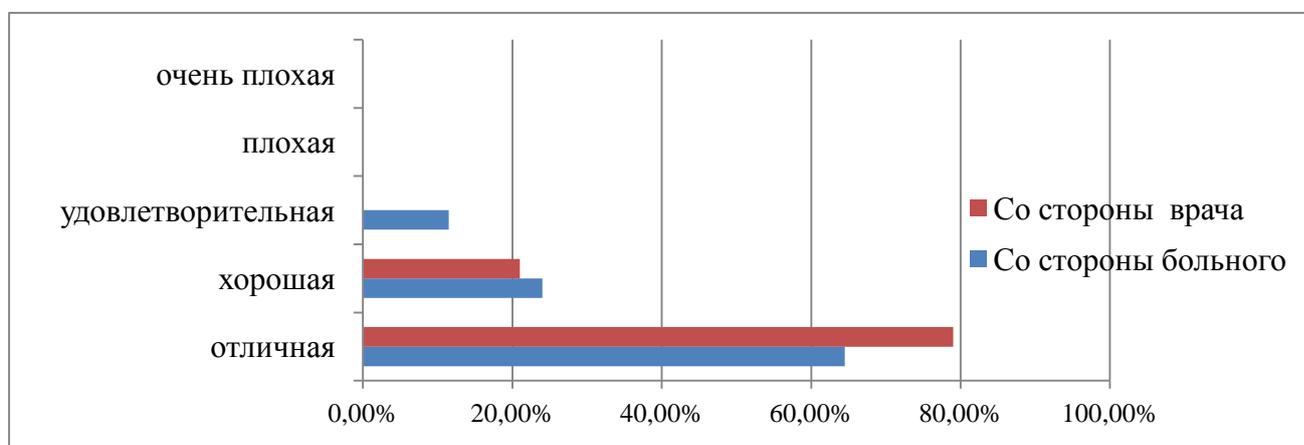
Таблица – 1 Оценка эффективности применения препарата мелатонина со стороны больного и врача



Эффективность препарата со стороны врача следующая: «отличная» у 37 (84%) пациентов, «хорошая» у 7 больных (16%).

Переносимости препарата со стороны врача- на «отлично» у 35 больных (79%), на «хорошо» у 9больных (21%).

Таблица – 2 Оценка переносимости препарата мелатонина со стороны больного и врача



Преимущественно на «хорошо» и «отлично» (43,5% и 53,8%, соответственно) оценивали эффективность применения препарата мелатонина больные основных групп, и только 1 пациент (2,5%) охарактеризовал действие на «удовлетворительно». Большинство больных (54,5%) оценили переносимость препарата мелатонин на «отлично», приблизительно 1/3 больных (32,5%) -на «хорошо», и 10% больных отметили удовлетворительный результат от применения мелатонин. Мнения пациентов с мнением врачей в отношении эффективности препарата мелатонин несколько разошлись. С нашей точки зрения, эффективность применения препарата оказалась выше, мы оценили ее у 84% пациентов на «отлично», среди пациентов такую оценку дали только 53,8%. А также 1 пациент определил эффективность препарата на «удовлетворительно». Переносимость препарата, по нашему мнению, также оказалась выше оценок со стороны пациентов. Показатель «отличной» переносимости мы определялся у 79% пациентов, со стороны больных он несколько ниже - 65,4%. Но среди пациентов также имеются «удовлетворительные» оценки переносимости препарата, которые отметили 11,5%. В основном, это связано было с головной болью по утрам- у 3-х пациентов, и с ощущением тошноты после приема таблетки (1 пациент), а 1 респондент отмечал усиление головокружения.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Статистический анализ полученных в ходе исследования результатов осуществлялся с использованием программы StatSoftStatistica 10 Enterprise. В ходе статистической обработки проводился описательный и сравнительный анализ. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Me [25;75]), где n - число наблюдений. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей.

Сравнение групп по количественному признаку проводилось с использованием непараметрических методов. Для независимых групп- с использованием U-критерия Манна-Уитни; для зависимых групп (связанных)- с

использованием Т-критерия Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы и границы интерквартильного отрезка для каждой из групп. Для качественных показателей сравнение результатов производилось с использованием метода хи-квадрат, точного критерия Фишера. Критический уровень значимости ( $p$ ) для проверки статистических гипотез составлял менее 0,05.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.**

### **3.1. Изучение распространенности и характера нарушений сна.**

По определению Международной классификации, инсомния –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 сонливости различного вида. Согласно этому определению можно выделить три основных свойства инсомний.

Согласно литературным источникам клиническими проявлениями синдрома могут быть любые нарушения процесса сна (его инициации, поддержания или завершения) [64].

Выявлено, что до активного расспроса самостоятельно жалобы на нарушения сна высказывали лишь 17% (24 пациента), т.е. почти каждый 6 (шестой) пациент активно жалуется на трудности, связанные с ночным сном.

Для скрининговой оценки нарушений сна у постинсультных больных была использовалась анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001), по данным которой распространенность нарушения сна в общей группе пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта возросла почти в 3,5раза, и составила: 58% (83 пациентов). Для определения типа инсомний мы создали собственный опросник, в который включили вопросы, определяющие пре- интра-, и постсомнические нарушения.

Учитывая, что клиническими проявлениями инсомнии могут быть любые нарушения процесса сна (его инициации, поддержания или завершения), то по результатам «собственного опросника» распространенность нарушений сна среди общей группы пациентов в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта увеличилась до 83,7% (120 человек), у которых отмечались те или иные (пре , интра-, или постсомнические нарушения сна, у некоторых – сочетание) нарушения сна. Данные распространенности инсомний у пациентов в РВП ОНМК представлены на рисунке 1.



Рисунок 1– Распространенность нарушений сна по жалобам пациентов (А), по результатам применения анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (Б) и «авторского опросника» (В).

Таким образом, до активного расспроса жалобы на нарушения сна высказывают лишь 17% больных, в то время как при активном их выявлении - количество больных увеличилось почти в 3,5 раза (до 58%). При более подробном расспросе о нарушениях сна с помощью авторского опросника было выявлено до 84% больных с инсомниями. Пограничные значения анкеты субъективных характеристик сна отмечаются у каждого 4- го опрошенного больного (25%).

Распространенность нарушений сна среди пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу определялась следующая: инсомнические расстройства

выявлены у 47 пациентов (51,1%), пограничные значения – у 30 (32,6%), нормальный сон -у 15 опрошенных пациентов (16,3%) (таблица 2).

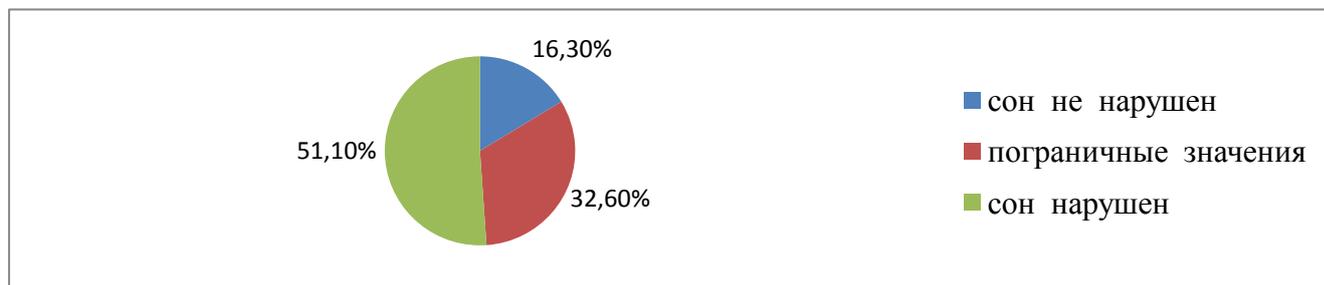


Рисунок 2– Показатели субъективных характеристик качества сна у больных с ишемическим инсультом

Среди больных с геморрагическим типом поражения инсомнии были диагностированы у 36 пациентов (70,6%), пограничные значения–у 4 пациентов (7,8%), нормальный сон отмечен у 11 пациентов (21,6%) (таблица 3).

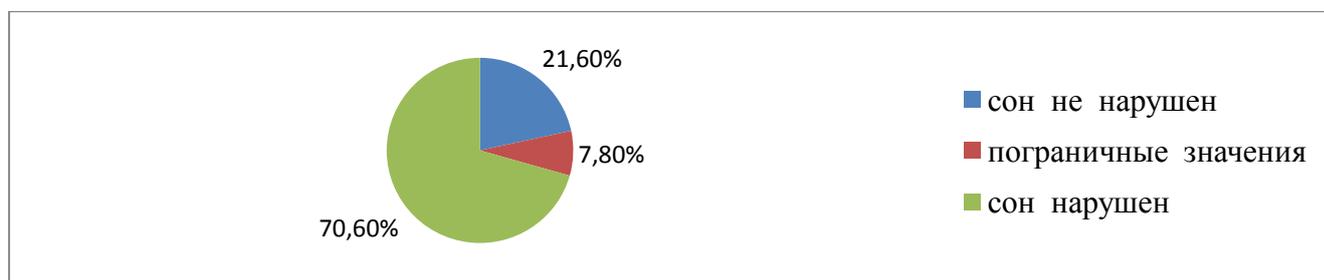


Рисунок 3– Показатели субъективных характеристик качества сна у больных с геморрагическим инсультом

Среди обследованных нами пациентов в РВП ОНМК клиническая феноменология инсомний включала пресомнические, интрасомнические и постсомнические расстройства, а также их сочетания.

*Пресомнические нарушения* характеризовались: трудностями начала сна, при длительном течение которых формируются патологические ритуалы отхода ко сну, а также «боязнь нахождения постели», «страх отсутствия сна». Как только больные оказываются в постели возникающее желание спать тотчас исчезает, а на

смену им приходят приходят тягостные мысли и воспоминания, усиливаются двигательная активность в стремлении найти удобную позу. В норме длительность засыпания занимает от 3до 20мин, а у больных с диссомнией оно затягивается до 120мин и более.

*Интрасомнические расстройства* включают частые ночные пробуждения, после которых, как правило, имеет место затруднение повторного засыпания. Пробуждения обусловлены различными причинами (болевого синдром, позывы к мочеиспусканию, вегетативные сдвиги и.т.д.) факторами, которые могут пробуждать и здоровых людей, обладающих хорошим сном. У больных инсомнией порог пробуждения резко снижен, процесс засыпания затруднен, а после эпизода пробуждения он оказывается еще более затрудненным.

*Постсомнические нарушения*, непосредственно возникающие после пробуждения, характеризующиеся чувством неудовлетворенности качеством ночного сна, существует проблема раннего утреннего пробуждения. Пациенты жалуются, что у них нет сил и энергии. В течение дня постоянно присутствует необходимость сна. Учитывая, что пациенты постоянно отмечают проблему сонливости днем, уснуть даже при наличие благоприятных условий для сна, зачастую, не удается.

Анализ распространенности и структуры нарушений сна у пациентов в РВП МИ показал, что большинство пациентов выбирают достаточно позднее время для отхода ко сну- в промежутке 22.00-00.00, что связано с имеющимся страхом и трудностями засыпания в привычной (комфортной) обстановке у 67% респондентов .

В соответствии с полученными данными, оказалось, что почти у половины опрошенных (49%) период засыпания занимает от 1-го до 2-х часов. Одинаковое количество респондентов (по 18%) выбирают вариант более длительного (более 2-х часов) и более короткого периода (от 30 мин до 1часа). И, только 15% опрошенных на процесс засыпания "тратят" от 15 до 30минт (таблица 3).

Таблица 3 – Временные показатели отхождения ко сну.

Варианты ответов	Абсолютные числа	%
19.00-20.00	13	9
20.00-22.00	46	32
22.00-00.00	61	43
00.00-02.00	13	9
позднее 02.00	10	7

Согласно полученным данным наиболее часто респонденты отмечали 2-3 пробуждения за ночь, и только 2% не просыпаются ночью. Четверть пациентов (24%) просыпаются 4 раза и более за ночь (таблица 4).

Таблица 4 –Представленность частоты ночных пробуждений .

Варианты ответов	Абсолютные числа	%
не просыпаются	3	2
1-2 раза	23	16
2-3раза	83	58
4 и более	34	24

Каждый третий (34%) испытывает трудности повторного засыпания. Более половины опрошенных отмечают постсомнические жалобы, такие как трудности с концентрацией внимания в течение дня и головную боль при пробуждении (64% и 54% соответственно)

На "хорошо" и "отлично" оценивают свой сон 35 опрошенных (24,3%), вариант "среднее" качество сна – 46 человек (33% опрошенных). Однако, преобладающее большинство соглашаются с "плохим" и "очень плохим" качеством сна -43,7%, что связывают с частыми пробуждениями и трудностями повторного засыпания. Полученные данные распределения субъективных характеристик сна представлены на рисунке 4, таблице 5.

Таблица 5 – Распределение субъективных оценок качества ночного сна

Варианты ответов	Абсолютные числа	%
отлично	19	13,4
хорошо	24	16,9
средне	47	33
плохо	34	23,9
очень плохо	18	12,8

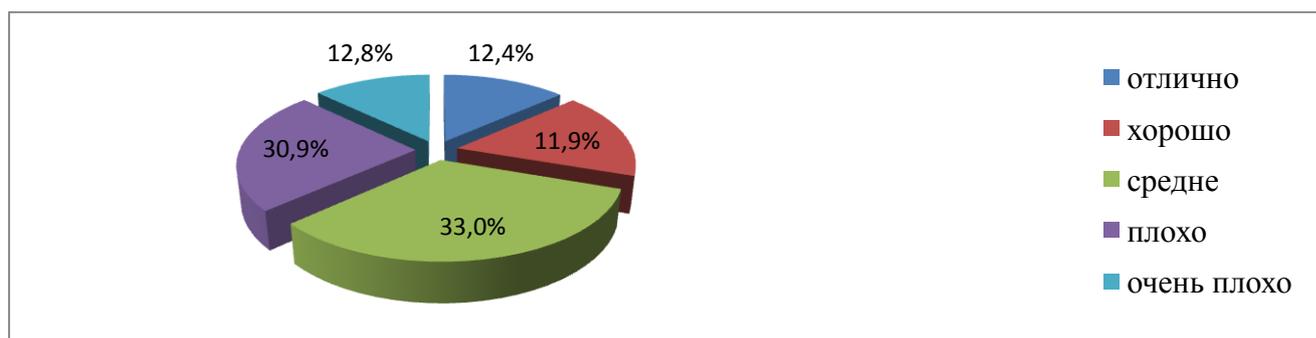


Рисунок 4 – Распределение субъективных оценок качества ночного сна

Анализ качества утреннего пробуждения показал, что 42,9% опрошенных не чувствуют себя отдохнувшими после пробуждения, а напротив, жалуются на "разбитость", головную боль, вялость, сонливость, субъективно оценивая качество утреннего пробуждения на "плохо" и "очень плохо". Среднюю субъективную оценку качества сна выбирают приблизительно 1/3 опрошенных (32,4%). На "хорошо" и "отлично" оценивают 1/4 опрошенных больных (24,7%). Характеристика качества утреннего пробуждения отражена рисунке 5, таблице 6.

Таблица 6 – Распределение субъективных оценок качества ночного сна

Варианты ответов	Абсолютные числа	%
отлично	14	9,9
хорошо	21	14,8
средне	46	32,4
плохо	36	25,3
очень плохо	26	17,6

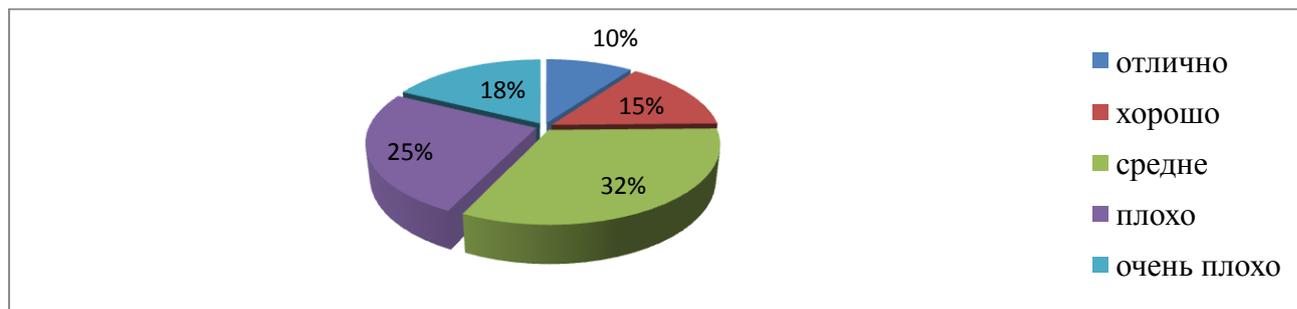


Рисунок 5– Распределение субъективных оценок качества ночного сна

При сопоставлении данных анкеты субъективных характеристик сна оказалось, что время засыпания у пациентов, перенесших ишемический инсульт, достоверно выше, а продолжительность сна - ниже ( $p < 0,05$ ). Количество сновидений и ночных пробуждений среди всех опрошенных пациентов существенно не отличаются ( $p < 0,05$ ). В то время как качество сна и утреннего пробуждения статистически значимо хуже у пациентов, перенесших геморрагический инсульт ( $p < 0,05$ ). Сравнительная характеристика субъективных показателей качества сна среди пациентов после ишемического и геморрагического инсультов приведена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение субъективных характеристик сна среди пациентов в РВП ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу по АСХС, Ме [25;75]

	Ишемический тип	Геморрагический тип	p
Время засыпания	3,2 [2,8;3,7]	3,8 [3,1;4,6]	*0,02
Продолжительность сна	2,9 [2,5;3,5]	3,5 [2,9;4,2]	*0,025
Количество ночных пробуждений	4,1 [3,1;6,0]	3,9 [2,7;5,2]	0,15
Качество сна	3,3 [2,3;4,5]	2,4 [1,5;3,8]	*0,01
Количество сновидений	3,9 [3,2;4,1]	4,1 [3,7;4,5]	0,2
Качество утреннего пробуждения	3,8 [3,5;4,3]	2,9 [1,7;6,0]	*0,015

### 3.2. Оценка уровня дневной сонливости и астенических проявлений.

Уровень дневной сонливости (ДС) изучался при помощи шкалы дневной сонливости Эпворт. Распространенность ДС представлена на рисунке 5.

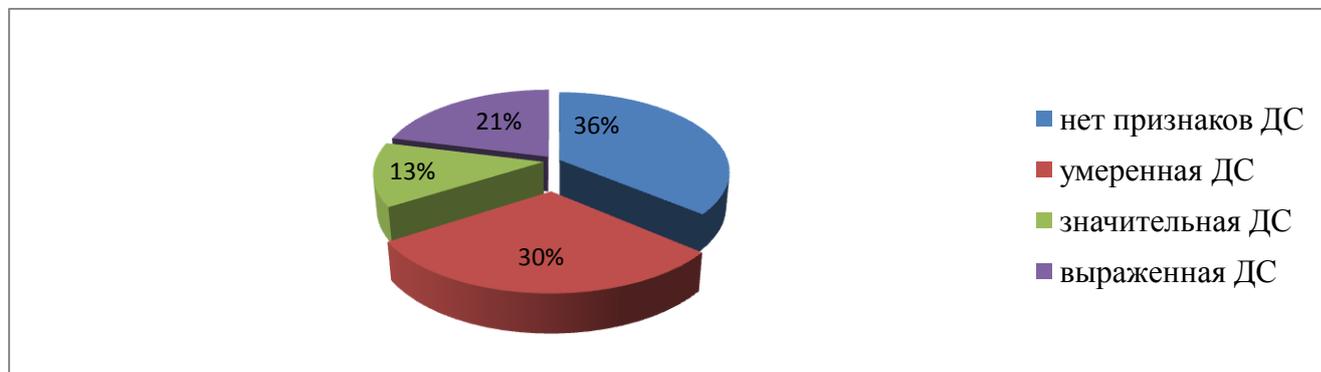


Рисунок 5 – Распространенность ДС среди пациентов в РВП ОНМК

Распространенность дневной сонливости среди всех опрошенных пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического и геморрагического инсульта оказалась следующая: отсутствие признаков ДС (до 8 баллов) отмечалось у 51 опрошенного пациента (36%), умеренная ДС (9-11 баллов) у 43 (30%), значительная ДС (12-17 баллов) - у 19 человек (13%), выраженная ДС (более 17 баллов) - у 30 человек (21%). Сравнение среднего показателя ДС у пациентов с инсомниями и без ИС представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнение уровня дневной сонливости у пациентов в РВП ОНМК с инсомниями и без.

группы сравнения	Me [25;75]	p	группы сравнения	Me [25;75]
ОІ	11,9 [9,2;13,6]	0,03*	КІ	8,2 [6,7;10,2]
ОП	12,5 [11,1;13,8]	0,022*	КП	8,6[7,1;10,3]
ОІ	11,9 [9,2;13,6]	0,075	ОП	12,5 [11,1;13,8]

Средний балл шкалы Эпворт пациентов основной и контрольной группы I достоверно отличаются ( $p < 0,05$ ), составили 11,9 [9,2;13,6] и 8,2 [6,7;10,2] баллов,

соответствуют одному интервальному значению исследуемой шкалы- умеренно выраженной дневной сонливости (8-12баллов).

Уровень дневной сонливости пациентов основной и контрольной групп II также достоверно отличаются. Для пациентов с инсомниями средний балл шкалы ДС составил 12,5 [11,1;13,8] балла, соответствующий значительному уровню ДС; без нарушений сна – 8,6 [7,1;10,3] балла, характеризующий отсутствие признаков ДС ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с инсомниями в РВП ишемического и геморрагического инсульта (основная групп I и II) имеют сопоставимый уровень дневной сонливости- 11,9 [9,2;13,6] и 12,5 [11,1;13,8] балла ( $p < 0,05$ ). Выраженность дневной сонливости у больных в РВП мозгового инсульта распределялась следующим образом: у 1/3 пациентов основной группы I признаков ДС не отмечалось-17 больных (36,2%), еще у 1/3 выявлялись признаки умеренной ДС-18 больных (38,3%); со значительной ДС выявлено 4 опрошенных (8,5%) и выраженной - 8 опрошенных (17%).

У большинства пациентов контрольной группы I признаков ДС не выявлялось-11 опрошенных (73,3%); каждый пятый пациент имеет умеренную ДС – 3 пациента (20%), меньше всего было выявлено со значительной ДС – 1 пациент (6,7%). Сравнительная характеристики выраженности ДС у пациентов основной и контрольной групп I отражена на рисунке 6.

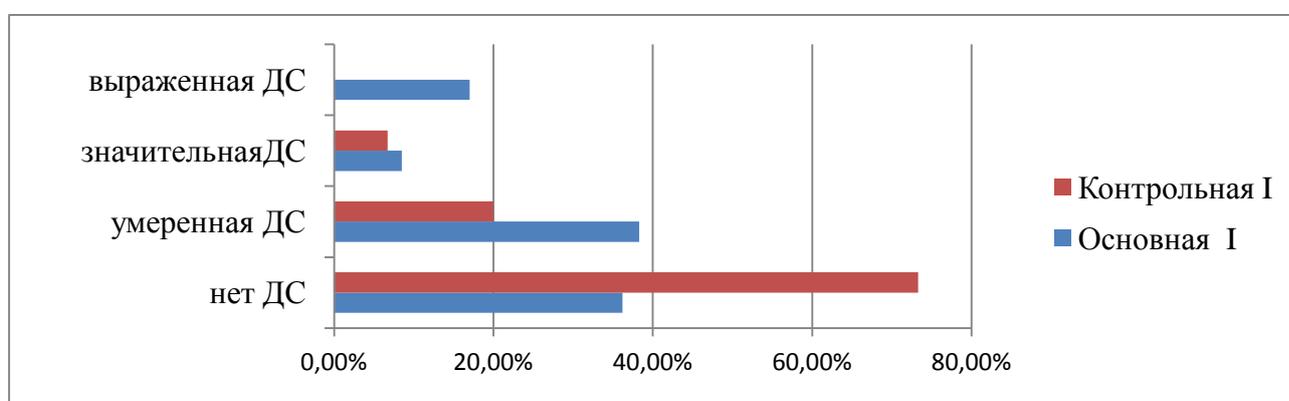


Рисунок 6 – Сравнение выраженности дневной сонливости у пациентов основной и контрольной групп I

Большинство пациентов основной группы II имели выраженную ДС -14 человек (38,9%), несколько меньше – умеренную 10 человек (27,8%) и значительную ДС- 8 человек (22,2%); и всего у 4 пациентов (11,1%) полностью отсутствовала ДС. Среди пациентов контрольной группы II – большинство не имели ДС- 9 человек (82%); по одному пациенту были выявлены с умеренной и значительной ДС (9%) (таблица 9).

Сравнительная характеристики выраженности ДС у пациентов основной и контрольной групп II отражена на рисунке 7.

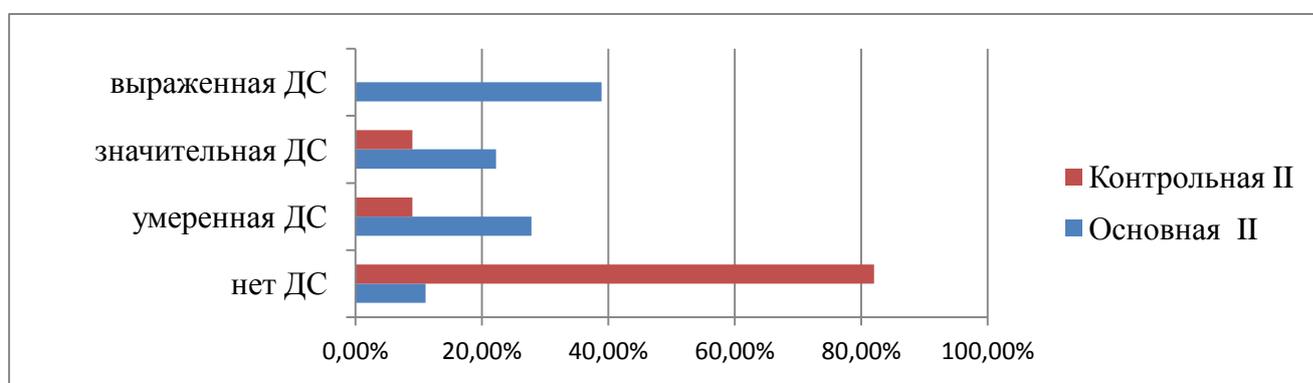


Рисунок 7– Сравнение выраженности дневной сонливости у пациентов основной и контрольной групп II

Таблица 9 – Выраженность дневной сонливости у пациентов основных и контрольных групп

	РВП ОНМК по ишемическому типу				РВП ОНМК по геморрагическому типу			
	Основная I		Контрольная I		Основная II		Контрольная II	
	n=47	%	n=15	%	n=36	%	11	%
нет признаков ДС (до 8 баллов)	17	36,2%	11	73,3%	4	11,1%	9	82%
умеренная ДС (8-11балла)	18	38,3%	3	20%	10	27,8%	1	9%

значительная ДС (12-16балла)	4	8,5%	1	6,7%	8	22,2%	1	9%
выраженная ДС (17 и более выраженная )	8	17%			14	38,9%		

Таблица 10 – Сравнение выраженности дневной сонливости среди пациентов после ишемического и геморрагического инсульта

Выраженность ДС	РВП ОНМК по ишемическому типу (n=62)		РВП ОНМК по геморрагическому типу (n=47)		p
	n	%	n	%	
нет признаков ДС (до 8 баллов)	26	41,9	13	27,7	0,0015*
умеренная ДС (8-12баллов)	22	35,5	11	23,4	0,002*
значительная ДС (12-17баллов)	6	9,7	9	19,1	0,004*
выраженная ДС (более 17 баллов)	8	12,9	14	29,8	0,01*

Таким образом, пациенты без признаков ДС, так и с умеренной ДС статистически значимо преобладали среди пациентов после ишемического инсульта- 41,9% (против 27,7%) и 35,5% ( против 23,4%), соответственно. Пациенты с выраженной ДС преобладали – после геморрагического инсульта – 12,9% (против 29,8%).

**Признаки астенического расстройства определялись у 86% больных (94 человека) в РВП ОНМК, из них у 70% (76 больных) было выявлено слабое астеническое расстройство, у 16% (18 больных) – умеренное астеническое расстройство. Распространенность астенического расстройства у пациентов в РВП ОНМК представлена на рисунке 8.**



Рисунок 8 – Распространенность астенического расстройства у пациентов в РВП ОНМК

Средний балл исследуемой шкалы пациентов основной и контрольной групп I отличался достоверно ( $p < 0,05$ ), составлял 64,8 [61,2;68,5] и 57,6 [54,2;61,0] балла, соответствовал уровню «слабой» астении. Сравнительная характеристика среднего балла шкалы астенического состояния у пациентов с инсомиями и без ИС представлены в таблице 11.

Таблица 11– Сравнительная характеристика средних показателей астенического расстройства у пациентов в РВП ОНМК

группы сравнения	Me [25;75]	p	группы сравнения	Me [25;75]
ОI	64,8[61,2;68,5]	0,045*	КИ	57,6[54,2;61,0]
ОII	67,6[64,7;70,6]	0,04*	КII	62,8[60,3;65,7]
ОI	64,8[61,2;68,5]	0,77	ОII	67,6[64,7;70,6]

Средний балл исследуемой шкалы пациентов основной и контрольной групп I отличался достоверно ( $p < 0,05$ ), составлял 64,8 [61,2;68,5] и 57,6 [54,2;61,0] балла, соответствовал уровню «слабой» астении. Среди пациентов основной и контрольной группы II также выявлялись достоверные отличия среднего балла, который составлял 67,6 [64,7;70,6] и 62,8 [60,3;65,7] балла ( $p < 0,05$ ), однако для пациентов с инсомническими расстройствами (основная группа II) средний показатель соответствовал интервальному значению умеренно выраженной

астении (75-100 баллов), пациентов без нарушений сна (группа контроля II) – легкому астеническому расстройству (51-75баллов). Пациенты с инсомниями в РВП ишемического и геморрагического инсульта (основная группа I и II) имели сопоставимый уровень астенического расстройства - 64,8[61,2;68,5] и 67,6[64,7;70,6],  $p=0,77$ . Сравнительная характеристика среднего балла шкалы астенического состояния среди пациентов с ишемическим и геморрагическим типом поражения, вследствие перенесенного ОНМК представлены в таблице 11.

Согласно приведенным ниже данным большинство пациентов в РВП ОНМК, вне зависимости от типа поражения имеют слабое астеническое расстройство - 61,3% (38 человек) и 55,3% (26 человек) соответственно, данные показатели статистически значимого отличия не имеют ( $p>0,05$ ).

Таблица 12– Сравнительная характеристика выраженности астенического расстройства пациентов в РВП ОНМК с ишемическим, так и геморрагическим типом поражения.

Выраженность астении	РВП ОНМК по ишемическому типу (n=62)		РВП по геморрагическому типу (n=47)		p
	n	%	n	%	
отсутствие астении (30-50баллов)	11	29	9	19,1	0,02*
слабая астения (51-75баллов)	38	61,3	26	55,3	0,3
умеренная астения (76-100 баллов)	6	9,7	12	25,6	0,004*

Пациенты с умеренным астеническим расстройством достоверно преобладали среди пациентов с геморрагическим типом поражения – 25,6% против 9,7%,  $p<0,05$ , а с отсутствием астенического расстройства- с ишемическим типом поражения -29% против 19,1%,  $p<0,05$ .

Таблица 13 – Сравнение выраженности астенического расстройства среди пациентов с инсомниями и без нарушений сна

Выраженность астении	Пациенты с инсомнией (n=83)		Без нарушений сна (n=26)		p
	n	%	n	%	
отсутствие астении (30-50баллов)	11	13,3	16	61,5	<0,002*
слабая астения (51-75баллов)	57	68,7	7	26,9	0,002
умеренная астения (76-100 баллов)	15	18	3	11,6	0,066

По нашим данным пациенты с отсутствием астенического расстройства статистически значимо преобладают среди лиц без нарушений сна (61,5% против 13,3%), а пациенты со слабым астеническим расстройством – среди пациентов с инсомниями (68,7% против 26,9%),  $p < 0,05$ . Умеренное астеническое расстройство выявлялось среди пациентов обеих сравниваемых групп, однако статистически незначимо преобладало у пациентов с инсомниями (18% против 11,6%),  $p = 0,066$ . Сравнительная характеристика астенического расстройства среди пациентов с инсомниями и без НС отражена в таблице 13.

Проводя детальный анализ исследуемой шкалы мы выбрали некоторые вопросы шкалы астенических состояний, ответы на которые, на наш взгляд, являются определяющими настоящего состояние больных на момент опроса. Результаты проведенного опроса представлены в таблице 14, на рисунке 9.

Таблица 14 – Распространенность астенического расстройства (данные шкалы астенического состояния)

Вопросы		Пациенты основных групп I и II, n=83		Пациенты контрольных групп I и II, n=26	
		n	%	n	%
1	«мне трудно сосредоточиться на чем-либо»	48(52)	62	13(15)	57
2	«я забывчив»	44(46)	56	13(15)	57
3	«я чувствую себя усталым»	54(57)	69	11(13)	50
4	«я просыпаюсь уставшим и не отдохнувшим»	52(67)	67	0	0
5	«я испытываю общую слабость»	59(62)	75	8 (9)	36

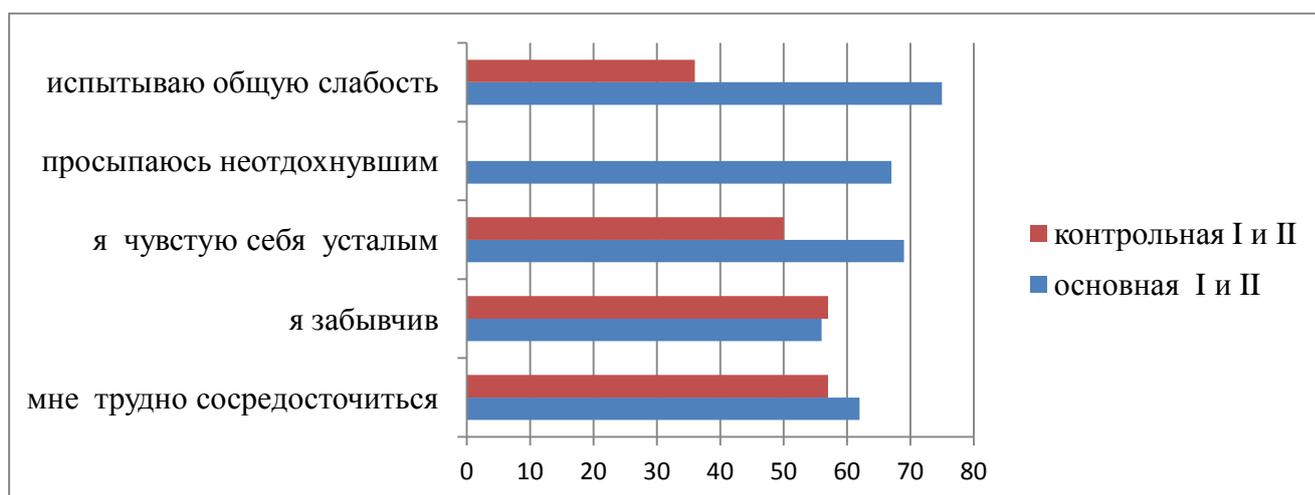


Рисунок 9 – Сравнение выраженности астенического расстройства у пациентов в РВП ОНМК с ишемическим и геморрагическим типом поражения

Из приведенной выше таблицы видно, что в основных группах I и II у больных преобладают жалобы на трудности сосредоточения и чувство усталости. Самыми показательными являются жалобы следующего характера: «я просыпаюсь уставшим и не отдохнувшим», испытывают 67% больных с нарушениям сна (основная группа I и II), в то время как больные без нарушений сна (контрольная группа I и II) с подобными высказываниям не соглашаются. 75% больных основной группы I и II испытывают общую слабость, а это в два раза

больше, чем среди больных контрольных групп I и II – отмечают общую слабость 36% опрошенных больных.

Необходимо отметить, что однотипные вопросы встречающиеся в разных системах опроса имеют небольшой процент расхождений (-/+ 5,5%) что, в свою очередь, подтверждает достоверность полученных данных. Испытывают проблемы с концентрацией внимания по данным авторского опросника 44 респондента (57%) основной группы I и II; на высказывание «мне трудно сосредоточиться на чем -либо» шкалы астенических состояний отвечают положительно 48 опрошенных (62%).



Рисунок 10 – Сравнение выраженности астенических проявлений по данным авторского опросника и шкалы астенических состояний

Согласно результатам анкетирования с использованием авторского опросника 65% респондентов с инсомниями (основная групп I и II) испытывают сонливость в дневные часы. Такие данные сопоставимы и не выявляют статистически достоверной разницы с результатами тестирования по шкале дневной сонливости Эпвота- 60%,  $p < 0,05$ . Некоторые пункты шкалы астенических состояний такие как: «мне не хочется ходить в кино или в театр» (69%), «мне трудно быть на вечеринке или в шумной компании» (81%) в силу тяжести состояния в отношении больных после инсульта не совсем корректно

использовать, поэтому при тестировании больных во внимание был взят лишь общий смысл данных высказываний. Тем не менее, высокие показатели согласившихся больных свидетельствуют об имеющихся у них снижении социального функционирования и активности. О снижении уровня социальной активности дополнительно свидетельствуют 56% больных основной группы I и II положительно отвечающих на высказывание «меня утомляют люди».

По нашим наблюдениям, у большинства выживших пациентов после инсульта отмечается снижение бытовой и социальной активности, а значит, и качества жизни, в целом.

Изменения социального функционирования выражаются в сужении круга интересов, потере прежних увлечений ввиду снижения физических возможностей, ограничение социальных контактов и участия в выполнении домашней работы.

Таким образом, среди больных с нарушениями сна достоверно чаще встречаются признаки астенического состояния. Астеническое расстройство оказывает существенное влияние на уровень социального поведения пациентов после инсульта.

### **3.3. Анализ результатов полисомнографии.**

В соответствии с поставленными задачами оценивался латентный период засыпания, общее время сна (ОВС), продолжительность бодрствования внутри сна, количество пробуждений, индекс эффективности сна.

При сравнении количественных характеристик сна пациентов с различными типами поражения головного мозга в РВП ОНМК наименьшая продолжительность общего времени сна регистрировалась у пациентов после ишемического инсульта, составляла 123минут, данный показатель достоверно отличался от продолжительности сна пациентов после геморрагического инсульта – 264минуты ( $<0,05$ ). Сравнительная характеристика количественных показателей сна пациентов в РВП ишемического и геморрагического инсультов приведена в таблице 15, на рисунке 11.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика количественных показателей сна пациентов в РВП ОНМК с различным типом поражения

	РВП ОНМК по ишемическому типу		РВП ОНМК по геморрагическому типу		p (OI-OII)
	Основная I (n=19), Me [25;75]	Контрольная I (n=15), Me [25;75]	Основная II (n=14), Me [25;75]	Контрольная II (n=11), Me [25;75]	
Латентный период, мин	123,2 [39,8;145,1]	68,3 [22,2;94,5]	64,5 [24,1;96,7]	32,3 [15,8;46,3]	<0,05
	p=0,0015		p=0,002		
Общее время сна, мин	218,3 [143,4;287,7]	286,4 [266,9;307,2]	224,4 [135,5;298,1]	269,7 [201;316,7]	>0,05
	p < 0,002		p=0,004		
WASO, мин	144,8 [121,2;183,3]	128,8 [111,3;147]	182,4 [121;243,5]	178 [109,8;209]	<0,05
	p=0,025		p=0,066		
Количество пробуждений	4 [2;6]	3 [1;4]	7 [3;9]	4 [2;5]	<0,05
	p=0,02		p=0,015		
Индекс эффективности сна, %	72,30%	89,40%	75,70%	86,10%	>0,05
	p =0,045		p = 0,065		

По нашим данным снижение общей продолжительности и эффективности сна пациентов с ишемическим типом поражения преимущественно обусловлено инсомническими расстройствами пресомнического характера (более длительным периодом засыпания), в то время как у пациентов с геморрагическим типом – за счет интрасомнических расстройств (более высоким количеством ночных пробуждений).

В целом, результаты объективной регистрации сна пациентов, полученные при проведении полисомнографии согласуются с субъективными оценками качества сна у постинсультных пациентов.

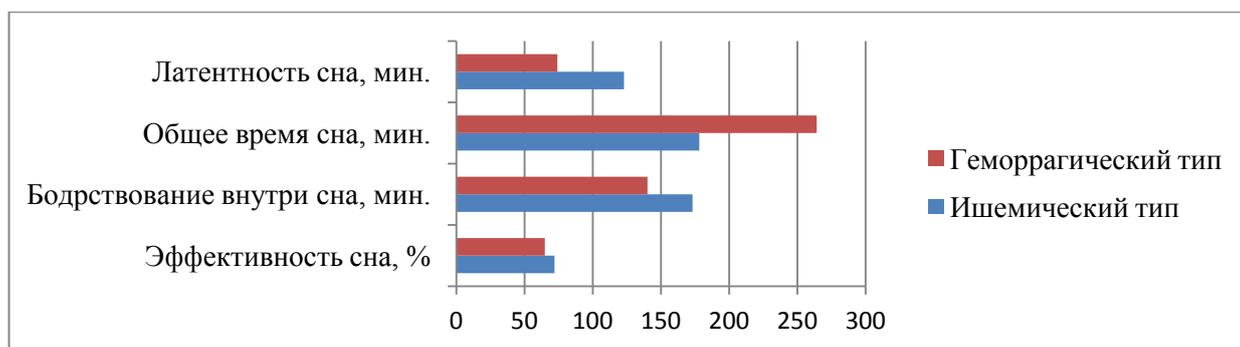
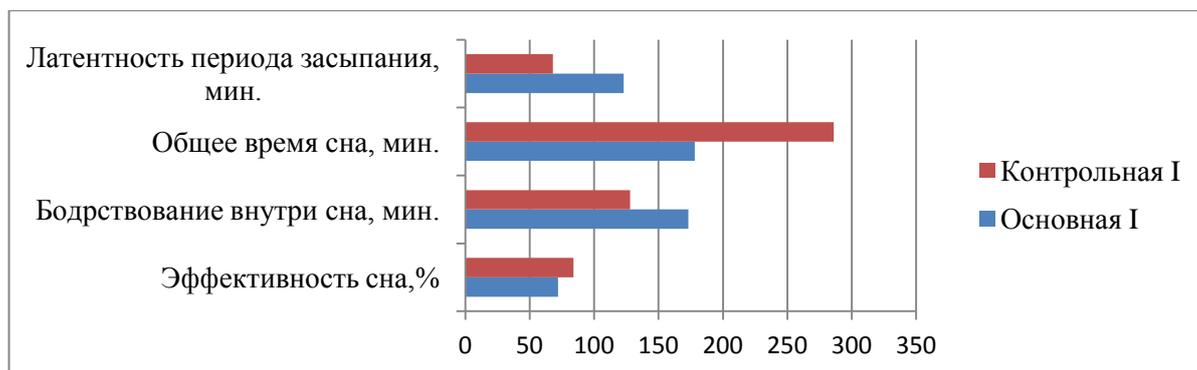


Рисунок 11 – Сравнительная характеристика показателей сна пациентов, в РВП ОНМК с различным типом поражения.

При внутригрупповом анализе количественных характеристик сна в обеих основных группах (I, II) отмечались достоверно худшие показатели сна по сравнению с группами контроля (I,II). Сравнительная характеристика количественных показателей сна отражена на рисунке 12, для пациентов с ишемическим типом поражения (А) и геморрагическим (Б).

А



В

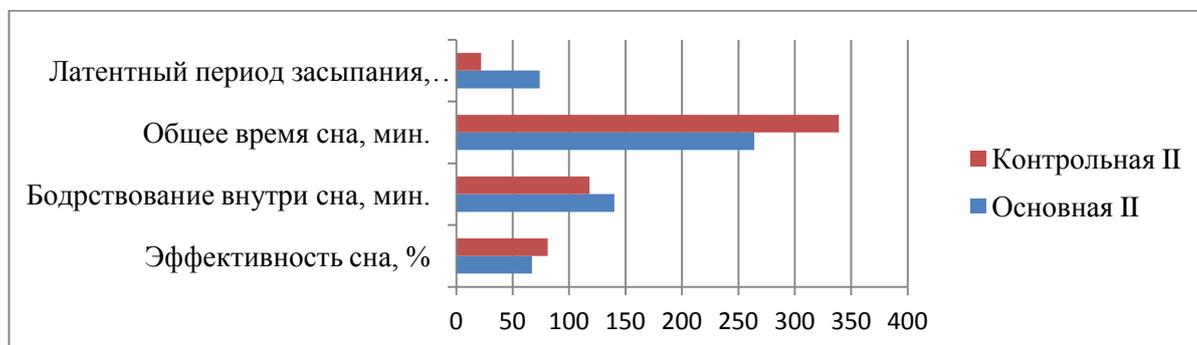


Рисунок 12– Характеристика количественных показателей сна у пациентов основной и контрольной групп пациентов после ишемического (рис. А), и геморрагического поражения (рис. В) .

Латентный период сна значимо преобладает у пациентов обеих основных групп при внутригрупповом сравнении, так и у пациентов с ишемическим типом поражения. Обращает внимание отсутствие достоверных отличий длительности засыпания контрольной группы I и основной группы II - что, возможно, связано с особенностями субъективного восприятия продолжительности периода засыпания, обусловленного различными условиями сна, а также изменениями психо-эмоционального статуса, что приводит к заведомо неточным и некорректным ответам на вопросы анкеты субъективных характеристик сна. Длительность периода бодрствования внутри сна (WASO), и количество ночных пробуждений достоверно преобладает у пациентов после геморрагического инсульта, не только среди пациентов основной группы, но и группы контроля. Индекс эффективности сна при внутригрупповом анализе достоверно выше среди пациентов контрольных групп, в то время как среди основных групп он практически не отличается ( $p > 0,05$ ).

Таким, образом, снижение качества ночного сна мы отмечаем как среди пациентов после перенесенного ишемического, так и геморрагического инсультов. В большинстве случаев инсомнические нарушения сочетают разные феноменологические типы. Однако, по нашим данным, среди пациентов после ишемического инсульта преобладающими являются процессы нарушения инициации сна, в то время, как у пациентов после геморрагического инсульта больше страдают процессы консолидации и поддержания сна, за счет частых пробуждений и фрагментации сна.

Далее проводился анализ структурной организации стадий сна, сравнительной оценки продолжительности стадий сна, результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика продолжительности стадий сна пациентов с инсомниями после ишемического и геморрагического поражения (основная группа I, II), %.

стадии сна	нормы	OI	OII	p
S1,%	3-8%	6,8 [3,3-9,5]	8,4 [5,4-11,9]	0,045
S2,%	45-55%	54,3 [48,0-57,7]	57,1 [49,8-64,3]	0,75
S3-S4,%	15-20%	16,3 [7,8-23,8]	14,5 [6,7-20,4]	0,063
REM,%	20-25%	22,4 [13,3-25,1]	16,8 [9,7-22,8]	0,015

При анализе структурной организации стадий сна у пациентов обеих основных групп выявлены статистически значимые различия продолжительностей медленного сна и фазы быстрого сна.

По данным проведенной полисомнографии были выявлены повышение представленности S1 и S2 стадии медленного сна у пациентов основной группы II до 8,4% (максимально до 11,9%) – для S1 стадии, при нормативных значениях до 8%, и до 57,1% (максимально до 64,3%) стадии S2, при норме до 55% по сравнению с пациентами после ишемического инсульта. А также снижение представленности S3-S4 стадий медленного сна до 14,5% (максимально до 6,7%) при средненормативных значениях 15-20%. Представленность фазы быстрого сна значительно снижена до 16,8 (максимально до 9,7%) при средненормативных значениях 20-25%.

Структурная организация стадий сна пациентов основной группы I характеризовались менее значимыми изменениями. В целом, средненормативные показатели длительности стадий сна не выходили за интервалы нормативных значений. Однако, в пределах анализируемой выборки имелись отклонения: увеличение представленности S1 стадии до 9,5%, S2 стадии до 57,7%, а также уменьшение представленности стадий медленного сна (S3-S4) до 7,8% и REM стадии до 13,3%.

Длительность S1, S3-S4, и REM стадий сна статистически значимо различались у пациентов основной группы I и II ( $p < 0,05$ ). Таким образом более выраженные изменения структурной организации сна у пациентов после

перенесенного геморрагического инсульта обусловлены большой фрагментарностью сна.

При внутригрупповом сравнительном анализе структурной организации стадий ночного сна пациентов в РВП перенесенного геморрагического инсульта (основной и контрольной группы II) были отмечены статистически значимые отличия продолжительности стадий сна (таблица 17). В контрольной группе пациентов средняя продолжительность стадий S1, S2, S3-S4 стадии медленного и REM сна – не отличаются от средненормативных значений. Однако, в пределах анализируемой выборки встречаются отклонения значений длительности в сторону уменьшения S3-S4 до 9,6% и REM стадии до 17,6%.

Таблица 17 – Продолжительность стадий сна у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу в %, Me [25;75].

Стадии сна	S1	S2	S3-S4	REM
Средненормативные значения, %	3-8%	45-55%	15-20%	20-25%
Основная II	8,4 [5,4-11,9]	57,1 [49,8-64,3]	14,5 [6,7-20,4]	16,8 [9,7-22,8]
Контрольная II	4,2 [1,4-4,6]	47,3 [42,5-55,1]	17,8 [9,6-24,4]	21,6 [17,6-28,5]

При анализе структурной организации стадий сна в минутах определяются статистически достоверные различия их продолжительностей в сторону увеличения представленности поверхностных стадий сна и уменьшение- глубоких стадий сна (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ продолжительности стадий сна у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу (мин.), Me [25;75]

группы наблюдения	S1	S2	S3-S4	REM
Основная I	40,3 [25,9;57,1]	274 [239-310]	69,6 [32;97,9]	80,7 [46,6;109,5]
p (OI -KI)	<0,05*	<0,05*	<0,05*	<0,05*

Контрольная I	20,6 [16,7;32]	227 [204;264,5]	85,4 [46;117,1]	103,7 [84,5;136,8]
---------------	-------------------	--------------------	--------------------	-----------------------

\* *U-критерий Манна-Уитни, различия достоверны на уровне  $p < 0,05$ .*

При внутригрупповом анализе структурной организации стадий ночного сна пациентов после ишемического инсульта также были выявлены статистически значимые отличия продолжительности стадий сна основной и контрольной группы I (таблица 19).

Таблица 19 – Продолжительность стадий сна у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу в %, Me [25;75]

Стадии сна	S1	S2	S3-S4	REM
Средненормативные значения, %	3-8%	45-55%	15-20%	20-25%
Основная I	6,8 [3,3-9,5]	54,3 [49,0-57,7]	16,3 [7,8-23,8]	22,4 [13,3-27,1]
Контрольная I	4,9 [3,2-8,8]	48,7 [44,3-61,0]	20,5 [10,2-26,6]	23,2 [14,2-26,9]

Средняя продолжительность S1, S2, S3-S4, REM стадий сна пациентов контрольной группы I не выходит за средненормативные интервальные значения. Однако, как и в контрольной группе II отмечаются отклонения длительностей S1, S2 стадий медленного сна в сторону увеличения представленности до 61%, и уменьшения представленности ФБС до 14,2%.

У пациентов основной группы после перенесенного геморрагического инсульта изменений средне нормативной продолжительности стадий сна отмечено не было, однако, разброс максимальных и минимальных продолжительностей все же указывал на наличие изменений структурной организации стадий сна, с тенденцией к удлинению поверхностного сна и уменьшения представленности глубокого и REM- сна.

Выявленные отклонения средненормативных значений длительности стадий сна среди пациентов контрольных групп могут свидетельствовать о недостаточно честных ответах респондентов на вопросы анкеты.

Таблица 20 – Сравнительный анализ продолжительности стадий сна у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу (минуты), Me [25;75]

Группы наблюдения	S1	S2	S3-S4	REM
Основная I	32,6 [15,8;42,2]	262 [230,4;277]	78,3 [37,4;114,2]	107,5 [63,8;130]
p (OI –KI)	<0,05*	<0,05*	<0,05*	0,25
Контрольная I	23,5 [15,3;42,2]	233,8 [212,6;292,8]	98,4 [49;127,7]	111,4 [68,2;129,1]

\* U-критерий Манна-Уитни, различия достоверны на уровне  $p < 0,05$ .

Таким образом, по данным проведенной ПСГ были выявлены различия структурной организации ночного сна у пациентов с инсомниями и без нарушений сна, а также в зависимости от типа НМК. Показаны статистически значимые различия латентного периода засыпания, длительности общего времени сна, эффективности сна у пациентов с инсомниями и без нарушения сна. Установлено, что у пациентов после ИИ преобладают пресомнические расстройства, а после перенесенного ГИ – интрасомнические, что, в целом, согласуется с субъективными оценками качества сна (данные шкалы субъективных характеристик сна). Наиболее выраженные нарушения структурной организации сна были выявлены у пациентов после ГИ, что обусловлено большей фрагментарностью ночного сна. Однако, и у пациентов контрольных групп (I и II) на фоне нормальной средней продолжительности стадий ночного сна также были отмечены колебания минимальных и максимальных значений длительности стадий сна, такие как увеличение продолжительности поверхностных стадий и укорочение фазы быстрого сна, характерные для пациентов с инсомниями, что может быть связано с

недостаточно честными ответах респондентов на вопросы анкеты субъективных характеристик сна.

### 3.4. Распространенность СОАС. Гиповентиляционный синдром.

По анкетным данным распространенность СОАС у пациентов в РВП ОНМК составила 58% (83 человека), с незначительным преобладанием среди пациентов после ишемического инсульта 51,8% (43 человека), по сравнению с геморрагическим -48,2% (40 человек),  $p > 0,05$ . Медиана среднего показателя исследуемой шкалы у пациентов с вероятным СОАС составила 6,1 [5,5;6,8] без СОАС- 3,3 [2,9;3,7]балла. Распространенность вероятного СОАС отражена на рисунке 13.

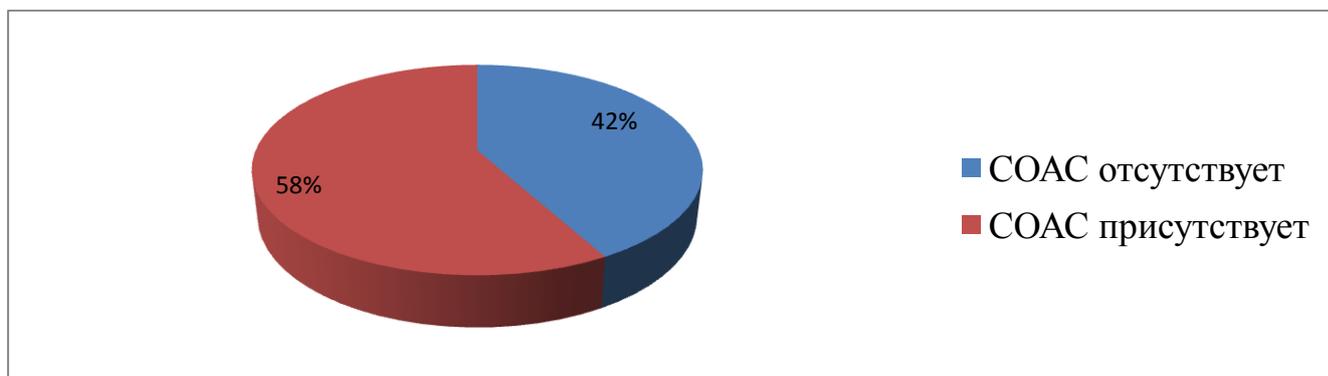


Рисунок 13 – Распространенность СОАС у пациентов в РВП ОНМК.

При внутригрупповом анализе выявлено статистически значимое преобладание пациентов с СОАС в основной группе пациентов, как после ишемического, так и геморрагического типа поражения ( $p < 0,05$ ) (таблица 21).

Таблица 21 – Внутригрупповая распространенность СОАС у пациентов.

	n	%		n	%	p
ОI	36	43,3	КI	7	8,5	<0,05*
ОII	29	34,9	КII	11	13,3	<0,05*

\*- разница достигла достоверных значений,  $p < 0,05$

Внутригрупповой анализ средних величин шкалы вероятности апноэ во сне выявляет более высокие значения у пациентов обеих основных групп, достигая уровня достоверных отличий в группе пациентов после ГИ ( $p < 0,05$ ). При сравнении средних показателей шкалы в обеих основных группах (ОІ, ОІІ)- достоверных отличий не найдено (таблица 22).

Таблица 22 – Внутригрупповой анализ средних величин шкалы для выявления СОАС

группы сравнения	М+/-	группы сравнения	М+/-	р
ОІ	4,2 [3,3;5,1]	КІ	3,7 [3,2;4,3]	0,069
ОІІ	4,7 [3,6;5,8]	КІІ	3,9 [3,1;4,8]	0,045*
ОІ	4,2 [3,3;5,1]	ОІІ	4,7 [3,6;5,8]	0,066

\*- разница достигла достоверных значений,  $p < 0,05$

Согласно анкетным данным, медиана вероятности развития сонного апноэ у пациентов обеих основных групп выше, по сравнению с контрольными группами, однако, статистически достоверная разница показателей достигнута только в группе пациентов после перенесенного геморрагического инсульта (КІІ),  $p < 0,05$ ).

До проведения полисомнографии по итоговому баллу анкеты все участвующие в исследовании пациенты были разделены на 2 группы: с вероятным СОАС ( $> 4б$ .)- основная группа, и отсутствием нарушений дыхания во сне ( $\leq 4б$ .)- группа контроля. Первую группу составили 83 пациента, из них 43 мужчин и 40 женщин, средний возраст -56,8 +/-5,6лет (медиана 58 лет). Во второй группе -60 человек, из них 34 мужчин и 26 женщин, средний возраст которых 62,1 +/-7,8 (медиана 63года).

При сравнительном анализе показателей сатурации в обеих группах средний уровень насыщения кислородом крови за время ночного сна в основной группе пациентов отмечался ниже -90,6 [85,4-97,1]% , чем у пациентов группы контроля - 95,1 [92,8; 99,4]% ,  $p > 0,05$  (таблица 23).

В зависимости от положения пациента во время ночного сна показатели сатурации в сравниваемых группах также отличались, достигая уровня достоверных отличий в положении на спине. Средний показатель сатурации в основной группе составил 88,2 [85,4-93,3]%, в группе контроля - 96,0 [88,2-98,8],  $p < 0,05$ .

В положении не на спине достоверной разницы показателей сатурации выявлено не было, хотя более низкие значений сатурации отмечались у пациентов основной группы - 92,2 [85,2-91,1], по сравнению с группой контроля - 95,4 [94,7-98,3],  $p > 0,05$ .

Таблица 23 –Показатели сатурации у больных по данным полисомнографии, Me [25;75]

Изучаемый параметр	Основная группа	Контрольная группа	p*
Средний уровень сатурации за время сна, %	90,6 [82,4-97,1]	95,1 [88,2; 99,4]	>0,05
Средний уровень сатурации за время бодрствования, %	93,3 [85,7-97,0]	96,8 [93,2-98,1]	>0,05
Средний уровень сатурации в положении на спине, %	88,2 [82,4-93,3]	96,0 [88,2-98,8]	<0,05*
Средний уровень сатурации в положении не на спине, %	92,2 [85,2-91,1]	95,4 [94,7-98,3]	>0,05
Средний уровень сатурации за время NREM, %	82,3 [79,0-85,1]	94,8 [90,3; 96,0]	<0,05*
Средний уровень сатурации за время REM, %	85,5 [82,8-86,3]	87,5 [84,7; 92,2]	>0,05
Общее время сна, мин.	284,7 [473-496]	475,4 [466-484]	<0,05*
Время периода сна, мин.	126,7 [113-141]	203 [188-221]	<0,05*
Общее время сатурации < 90%, мин.	171,1 [152-283]	98,9 [71-124]	<0,05*
Общее время сатурации <90% от общего времени сна (ОВС), %	64,4%	20,6%	<0,05*
ИД, эпизоды в час	13,3 [7,2-26,4]	5,8 [1,8-11,3]	<0,001

ИАГ, эпизоды в час	15,3 [7,9-28,4]	4,1 [1,1-8,7]	<0,05*
--------------------	-----------------	---------------	--------

В зависимости от глубины сна показатели сатурации также претерпевали изменения. Среди пациентов основной группы мы наблюдали снижение изучаемых параметров, как в фазу медленного сна - 82,3 [79,0-85,1], так и быстрого сна, не достигали достоверных отличий,  $p > 0,05$ . В то время, как в группе контроля средний показатель сатурации в фазу быстрого сна был достоверно ниже - 87,5 [84,7;92,2], чем в состоянии медленного сна -94,8 [90,3;96,0],  $p < 0,05$ .

Учитывая, что длительность десатурации у пациентов контрольной группы СОАС - 20,6% (98,9 [71-124]мин.) от общей продолжительности ночного сна, то в данной группе гиповентиляционный синдром маловероятен.

Среди пациентов с вероятным СОАС показатели средней продолжительности достоверно отличались от показателей сравниваемой группы: средняя продолжительность мониторингового наблюдения составила 482,7 [473,8; 496,1] минут, время периода сна – 126,7 [11,3; 141,0] минут ( $p = < 0,001$ ), время десатурации (< 90%) - 171,1 [152-283] минут ( $p = < 0,001$ ). Длительность десатурации у пациентов с вероятным развитием СОАС от общей продолжительности ночного сна составил 64,4%. Таким образом, если гиповентиляционный синдром может быть верифицирован при десатурации (сатурация ниже 90%) на протяжении более 30% общего времени сна, то у пациентов данной группы он может считаться подтвержденным.

Таблица 24 – Выраженность СОАС, 1 час ночного сна

	<= 4балла (n=60)		>4баллов (n=83)		p
	n	%	n	%	
норма (до 5 )	46	76,70%	7	8,40%	<0,05
легкая степень (5-15)	11	18,30%	13	15,60%	>0,05

средняя степень (15-30)	3	5%	34	41%	<0,05
тяжелая (>30)	-	-	29	35%	<0,05

Таким образом скрининговая оценочная шкала для выявления СОАС может применяться для выявления пациентов с признаками нарушения дыхания во сне, хотя и не может являться единственным инструментом в диагностике нарушений дыхания во сне.

Таким образом, средний показатель сатурации кислородом крови пациентов с вероятным СОАС как во время ночного сна, так и в период бодрствования (внутри сна) снижен; среди пациентов без вероятного СОАС во время сна – снижен, в период бодрствования –отмечается в пределах нормативных значений; положение пациентов во время ночного сна на спине снижает уровень насыщения кислородом крови, в особенности у лиц с вероятным СОАС; среди пациентов без вероятного СОАС уровень сатурации больше -зависит от фазы сна, чем от положения пациента во время сна. Наиболее низкий средний показатель сатурации у пациентов данной группы был отмечен в ФБС; продолжительность десатурации превосходит время периода снау пациентов с вероятным СОАС; отсутствие жалоб пациентов на нарушения сна не могут исключать наличие синдрома обструктивного апноэ сна, что подтверждает наличие десатурации в ночное время у пациентов без признаков вероятного СОАС.

### **3.5. Закономерности развития нарушений сна в зависимости от вида ОНМК, локализации, характера, распространенности, возрастных и гендерных различий.**

Среди больных с нарушениями сна преобладали пациенты с левосторонней локализацией очага - 68,5%,  $p<0,001$ , преимущественным поражением в бассейне средней мозговой артерии 61,8%,  $p=0,015$ .

Наименьшая распространенность нарушений сна была отмечена у опрошенных пациентов после перенесенного инсульта в вертебро-базиллярном

бассейне - 7,3% ( $p < 0,001$ ) и в зоне кровоснабжения задней мозговой артерии - 23,5% ( $p < 0,004$ ).

Возрастной фактор являлся значимым для развития нарушений сна. Средний возраст пациентов с инсомниями составил 65 лет, без нарушений сна – 58 лет,  $p = 0,035$ . Проблеме нарушений сна у пожилых людей уже уделялось внимание другими авторами. Сообщалось, что имеет место многофакторная причина этого нарушения. При этом отмечают изменения в функционировании сомногенных структур, приводящих к сокращению общей длительности сна, снижение амплитуды дельта-волн, уменьшению представленности стадий медленного и быстрого сна.

Гендерный фактор также является определяющим в возникновении инсомний. Среди пациентов с нарушениями сна преобладали женщины - 75,8% ( $p < 0,001$ ), без нарушений сна – мужчины,  $p = 0,002$ . Полученные данные о закономерностях развития инсомний отражены в таблице 25.

Таблица 25 – Влияние различных факторов на присутствие нарушений сна

	Нарушения сна		p
	Есть	Нет	
Левое полушарие, n (%)	41(68,5%)	19(31,5%)	<0,001*
Правое полушарие, n (%)	24(41,7%)	34(58,3%)	0,045*
Ишемический тип поражения, n (%)	47(51,1%)	15(16,3%)	<0,05*
Геморрагический тип поражения, n (%)	36(70,6%)	11(21,6%)	<0,002*
ПМА, n (%)	3(17,6%)	14(82,4%)	<0,001*
СМА, n (%)	58(61,8%)	36(38,2%)	0,015*
ЗМА, n (%)	3(23,5%)	11(76,5%)	<0,004*
ВББ, n (%)	2(7,3%)	23(92,7%)	<0,001*
Возраст	65[59;71]	58[51;64]	0,035*
Женский пол, n (%)	51(61,5%)	12(46%)	<0,001*
Мужской пол, n (%)	32(38,5%)	14(54%)	0,002*

\* критерий Манна-Уитни

Нарушения процессов инициации сна отмечались у пациентов с полушарным инсультом височной, теменной области ( $p < 0,05$ ), в то время как процессы поддержания сна, в основном, встречались у пациентов с локализацией очага поражения ближе к стволовым структурам (глубокие отделы височной, теменной области, базальных структур),  $p < 0,05$  (таблица 26).

Таблица 26 – Изменения количественных характеристик сна в зависимости от локализации очага

	Полушарный инсульт височной, теменной локализации	Глубокие отделы височной, теменной области, базальные структуры (таламус)	p
Латентный период, мин	102,9[83,4;118,2]	57,7[36,2;73,3]	<0,05*
Общее время сна, мин	224,4[198,4;247,7]	190,2[168,6;119,9]	<0,05*
Бодрствование внутри сна, мин	77,8[56,2;93,3]	159,5[131,8;177,3]	<0,05*
Индекс сна, %	61%	56%	0,01

Нарушения процессов инициации и поддержания сна встречались реже у пациентов с локализацией очага деструкции в лобной (в т.ч. подкорковой), затылочной областях. У пациентов, перенесших инсульт в полушариях мозжечка – нарушения сна практически не встречались (таблица 27).

Таблица 27– Феноменология нарушений сна у пациентов в зависимости от локализации очага деструкции головного мозга

Локализация очага деструкции	Нарушение процессов инициации сна, %	Нарушение процессов поддержания сна, %	p
Лобная область очага, в т.ч. подкорковые отделы	18%	16%	0,87
Полушарный инсульт	71,30%	8,00%	0,0025

височной, теменной области			
Глубокие отделы височной, теменной области, базальные структуры	11,40%	80,60%	0,0044
Затылочная область	9%	13%	0,7
Полушария мозжечка	14%	7%	0,66

Также мы наблюдали сочетание процессов инициации и поддержания сна, это, в основном, касалось пациентов с протяженностью очага деструкции, захватывающего более одной области головного мозга.

У части пациентов, предъявляющих жалобы на нарушения ночного сна (<15%) по данным проведенной полисомнографии каких-либо изменений зарегистрировано не было. Такая ситуация описывается в литературе и определяется как искаженное восприятие сна. Считается, что это может присутствовать у пациентов, страдающих психическими заболеваниями, но однозначного суждения об этом в литературе на сегодняшний день не найдено.

### 3.6. Характеристика физических возможностей и уровня качества жизни.

Для оценки физических возможностей пациентов в РВП ОНМК мы использовали шкалу повседневной двигательной активности Бартел. Характеристика способности к самообслуживанию представлена на рисунке 14.

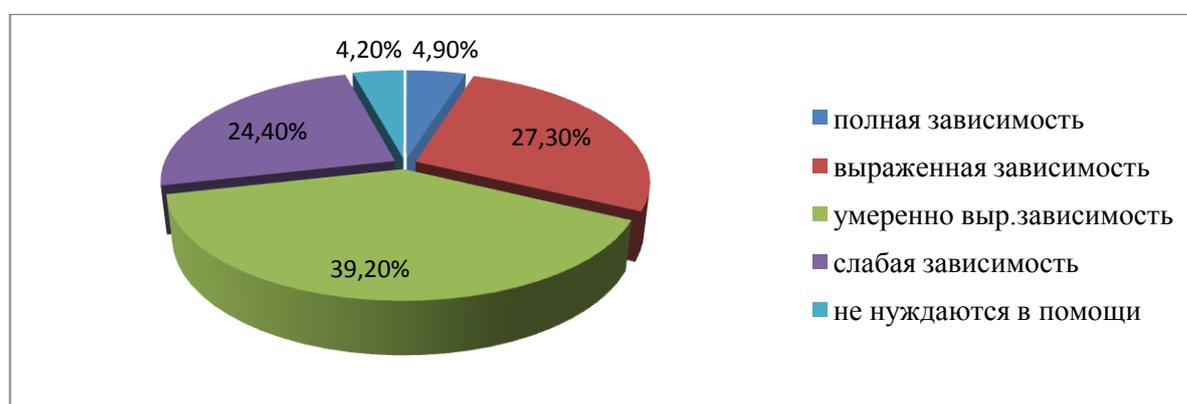


Рисунок 14 – Оценка способности к самообслуживанию у пациентов в РВП мозгового инсульта (n=143)

Согласно, представленному рисунку, большинство респондентов имели умеренно выраженную степень повседневной двигательной зависимости -39,2% (56 человек), примерно одинаковой количество имели выраженную и слабую зависимость -27,3% (39 человек) и 24% (35 человек), соответственно; также, примерно одинаковой количество пациентов полностью зависели от помощи окружающих -4,9% (7 человек) и не нуждались в посторонней помощи – 4,2% (6 человек).

При внутригрупповом анализе медиана показателя двигательных возможностей для пациентов основной группы I составляла - 71балл, для контрольной группы I- 82,8балла, достоверной разницы данных показателей выявлено не было,  $p=0,055$  (таблица 28).

Медиана шкалы Бартел пациентов после геморрагического типа поражения (основная и контрольная группа II) составляла 62,8балла, характеризующая умеренно выраженную степень утраты способности к самообслуживанию.

Таблица 28 –Внутригрупповой анализ показателей шкалы повседневной двигательной активности Бартел

группы сравнения	Me[25;75]	P	группы сравнения	Me [25;75]
ОI	71,0 [65,2;88,8]	0,055	КI	82,8 [50,2;71,4]
ОII	62,8 [50,2;71,4]	0,066	КII	71,6 [64,5;98,7]

При внутригрупповом анализе медиана исследуемой шкалы основной группы пациентов составляла 62,8 баллов, контрольной -71,6 баллов, достоверной разницы показателей выявлено не было,  $p=0,06$ .

Распределение пациентов сравниваемых групп в зависимости от степени утраты способности к самообслуживанию представлено в таблице 29. Исходя из приведенных данных видно, что большинство пациентов основной группы I имели выраженную и умеренно выраженную степень утраты самообслуживания -

78,7% (37 человек). С отсутствием зависимости от посторонней помощи и незначительным неврологическим дефицитом было выявлено 21,3% (10 человек). У большинства пациентов основной группы II (75%, 27 человек) степень утраты способности к самообслуживанию колебалась от умеренной до полной. Легкий неврологический дефицит был отмечен у 25% (9 опрошенных).

Таблица 29 – Распределение пациентов основных и контрольных групп по степени способности к самообслуживанию.

	РВП ишемического инсульта				РВП геморрагического инсульта			
	Основная I		Контрольная I		Основная II		Контрольная II	
	n=47	%	n=15	%	n=36	%	n=11	%
полностью зависимые (0-20 баллов)	-		-		3	8,3%	-	
выраженная зависимость (21-60 баллов)	8	17%	6	40%	16	44,5%	4	36,3%
умеренно выраженная зависимость (61-90 баллов)	29	61,7%	4	26,7%	8	22,2%	5	45,5%
слабая зависимость (91-98 баллов)	6	12,8%	3	20%	9	25%	2	18,2%
не нуждаются в помощи (99-100 баллов)	4	8,5%	2	13,3%	-		-	

Преобладающее большинство пациентов контрольной группы I и II - с умеренной и выраженной степенью утраты способности к самообслуживанию 66,7% и 81,8% , соответственно. Примерно одинаковое количество пациентов со слабо выраженным неврологическим дефицитом -20% и 18,2%. Пациентов, не нуждающихся в посторонней помощи среди в контрольной групп II выявлено не было, в контрольной группе I –13,3%

Проведена сравнительная характеристика навыков самообслуживания пациентов сравниваемых групп, результаты которой представлены в таблице 30.

Таблица 30 –Сравнительная характеристика навыков самообслуживания пациентов основных и контрольных групп (I, II)

	ОI	% *	КI	% *	p	ОII	% *	КII	%*	p
Прием пищи	5,6 [4,4;6,7]	44	6,1 [5,5;6,8]	39	>0,05	5,8 [4,9;6,7]	42	5,5 [4,2;6,9]	45	>0,05
Прием ванны	3,4 [2,9;4,0]	32	3,2 [2,8;3,7]	36	>0,05	3,1 [2,4;3,9]	38	3,5 [2,2;4,9]	30	>0,05
Гигиенические процедуры	3,8 [3,3;4,6]	24	3,9 [3,5;4,5]	22	>0,05	3,7 [2,6;4,8]	26	4,1 [3,7;4,6]	18	>0,05
Одевание	6,6 [5,4;7,5]	34	7,1 [6,6;7,8]	29	>0,05	6,5 [4,8;8,0]	35	6,8 [5,5;8,2]	32	>0,05
Пользование туалетом	5,7 [5,1;6,3]	47	5,2 [4,4;6,1]	48	>0,05	4,7 [3,3;6,2]	53	5,3 [4,2;6,5]	47	>0,05
Перемещение (с кровати на стул и обратно)	9,3 [7,8;10,]	38	8,7 [7,2;10]	42	>0,05	8,8 [7,4;10,]	43	8,3 [7,5;9,2]	44, 5	>0,05
Передвижение (на ровной поверхности)	8,8 [7,1;10,]	41	7,9 [6,6; 9,3]	47	>0,05	8,1 [6,9;9,3]	46	8,9 [7,1;10,]	40, 5	>0,05
Ходьба по лестнице	4,7 [3,8;6,6]	53	5,4 [3,8;7,2]	46	>0,05	3,1 [1,8;5,4]	69	4,4 [3,3;5,6]	56	<0,05

\*отклонение показателя, характеризующего навыка самообслуживания от максимального возможного балла по шкале Бартел

В соответствии с представленными данными, прослеживается тенденция, не достигающая уровня статистической достоверности, более выраженного неврологического дефицита у пациентов, имеющих инсомнические расстройства (основная группа I и II), по сравнению с группами контроля, что дает основание полагать о наличии взаимосвязи между тяжестью неврологического дефицита и выраженностью инсомнических расстройств.

Оценка качественного состояния жизни пациентов после инсульта проводилась при помощи шкалы качества жизни SS-QOL.

При внутригрупповом анализе была выявлена достоверная разница медианы показателя исследуемой шкалы основной и контрольной групп, как среди

пациентов после ишемического ( $p=0,03$ ), так и после геморрагического инсульта ( $p=0,045$ ) (таблица 31).

Таблица 31 –Сравнение средних показателей качества жизни по шкале SS-QOL

группы сравнения	Me [25;75]	p	группы сравнения	Me [25;75]
ОI	144,1 [112,3; 177,8]	0,03	КI	163,5 [132,7;195,6]
ОII	128,7 [101,7;156,7]	0,044	КII	140,9 [123,3; 168,9]

Далее проводился сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с инсомниями и без НС, результаты которого представлены в таблице 32.

Таблица 32 –Сравнительная характеристика показателей качества жизни пациентов основных и контрольных групп

	ОI	КI	%*	p	ОII	КII	%*	p
Энергичность	7,8 [5,6;9,5]	10,6 [8,1;12,7]	18,7	<0,05**	6,7 [5,1;8,2]	8,8 [6,3;11,1]	14	<0,05**
Роль в семье	7,7 [6,6;8,9]	9,8 [7,7;11,9]	11,4	<0,05**	8,1 [6,6;9,8]	8,9 [6,8;11,0]	8	>0,05
Речь	17,1 [12,1;22,2]	16,5 [11,2;21,8]	2,4	>0,05	16,4 [8,0;24,9]	17,9 [13,4;22,1]	6,1	>0,05
Настроение	8,7 [6,5;11,0]	12,8 [8,5;17,2]	16,4	<0,05**	10,6 [5,3;16,2]	15,1 [7,7;22,9]	18	<0,05**
Особенности характера	6,5 [4,3;8,8]	7,8 [6,6;9,0]	8,6	<0,05**	7,3 [5,1;9,5]	8,4 [6,9;10,0]	7,3	<0,05**
Социальная роль	7,9 [6,2;9,7]	11,2 [6,1;16,3]	13,2	<0,05**	7,5 [6,1;9,0]	13,9 [8,5;19,3]	25,6	<0,05**
Мышление	6,8 [5,1;8,5]	8,9 [4,7;13,1]	14	<0,05**	7,2 [5,9;8,6]	8,8 [6,4;11,2]	10,7	<0,05**

\*разница показателей КЖ основных и контрольных групп, %

\*\* разница показателей статистически достоверной при  $p<0,05$

В ходе проведенного анализа были выявлены достоверные отличия составляющих качества жизни пациентов с инсомниями и без нарушений сна. Большинство пациентов с НС отмечают, что большую часть времени чувствую

себя усталыми, оторванными от других людей, соглашаются с утверждениями "я не интересовался деятельностью других людей", "я не чувствую себя уверенным", "мой характер изменился", отмечают повышенную раздражительность и нетерпение к окружающим. В целом, показатель энергичности и настроения исследуемой шкалы у пациентов с инсомниями по сравнению с контрольной группой снижен на 18%, показатель характерологических особенностей -на 8,6%. Показатель мышления у пациентов контрольных групп выше по сравнению с основными на 14%. Пациентам с инсомниями труднее концентрироваться и запоминать вещи. Показатель "роль в семье" достоверно выше у пациентов контрольной группы I, по сравнению с основной I на 11,4%. Большинство пациентов с инсомниями соглашаются считают, что они в тягость своей семье и их физическое состояние мешает личной жизни. Среди пациентов после геморрагического инсульта данный показатель также выше у пациентов контрольной группы, однако, достоверной разницы зафиксировать не удалось, вероятно, в связи с недостаточным количеством респондентов в группе. Социальная роль пациентов с инсомниями имеет большие изменения, по сравнению с группами контроля, разница показателя составляет до 25%, что можно объяснить отсутствием интереса к окружающим "я не интересовался деятельностью других людей", "я чувствовал себя оторванным от других", "я не чувствую себя уверенным в себе".

Понятие «качество жизни» -это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Выбранная нами шкала для оценки уровня качества жизни постинсультных больных SS-QOL включает 12 пунктов, позволяющих оценить наиболее важные составляющие качества жизни больных. Необходимо отметить, что данная шкала вызывала некоторые трудности для понимания предложенных ситуаций у пациентов после инсульта, зачастую, больные не в состоянии были самостоятельно разобраться с предложенными вариантами ответов и им требовалась посторонняя помощь для разъяснения поставленной задачи. Неправильно понятый вопрос может привести к

недостаточно полному или ложному ответу, что может исказить полученные данные.

Принято считать, что одним из критериев эффективности лечения и реабилитации является улучшение и достижение приемлемого для больного качества жизни. Не вызывает сомнений, что уровень качества жизни во многом зависит от физического состояния постинсультных больных. Несмотря на очевидную взаимосвязь качества жизни и нарушений сна публикаций в современной литературе посвященных данной проблеме крайне мало, в связи с чем мы оценивали взаимосвязь уровня качества жизни и нарушения сна. В соответствии с поставленной целью, все пациенты в зависимости от выраженности ограничения повседневной двигательной активности были разделены на 2 категории: лица, нуждающиеся в посторонней помощи (зависимые пациенты), набравшие до 90 баллов по шкалы Бартел и пациентов, не испытывающих затруднений самообслуживания (91-99 баллов).

У пациентов с ограничением повседневной двигательной активности с инсомниями снижение уровня качества жизни происходит преимущественно за счет изменения социального функционирования и изменения роли в семье ( на 66,5% и 58%, соответственно). Пациенты соглашались с высказываниями: «мое физическое состояние мешает моей социальной роли», «я не выхожу так часто, как мне бы хотелось», «я вижу своих друзей меньше, чем мне бы того хотелось», «я чувствую, что я тягость своей семье», «я не участвую в деятельности семьи для удовольствия». Также пациенты отмечают изменения в настроении и характере (снижение показателя на 56,8% и 45%, соответственно). Большинство пациентов соглашались, что «я был обескуражен своим будущим», «я не интересовался деятельностью других людей», «мой характер изменился». Выраженное снижение показателя «энергичность» у пациентов данной группы (на 61,7%) более вероятно, связано с невозможностью в полной мере выполнять свои социальные функции, что обусловлено имеющимся неврологическим дефицитом, изменениями психо-эмоциональной сферы на фоне имеющегося заболевания и инсомнических расстройств.

Качественное состояние жизни пациентов с инсомниями и без НС больше всего зависит от социальной роли и роли в семье (снижение показателя на 52% и 34,5%, соответственно), переменах в настроении (на 38,4%) и характере (на 26%), а также за счет афатических расстройств (36%). Однако, обращает внимание, что анализируемые показатели качественного состояния жизни статистически значимо преобладают среди пациентов с инсомниями ( $p < 0,05$ ). Сравнительная характеристика социального функционирования пациентов с инсомниями и без НС представлена в таблице 33, рисунке 15.

Таблица 33 – Сравнительная характеристика социального функционирования пациентов с инсомниями и без НС, Me [25;75]

	Зависимые (до 90 баллов)				P
	с инсомниями (n-83)		без НС (n-27)		
	Медиана	%*	Медиана	%*	
Энергичность	5,8 [4,2;7,4]	61,7	10,1 [8,8;11,4]	32,7	<0,05
Роль в семье	6,3 [5,5;7,2]	58	9,7 [7,8;11,7]	35,4	<0,05
Речь	11,8 [9,8;14,0]	52,8	16 [12,4;19,5]	36	<0,05
Настроение	10,8 [8,2;13,6]	56,8	15,4 [9,4;20,6]	38,4	<0,05
Особенности характера	8,3 [7,1;9,6]	45	11,1 [8,8;13,4]	26	<0,05
Социальная роль	8,4 [5,8;11,1]	66,5	12 [7,7;16,5]	52	<0,05

\*отклонение показателя качественного состояния жизни от максимально возможного балла шкалы SS-QOL

Среди пациентов, не испытывающих трудностей самообслуживания также отмечены изменения качественного состояния жизни. Однако, в отличие от пациентов с ограничением повседневной двигательной активности, в данной группе уровень КЖ больше всего изменяется за счет снижения энергичности (на 34,7%), изменений в настроении (на 28%) и характере (на 26%).

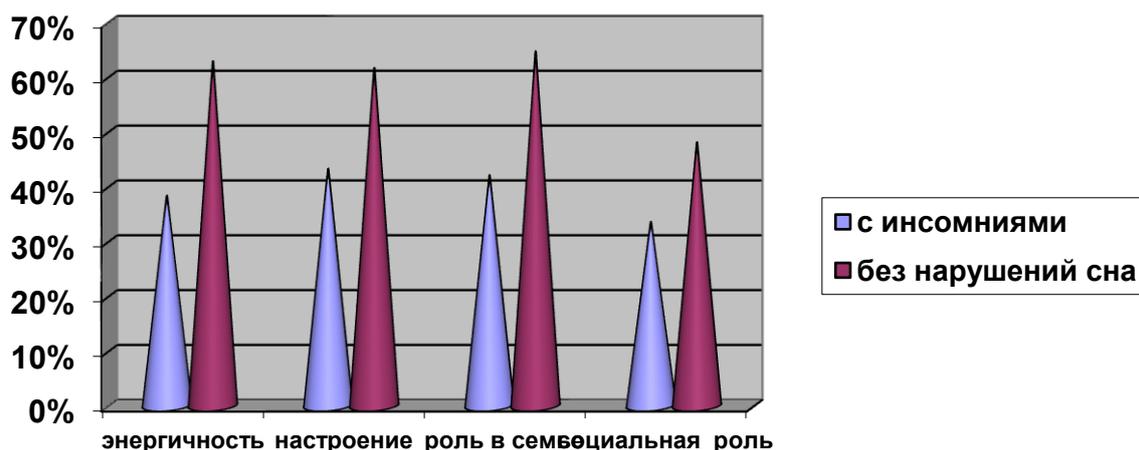


Рисунок 15 –Сравнительный анализ показателей качества жизни пациентов с различной степенью способности к самообслуживанию

Пациенты соглашаются со следующими высказываниями: «большую часть времени я чувствую себя усталым», «я был слишком обескуражен, чтобы сделать, то что я хотел», а также жалуются на снижение самооценки, и уверенности в себе, повышенную раздражительность и нетерпение к окружающим. Уровень социального функционирования в данной группе не претерпевает существенных изменений (на 15%).

Наименьшее влияние оказывают данные факторы на уровень качества жизни пациентов без нарушений сна и ограничения физических возможностей. В данной группе пациенты достоверно реже отмечают снижение энергичности, изменения настроения и характера (таблица 34, рисунок 16).

Таблица 34 –Сравнительная характеристика составляющих качества жизни пациентов без ограничения самообслуживания, Me [25;75]

	Независимые (от 91-100 баллов)				p
	с инсомниями (n-83)		без ИС (n-27)		
	Медиана	%, отклонение	Медиана	%, отклонение	
Энергичность	9,8 [7,4;12,3]	34,7	13,5 [12,2;15,8]	10	<0,05

Роль в семье	12,7 [10,4;15,0]	15,4	14,4 [13,9;15,0]	4	<0,05
Речь	19,8 [15,2;24,5]	20,8	20,4 [16,0;24,9]	17,5	>0,05
Настроение	18 [13,3;22,7]	28	21,8 [18,8;25,0]	12,8	<0,05
Особенности характера	11,1 [7,8;14,9]	26	12,8 [11,1;14,6]	14,6	<0,05
Социальная роль	21,1 [15,5;25,8]	15,6	20,6 [18,6;22,8]	17,5	>0,05

\*отклонение показателя качественного состояния жизни от максимально возможного баллашкалы SS-QOL

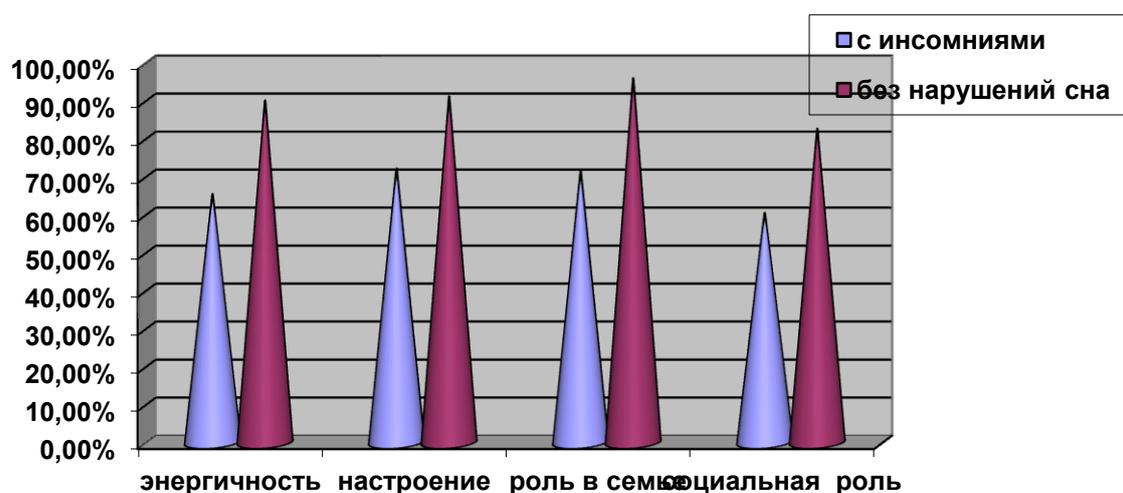


Рисунок 16 –Сравнительный анализ составляющих качества жизни пациентов без ограничения повседневной активности

При детальном анализе представленной таблицы видно, что среди пациентов с нарушениями сна имеющих различную степень зависимости повседневной активности наиболее значимыми факторами снижающими качество жизни является изменения социального поведения, и роли в семье, снижение данных показателей составило на 66,5% и 58% соответственно, снижение энергичности -на 61,7%, также за счет афатических расстройств разной степени выраженности и характерологических особенностей –данные показатели снижены от 45%- 56,8%.

Среди пациентов с инсомниями без ограничения двигательной активности выявлено снижение качества жизни преимущественно за счет изменившейся

социальной роли –на 39,6%, энергичности -на 34,7%, значения роли в семье – на 28,7%, снижение среднего балла, характеризующего возможность речевой функции, настроения и характера составили от 24% до 28%.

Среди зависимых больных без нарушений сна снижение качества жизни преимущественно происходит за счет изменения социальной роли–показатель снижен на 52%, в меньшей степени за счет изменения роли в семье –на 35,4%, а также снижения энергичности и инициативности, настроения, наличия афатических расстройств - также являются определяющими, снижение показателя составило 32,7%- 38,4%.

Среди пациентов без ограничения повседневной двигательной активности с инсомниями и без нарушений сна такие показатели качества жизни, как энергичность, настроение, особенности характера, роль в семье имеют статистически значимые отличия ( $<0,05$ ). Качественные составляющие жизни пациентов без нарушений сна характеризовались наименьшими отклонениями исследуемой шкалы по сравнению с предыдущими группами. Снижение среднего показателя, в равной степени, происходило за счет наличия афатических расстройств и изменения социальной роли –на 17,5%. Менее важное значение, по мнению больных, на качество жизни оказывали снижение энергичности и инициативности, изменения настроения и характера (10%, 8,4%), а также изменение роли в семье – на 4,2%.

Таким образом, все пациенты с инсомниями вне зависимости от степени утраты способности к самообслуживанию имеют более значимое снижение показателей качества жизни, по сравнению с пациентами без нарушений сна.

### **3.7. Распространенность аффективных расстройств.**

#### **Влияние психо- эмоционального состояния на качество жизни.**

Оценка уровня тревожности проводилась с использованием шкалы тревожности Тейлора, уровня депрессии -шкалы депрессии Зунга. Результаты распространенности тревожного расстройства представлены на рисунке 17.

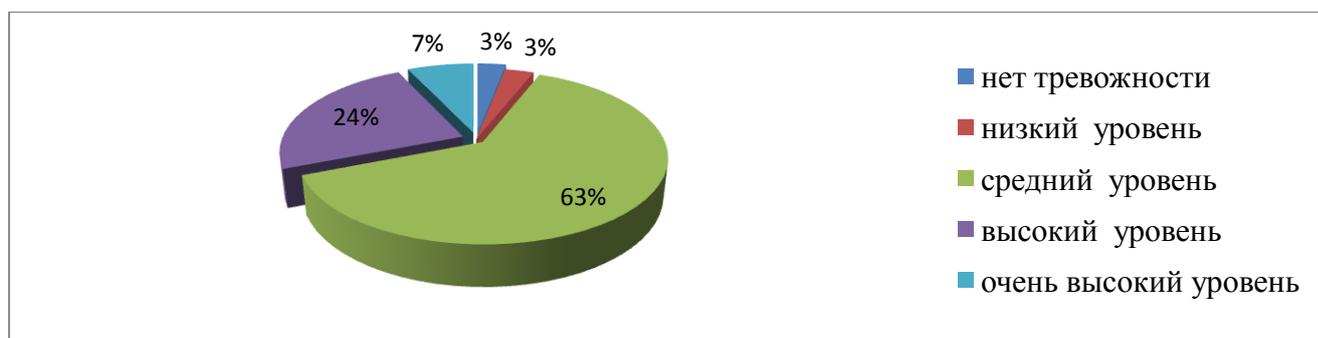


Рисунок 17 –Распространенность тревожного расстройства у пациентов в РВП ОНМК

Распространенность тревожного расстройства определялась следующая: с отсутствием тревожности – 3% опрошенных (4 человека), низкий уровень тревоги определялся у 3% опрошенных (4 человека), средний уровень тревоги у -63% опрошенных (91 человек); высокий уровень у 24% опрошенных (34 человека); очень высокий – у 7% больных (10 человек).

Далее проводился сравнительный анализ показателей тревожности у пациентов в РВП мозгового инсульта, результаты представлены в таблице 35.

Таблица 35 –Сравнительный анализ показателей тревожности у пациентов в РВП ОНМК пациентов с различным типом поражения, в зависимости от наличия НС или их отсутствия

группы сравнения	Me [25;75]	P	группы сравнения	Me [25;75]
ОI	26,6[23,3;30,1]	0,005*	КI	13,3[10,9;15,6]
ОII	29,5[26,9;32,2]	0,003*	КII	14,2[11,7;17,3]
ОI	26,6[23,3;30,1]	0,42	ОII	29,5[26,9;32,2]

У пациентов основной группы I средний балл тревожного расстройства составлял 26,6 [23,3;30,1] балла, соответствует высокому уровню тревожности, в контрольной группе I - 13,3 [10,9;15,6] балла, характеризующий средний уровень тревоги с тенденцией к низкому. При сравнении данных показателей были

выявлены достоверные различия,  $p=0,005$ , у пациентов с инсомниями уровень тревожности преобладает над пациентами контрольной группы.

У пациентов с геморрагическим типом поражения средний показатель в основной группе II составлял 29,5[26,9;32,2] балла, соответствующий высокому уровню тревожности, в контрольной группе II -14,2[11,7;17,3] балла, определяющий средний уровень тревоги, с тенденцией к низкому,  $p=0,003$ . Таким образом, средний показатель тревоги в обеих основных группах достоверно превосходит таковой в контрольных,  $p>0,05$ . Средние значения шкалы тревоги пациентов обеих основных групп (I и II) -достоверных не отличались,  $p=0,42$ ; все показатели относились к среднему уровню тревоги с тенденцией к высокому, несмотря на то, что средний уровень тревоги у пациентов после перенесенного геморрагического инсульта изначально выше.

Далее проводилась сравнительная характеристика выраженности тревожного расстройства у пациентов с инсомниями и без НС, представленная в таблице 36.

В результате полученных данных стало очевидно, что инсомнии в 100% случаев ассоциируются с наличием тревожного расстройства. Примерно одинаковое количество пациентов с нарушениями сна имели средний и высокий уровень тревожности –39,8% (33человека) и 36,1% (30 человек), а 14,5% (12человек) – очень высокий.

Таблица 36 –Сравнительная характеристика выраженности тревожного расстройства (шкала Тейлор) с инсомниями и без нарушений сна

Выраженность тревожного расстройства (шкала Тейлор)	Пациенты с инсомнией (n=83)		Без нарушений сна (n=26)		p
	n	%	n	%	
отсутствие тревоги (до 5 баллов)	-	-	4	15,4	

средний уровень с тенденцией к низкому (5-15 б.)	8	9,6	9	34,6	0,004*
средний уровень с тенденцией к высокому (15-25 б.)	33	39,8	9	34,6	0,055*
высокий уровень тревоги (25-40б.)	30	36,1	4	15,4	0,015*
очень высокий уровень тревоги (40-50 б.)	12	14,5	-	-	

Большинство пациентов контрольных групп имели средний уровень тревожного расстройства -69,2% (18 человек); 15,4% (4 человека) – не имели признаков тревожности, столько же имели высокий уровень тревоги. Среди пациентов без нарушений сна очень высокого уровня тревоги (40-50 баллов) не фиксировалось.

Сравнительная характеристика выраженности тревожного расстройства (шкала Тейлор) у пациентов с различным типом поражения выявляла следующие различия (таблица 37). У пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу достоверно чаще встречается высокий уровень тревоги- 38,3% по сравнению с 25,8%,  $p < 0,05$ ; у большинства пациентов после перенесенного ишемического инсульта был отмечен средний уровень тревоги -51,6% ( по сравнению с 21,3%),  $p < 0,05$ .

Таблица 37 – Сравнительная характеристика выраженности тревожного расстройства (шкала Тейлор) у пациентов с различным типом поражения

	РВП ОНМК по ишемическому типу (n=62)		РВП ОНМК по геморрагическому типу (n=47)		p
	n	%	n	%	
отсутствие тревоги (до 5 баллов)	1	1,6	3	6,4	0,077

средний уровень с тенденцией к низкому (5-15 б.)	7	11,3	10	21,3	0,03*
средний уровень с тенденцией к высокому (15-25 б.)	32	51,6	10	21,3	0,001*
высокий уровень тревоги (25-40б.)	16	25,8	18	38,3	0,02*
очень высокий уровень тревоги (40-50 б.)	6	9,7	6	12,7	0,065

Количество пациентов с отсутствием тревожного расстройства, так и очень высоким уровнем среди пациентов сравниваемых групп значимо не отличалось,  $p>0,05$ .

Следующим этапом являлось проведение сравнительной характеристики выраженности тревожного расстройства у пациентов в основных и контрольных группах ( таблица 38). У большинства пациентов основной группы I был выявлен средний уровень тревожного расстройства с тенденцией к высокому 53,2% (25 человек) , почти каждый третий больной имеет высокий уровень тревожности – 29,8% (14 человек), у 12,8% больных (6 человек) был отмечен высокий уровень тревоги; наименьшее количество пациентов имели средний уровень тревоги с тенденцией к низкому - 4,2% (2 человека).

Таблица 38 –Сравнительная характеристика выраженности тревожного расстройства у пациентов основных и контрольных групп (I, II)

Распределение по Тейлору								
Уровень тревожных расстройств	РВП ОНМК по ишемическому типу				РВП ОНМК по геморрагическому типу			
	О I n=47		К I n=15		О II n=36		К II n=11	
	n	%	n	%	n	%	n	%
отсутствие тревоги (до 5 баллов)	-	-	1	6,7	-	-	3	27,3

средний с тенденцией к низкому (5-15 баллов)	2	4,2	5	33,3	6	16,6	4	36,3
средний с тенденцией к высокому (15-25 баллов)	25	53,2	7	46,7	8	22,3	2	18,2
высокий уровень (25-40 баллов)	14	29,8	2	13,3	16	44,5	2	18,2
очень высокий уровень (40-50 баллов)	6	12,8	-	-	6	16,6	-	-

Большинство пациентов контрольной группы I имели средний уровень тревоги с тенденцией к высокому -46,7% (7 человек), несколько меньшее количество имели средний уровень с тенденцией к низкому -33,3%; высокий уровень тревоги встречался у 2 опрошенных больных (13,3%), и у 1 пациента (6,7%) выявлен очень высокий уровень тревоги (рисунок 18).

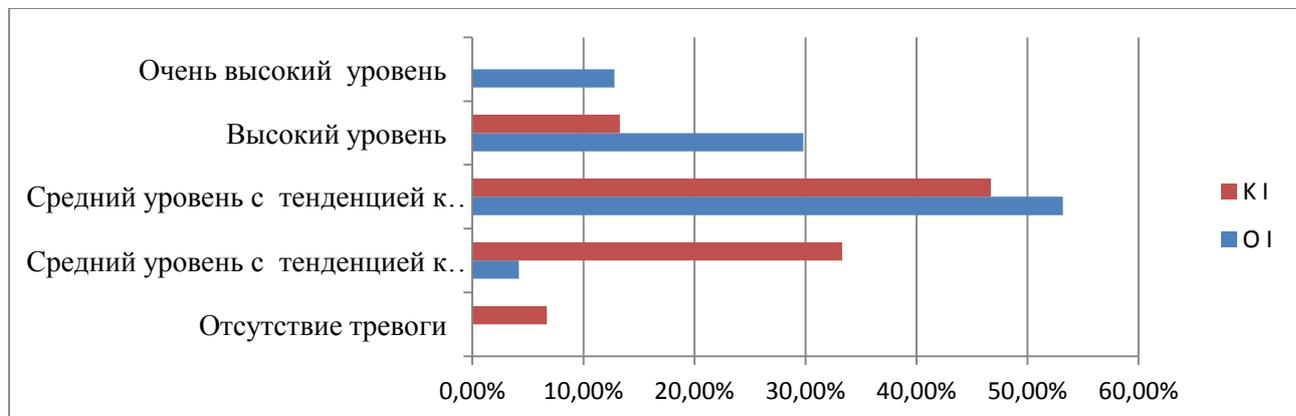


Рисунок 18 – Выраженность тревожного расстройства у пациентов после ишемического типа поражения

Большинство пациентов основной группы II имели высокий уровень тревожного расстройства -44,5% (16 человек), у 22,3% (8 опрошенных) –средний уровень с тенденцией к высокому; одинаковое количество пациентов имели средний уровень с тенденцией к низкому и очень высокий уровень тревоги – у 16,6% (6 человек) ; пациентов без признаков тревожного расстройства в данной группе выявлено не было. Большинство пациентов контрольной группы II имели

средний уровень тревоги с тенденцией к низкому -36,3% (4человека), одинаковое количество имели средний уровень с тенденцией к высокому уровню тревоги и высокий уровень -18,2% (2 пациента), пациентов с очень высоким уровнем тревоги в данной группе не выявлено, с отсутствием тревожного расстройства - 27,3% (3 пациента) (рисунок 19).

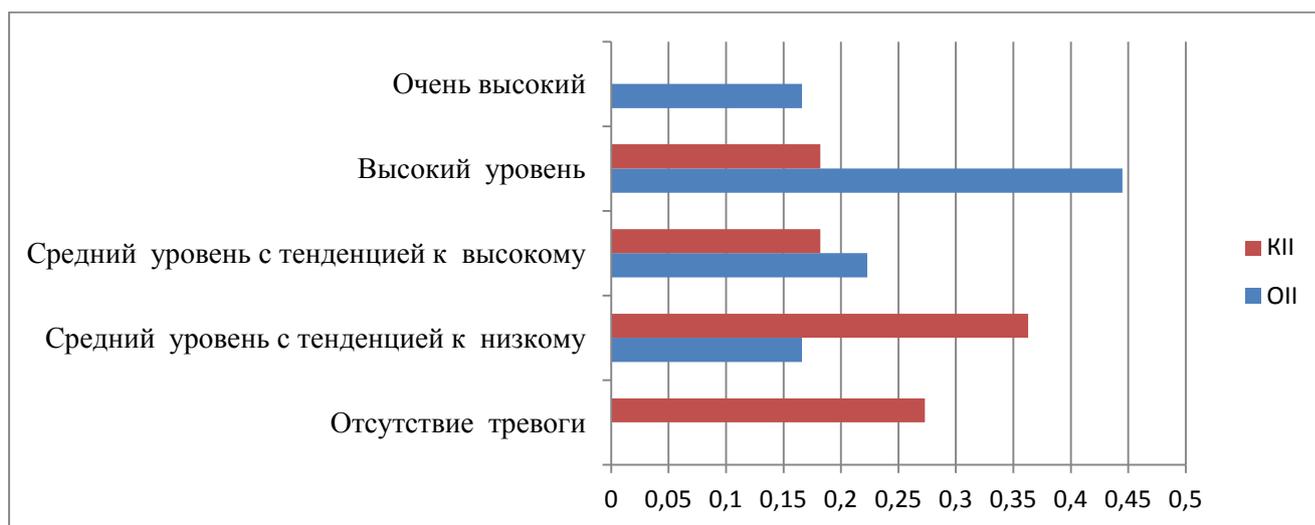


Рисунок 19 – Выраженность тревожного расстройства у пациентов после геморрагического типа поражения

Проведенная сравнительная характеристика тревожного расстройства у пациентов с инсомниями и без НС выявляла различия, представленные в таблице 39.

Таблица 39 – Сравнительная характеристика уровня тревожности пациентов основных и контрольных групп

Шкала Тейлор	ОI (n=47)		КI (n=15)		p (OI-KI)	ОII (n=36)		КII (n=11)		p (ОII- КII)
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Порой мне кажется, что я ни на что не годен	46,8	22	33,4	5	<0,05	44,5	16	36,4	4	<0,05
Обычно я себя чувствую вполне счастливым	12,8	6	33,4	5	<0,05	11,2	4	18,2	2	>0,05

Я часто ловлю себя на мысли, что меня что-то тревожит	66%	31	33,4	5	<0,05	77,8	28	54,5	6	<0,05
Временами я чувствую себя бесполезным	68%	32	20	3	<0,05	72,3	26	45,5	5	<0,05
Почти всегда испытываю тревогу	78,7	37	53,4	8	<0,05	77,8	28	54,5	6	<0,05
Почти всегда испытываю чувство голода	42,6	20	40	6	>0,05	38,9	14	45,5	4	>0,05
мне не хватает уверенности в себе	87,3	41	60	9	<0,05	66,7	24	27,3	3	<0,05
Я легко расстраиваюсь	66%	31	46,7	7	<0,05	61,2	12	27,3	3	<0,05

По результатам представленной таблицы становится очевидно, что пациенты с инсомниями достоверно чаще отмечают, что их что-то тревожит, они легко расстраиваются, им не хватает уверенности в себе, а также соглашаются с негативными утверждениями "порой мне кажется, что я ни на что не годен", "временами я чувствую себя бесполезным".

В противоположность этому, пациенты контрольных групп чаще отмечают, что чувствуют себя счастливыми. Однако, данный показатель достигает уровня доказательности только в группе пациентов, перенесших ишемический инсульт, что может быть связано с малой выборкой участвующих респондентов после геморрагического инсульта.

### **Изучение депрессивной симптоматики проводилась с помощью шкалы Зунга.**

Оценка уровня депрессивного расстройства проводилась с использованием шкалы депрессии Зунга. Данные о распространенности тревожного расстройства представлены на рисунке 20.

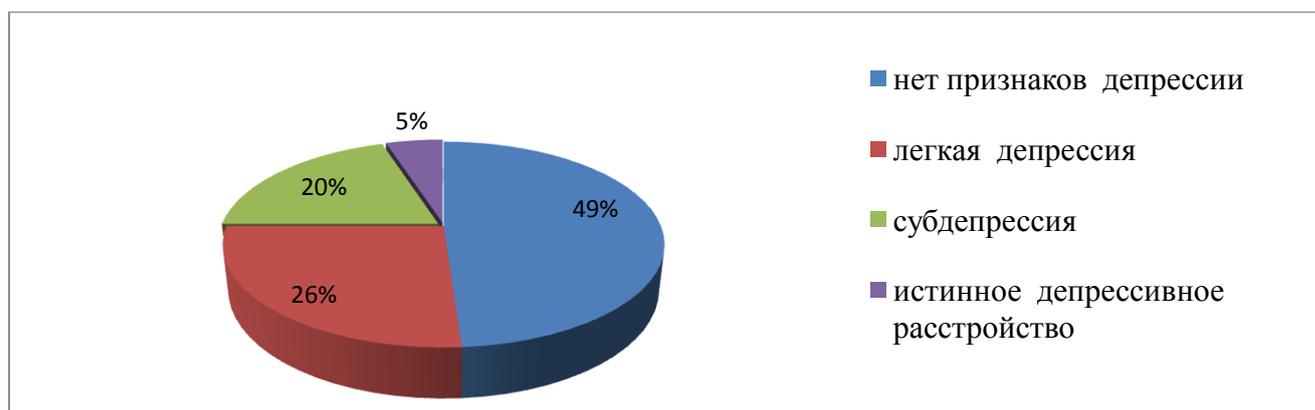


Рисунок 20 –Распространенность депрессивной симптоматики у больных в РВП ОНМК

Отсутствие признаков депрессии определялось у 70 опрошенных (49%); состояние легкой степени выраженности расстройства определялось у 26% (37 респондентов); более выраженное субдепрессивное состояние- у 20% (29 опрошенных больных; у 7 человек (5%) отмечалось истинное депрессивное расстройство.

Далее проводился сравнительный анализ показателей депрессивного расстройства, результаты которого представлены в таблице 40.

Таблица 40 –Сравнительный анализ средних показателей шкалы Зунга

группы сравнения	Me [25;75]	p	группы сравнения	Me [25;75]
ОI	58,8[53,2; 64,4]	0,03*	КI	48,8[45,0;52,6]
ОII	62,1[57,5;66,8]	0,03*	КII	52,0[46,3;57,8]
ОI	58,8[53,2; 64,4]	0,25	ОII	62,1[57,5;66,8]

Средний балл шкалы депрессивного состояния в основной группе I составлял 58,8 [53,2; 64,4] балла, соответствовал легкой депрессии ситуативного или невротического генеза, в контрольной группе I - 48,8 [45,0;52,6] балла, характеризующий отсутствие признаков депрессивного расстройства. При сравнении данных показателей выявлены достоверные различия,  $p < 0,05$ .

Среди пациентов основной группы II средний показатель исследуемой шкалы составил 62,1[57,5;66,8]балла, соответствующий субдепрессии, контрольной группы II- 52,0[46,3;57,8]балла, характеризующий легкую депрессию ситуативного или невротического генеза. Показатели основной и контрольной группы выявляли достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Средние показатели исследуемой шкалы обеих основных групп (I, II) характеризуют разный уровень депрессивного расстройства, однако статистически значимых различий не имеют ( $p > 0,05$ ).

Сравнительная характеристика выраженности депрессивного расстройства (шкала Зунга) у пациентов с инсомниями и без НС выявляла следующие отличия (таблица 41).

Таблица 41 –Сравнительная характеристика выраженности депрессивного расстройства (шкала Зунга) у пациентов с инсомниями и без НС

Выраженность депрессивного расстройства (шкала Зунга)	Пациенты с инсомнией (n=83)		Без нарушений сна (n=26)		p
	n	%	n	%	
нет депрессии (до 50 баллов)	23	27,7	13	50	0,003*
легкая депрессия (50-59 баллов)	18	21,7	9	34,6	<0,025*
субдепрессия (60-69 баллов)	31	37,3	4	15,4	0,001*
истинной депрессивное расстройство (70 и более баллов)	11	13,3	-	-	-

Половина пациентов без нарушений сна (контрольная группа I, II) не страдают от депрессивного расстройства, в то время как среди пациентов с инсомниями их достоверно меньше – 27,7%. Пациенты с легким депрессивным расстройством достоверно преобладают среди пациентов обеих контрольных групп -34,6%

(против 21,7%),  $p < 0,05$ , а пациентов с более выраженным депрессивным расстройством – субдепрессией достоверно ниже- 15,4% (против 37,3%),  $p < 0,05$ . Пациенты с истинным депрессивным расстройством зафиксированы только среди пациентов с инсомниями.

Сравнительная характеристика выраженности депрессивного расстройства (шкала Зунга) у пациентов после перенесенного ишемического и геморрагического инсультов выявляла следующие отличия (таблица 42).

Таблица 42 – Сравнительная характеристика выраженности депрессивного расстройства (шкала Зунга) у пациентов в РВП ОНМК в зависимости от типа поражения

Выраженность депрессивного расстройства (шкала Зунга)	РВП ОНМК по ишемическому типу (n=62)		РВП ОНМК по геморрагическому типу (n=47)		p
	n	%	n	%	
нет депрессии (до 50 баллов)	24	38,7	12	25,6	0,03*
легкая депрессия (50-59 баллов)	14	22,6	13	27,6	0,066
субдепрессия (60-69 баллов)	20	32,3	15	31,9	0,077
истинной депрессивное расстройство (70 и более баллов)	4	6,4	7	14,9	0,025*

Количество пациентов с отсутствием депрессивного расстройства преобладали в группе с ишемическим характером поражения (38,7%), по сравнению с геморрагическим - 25,6%,  $p < 0,05$ . Истинное депрессивное расстройство отмечалось достоверно чаще у пациентов после геморрагического инсульта – 14,9% по сравнению с ишемическим типом поражения (6,4%). Встречаемость легкого депрессивного расстройства и субдепрессии была

сопоставима в группах с различным типом поражения головного мозга, достоверных отличий не выявляла ( $p > 0,05$ ).

Следующим этапом являлось проведение сравнительной характеристики выраженности депрессивного расстройства у пациентов в основных и контрольных группах ( таблица 43).

Таблица 43 –Сравнительная характеристика выраженности депрессивного расстройства у пациентов с инсомниями и без нарушений сна (I, II)

Распределение по Зунгу								
Уровень депрессивных расстройств, баллы	РВП ишемического инсульта (n=62)				РВП геморрагического инсульта (n=47)			
	О I n=47		К I n=15		О II n=36		К II n=11	
	n	%	n	%	n	%	n	%
нет депрессии (до 50)	16	34%	8	53,3%	7	19,4%	5	45,5%
легкая депрессия(50-59)	10	21,3%	4	26,7%	8	22,3%	5	45,5%
субдепрессия (60-69)	17	36,2%	3	20%	14	38,9%	1	9%
истинное депрессивное расстройство (70 и более)	4	8,5%	-	-	7	19,4%	-	-

Большинство пациентов основной группы I имеют субдепрессивное состояние, а также отсутствие депрессивной симптоматики 36,2% и 34% соответственно. Приблизительно у каждого пятого больного -21,3% (10 человек) отмечается легкое депрессивное расстройство, а истинное депрессивное расстройство встречается у наименьшего количества опрошенных больных -8,5% (4 человека).

Признаков депрессивного расстройства не отмечалось более, чем у половины опрошенных (53,3%) контрольной группы I. Приблизительно у ¼ больных отмечалось легкое депрессивное расстройство, у каждого пятого больного (20%) - субдепрессия, пациентов с истинным депрессивным расстройством в данной группе не выявлено (рисунок 21).

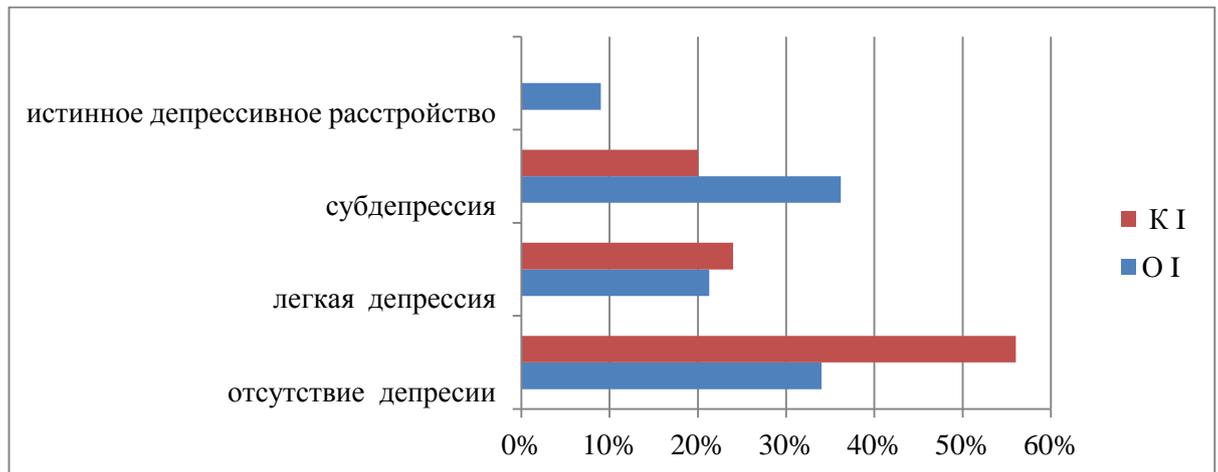


Рисунок 21 – Характеристика выраженности депрессивного расстройства у пациентов с присутствием и отсутствием ИС при ишемическом характере поражения

У большинства больных основной группы II отмечается субдепрессивное состояние -38,9%, приблизительно у каждого пятого больного –легкое депрессивное расстройство (22,3%), встречаемость истинного депрессивного расстройства, так и отсутствие признаков депрессии сопоставима, у 19,4% больных.

Среди больных контрольной группы II пациенты с легкой депрессией, таки и отсутствием признаков депрессивного состояния встречались приблизительно одинаково –по 45,5% больных, наименьшее количество 9% с признаками субдепрессии. Пациентов с истинным депрессивным расстройством в данной группе не выявлено (рисунок 22).

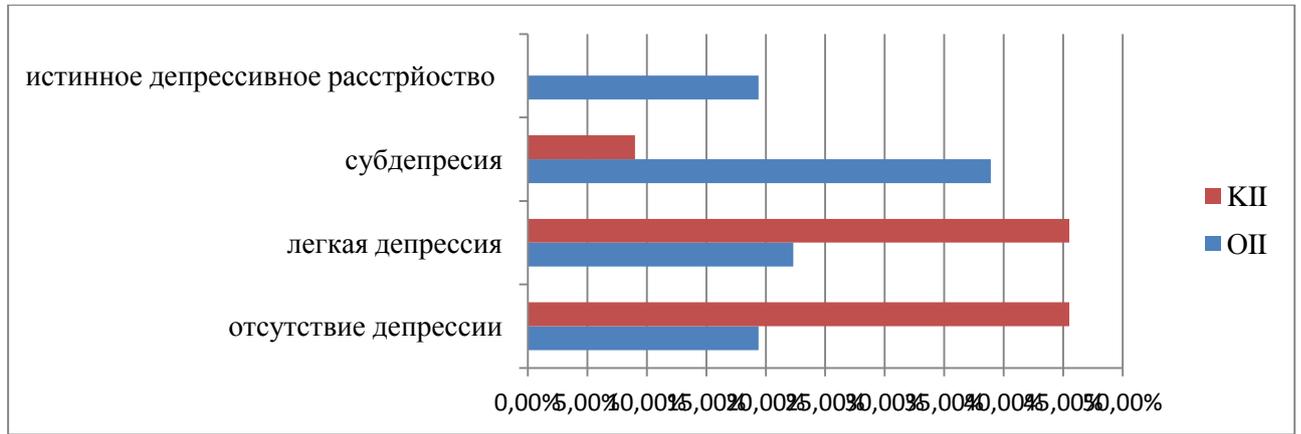


Рисунок 22 – Характеристика выраженности депрессивного расстройства у пациентов с присутствием и отсутствием НС при геморрагическом характере поражения

Таблица 44 – Сравнительная характеристика депрессивного состояния пациентов с НС и без расстройств

Шкала Зунга	ОИ (n=47)		КИ (n=15)		p (ОИ-КИ)	ОП (n=36)		КП (n=11)		p (ОП-КП)
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Я чувствую подавленность и тоску	53,2	25	46,7	7	<0,05	55,6	20	54,5	6	>0,05
Утром я чувствую себя лучше всего	17	8	53,4	8	<0,05	11,2	4	36,4	4	<0,05
У меня бывают периоды плача и близости к слезам	57,5	27	40	6	<0,05	66,7	24	36,4	4	<0,05
Я устаю без всяких причин	66	31	46,7	7	<0,05	72,4	26	36,4	4	<0,05
У меня есть надежды на будущее	46,8	22	66,7	10	<0,05	36,2	13	63,7	7	<0,05
Я более раздражителен, чем обычно	74,5	35	46,7	7	<0,05	77,8	28	54,5	6	<0,05
Я чувствую, что полезен и необходим	34%	16	73,4	11	<0,05	33,4	12	63,7	7	<0,05
Я чувствую, что другим станет лучше, если я умру	30	14	13,4	2	<0,05	16,7	6	27,3	3	<0,05
Меня до сих пор радует то, что радовало всегда	38,3	18	53,4	8	<0,05	22,3	8	54,5	6	<0,05

По данным представленной таблицы становится очевидно, что пациенты с инсомниями достоверно чаще соглашались с негативными высказываниями, такими как "я чувствую, что другим станет лучше, если я умру", отмечают подавленность и тоску, периоды плача и близости к слезам, повышенную раздражительность и усталость ( $p > 0,05$ ). Анализируя ответы на вопросы шкалы Зунга пациентов контрольных групп прослеживается более позитивный настрой и взгляд на окружающий мир. Пациенты контрольных групп достоверно чаще соглашались с высказываниями "я чувствую, что полезен и необходим", "меня до сих пор радует то, что радовало всегда".

Исходя из полученных данных, у пациентов с инсомниями достоверно чаще определяется депрессия. Преобладающее большинство пациентов без признаков депрессивного расстройства относились к группам контроля. Больные с легкой депрессией выявлялись во всех сравниваемых группах, а более тяжелое депрессивное расстройство преимущественно определялось у пациентов с инсомниями. Наличие тревожного расстройства в 100% случаев ассоциировалось с инсомнией. Пациенты с высоким (25-40б) и очень высоким уровнем тревоги (40-50б) преобладали у пациентов после перенесенного геморрагического инсульта.

## Глава 4.

### Эффективность фармакокоррекции препаратом мелатонина.

#### 4.1. Динамика субъективных характеристик сна, дневной сонливости, уровня астении.

В ходе проведенной комплексной терапии с применением мелатонина у пациентов в РВП ОНМК прослеживалась положительная тенденция улучшения субъективных характеристик сна, повышения дневной активности, уменьшения астенического расстройства, уменьшение выраженности дыхательных расстройств во время ночного сна, повышение реабилитационного потенциала и уровня качества жизни.

На протяжении всего периода наблюдения среди пациентов обеих основных групп, принимающих мелатонин (О I +М, О II +М) определялась четкая тенденция улучшения качественных характеристик ночного сна, достигающая уровня статистической значимости к 3-му визиту у пациентов, перенесших геморрагический инсульт (О II +М), ( $p < 0,05$ ). В целом у всех пациентов положительные изменения выражались в улучшении засыпания (среди пациентов с ишемическим типом поражения - с 2,4б до 3,3б., с геморрагическим – с 3,4 до 3,8б.), уменьшении количества ночных пробуждений с 2,4б до 3,5б. и с 1,9б до 3,2б. соответственно, улучшении качества сна (с 2,1б. до 2,7б. и с 2,6б. до 3,6б.), и самочувствия при утреннем пробуждении (2,2б. до 3,7б; 2,9б. до 3,9б) соответственно). Показатели качества сна основных групп, не получающих мелатонин, существенно не менялись ( $p > 0,05$ ).

За период наблюдения доля пациентов с нарушениями сна основной группы I (О I +М) уменьшилась с 51,1% до 36,6%, увеличилось количество пациентов с пограничными значениями - с 32,6% до 41,7% и отсутствием жалоб на нарушения ночного сна с 16,3% до 21,7%.

Среди пациентов основной группы II (О II +М) прослеживалась схожая динамика: доля пациентов с инсомниями снизилась с 70,6% до 47,7%; увеличилось количество пациентов с пограничными значениями балла с 7,8% до 20,5% и отсутствием жалоб инсомнического характера с 21,6% до 31,8%.

У всех пациентов, получающих фармакокоррекцию мелатонином выраженность дневной сонливости уменьшилась к 3- у визиту, статистически значимо среди пациентов основной группы II. Среди пациентов основной группы I медиана среднего балла шкалы Эпворт уменьшилась с 8,8б. до 7,4б., из интервального значения «умеренно выраженной» в «отсутствие» дневной сонливости,  $p > 0,05$ . Среди пациентов основной группы II медиана среднего балла статистически значимо уменьшилась в пределах интервальных значений, соответствующих «умеренно выраженной» ДС, с 11,8б. до 9,7б,  $p < 0,05$ . Положительных изменений среди пациентов основных групп, не получающих фармакокоррекцию мелатонином - не отмечалось,  $p > 0,05$ .

Таблица 45 – Динамика субъективных показателей качества сна (данные анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна) и уровня дневной сонливости (шкала Эпворт)

Группы наблюдения	1 визит (до начала терапии )	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна			
ОI+ М	16,1 [12,8;19,5]	17,2 [14,5;19,9]	18,8 [16,6;21,0]
ОI- М	17,5 [15,1;20,0]	17,0 [14,8;19,3]	16,9 [14,4;19,4]
КI	23,4 [20,6;26,2]	24,5 [23,1;26,0]	22,8 [21,2;24,5]
ОII +М	14,4 [12,3;16,5]	15,9 [13,3;18,5]	19,1 *[17,8;20,4]
ОII -М	15,6 [12,9;18,3]	15,2 [12,5;17,5]	15,8 [13,7;17,9]
КII	21,8 [18,7;25,0]	23,6 [21,9;25,3]	22,0 [21,3;22,7]
Шкала дневной сонливости (Epwort)			
ОI+ М	8,8 [5,2;12,5]	8,2 [5,3;11,0]	8,1 [5,2;11,0]
ОI- М	9,1 [7,4;10,8]	9,0 [6,7;11,4]	9,8 [8,4; 11,2]
КI	8,2 [4,4;12,0]	8,2 [6,9;9,5]	8,4 [5,6;11,2]
ОII +М	11,8 [8,9;14,7]	11,4 [8,8;14,0]	9,7 [7,5;12,0]
ОII -М	12,9 [9,6;16,2]	11,9 [10,1;13,8]	12,1 [10,3;14,0]
КII	5,6 [3,1;8,1]	5,3 [3,9;6,7]	5,4 [4,0;6,8]

Примечание. \* - различия достоверны на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м визитом.

Также отмечалась четкая положительная тенденция уменьшения выраженности астенического расстройства.

Таблица 46 –Динамика показателей астенического расстройства (шкала ШАС)

Группы наблюдения	1 визит (до начала терапии )	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)
ОI+ М	63,8 [62,0; 65,5]	62,3[58,2;66,5]	55,8[51,7;60,0]*
ОI- М	65,6 [63,4; 67,2]	63,7[61,0;66,5]	63,4[59,6;67,2]
КI	57,6 [54,2; 61,0]	56,7[53,0;60,6]	55,9[53,1;58,7]
ОII +М	66,2 [63,9;68,1]	64,7[60,6;69,3]	52,4[48,6;56,2]*
ОII -М	68,1 [65,8;70,3]	62,4[60,2;64,8]	69,3[66,6;73,0]
КII	62,8 [60,3;65,6]	60,3[54,6;66,0]	61,8[58,3;65,3]

*Примечание.* \* - различия достоверны на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м визитом.

Статистически значимая разница показателей была выявлена среди пациентов обеих основных групп (ОI+ М, ОII +М). Медиана среднего показателя астенического состояния пациентов основной группы I и II за период наблюдения статистически значимо уменьшилась и "перешла" из интервального значения "слабой астении" в "отсутствие" астении. Большинство пациентов отмечали уменьшение общей слабости и нервозности, повышение аппетита и интереса к окружающим. В целом, распространенность астенических проявлений у пациентов в РВП МИ за время наблюдения уменьшилось с 86% (94человека) до 67% (73человека). Количество пациентов с легким астеническим расстройством уменьшилось с 70% до 54%, с умеренным расстройством с 16% до 13%.

#### **4.2. Динамика двигательного дефицита (шкала Бартел).**

Среди пациентов, получающих фармакокоррекцию мелатонином на протяжении всего периода наблюдения мы отмечали стабильную положительную динамику повышения двигательной активности.

Таблица 47 – Динамика показателей двигательной активности (шкала Бартел) до и после лечения

группы исследования	1 визит (до начала терапии )	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)	динамика 1-3 визит, %	p
OI+ M	78,9 [66,6;91,2]	82,4 [72,6;92,2]	85,5 [69,6;101,4]	+7,7	0,01*
OI- M	83,4 [71,5;95,3]	85,2 [74,0;96,4]	85,0 [68,3;101,7]	+1,8	0,3
KI	86,8 [74,5;99,1]	92,4 [84,7;100,1]	97,8 [88,0;107,6]	+11,2	0,005*
OII +M	72,8 [55,4;90,2]	75,2 [65,1;85,3]	80,1 [68,9;91,3]	+9,1	0,045*
OII -M	76,1 [61,7;90,5]	76,5 [63,1;89,9]	78,9 [65,2;92,6]	+3,5	0,1
KII	81,6 [67,7;95,5]	91,0 [84,6;97,8]	101,7 [91,9;111,5]	+15,1	<0,001*

Примечание. \* - различия достоверны на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м визитом.

Среди пациентов основной группы I медиана среднего балла шкалы Бартел увеличилась на 7,7%, в основной группе II - на 9,1%,  $p > 0,05$ . У пациентов обеих контрольных групп отмечалась наиболее выраженная положительная динамика восстановления двигательных функций, увеличение медианы среднего балла пациентов основной группы I составляло 11,2%, для основной группы II- 15,1%,  $p > 0,05$ . Пациенты, не получающие фармакокоррекцию мелатонином имели самый низкий реабилитационный потенциал,  $p > 0,05$ .

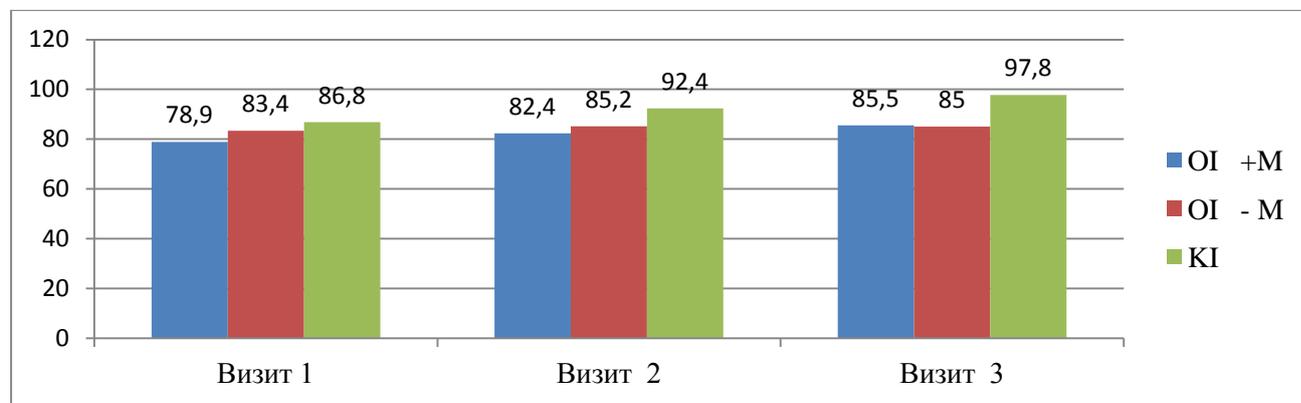


Рисунок 23 –Динамика показателя физических возможностей среди пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу (1-3 визиты)

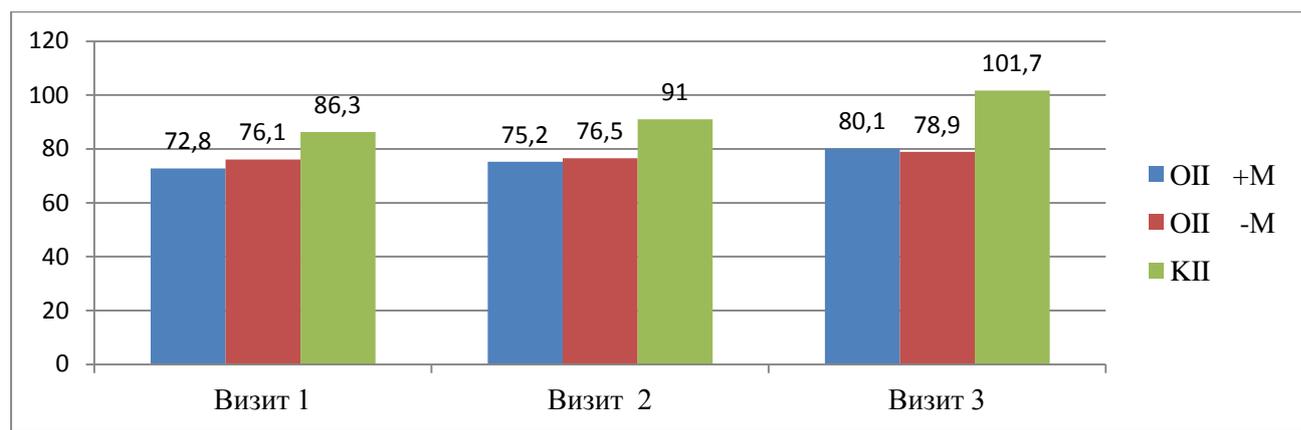


Рисунок 24 –Динамика показателя физических возможностей у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу (1-3 визиты)

Таблица 48 –Сравнительная характеристика навыков самообслуживания на фоне фармакокоррекции мелатонином

	OI-M (n=22)	OI+M (n=25)	%	p	OII-M (n=17)	OII+M (n=19)	%	p
Прием пищи	6,7 [5,4;7,7]	7,9 [6,8;9,2]	12	<0,05	6,8 [5,9;7,7]	8,3 [6,9;9,7]	15	<0,05
Прием ванны	3,4 [2,9;4,0]	3,8 [3,0;4,3]	8	>0,05	3,1 [2,4;3,9]	3,4 [2,6;4,3]	6	>0,05
Гигиенические процедуры	3,8 [3,3;4,6]	4,1 [3,4;4,9]	6	>0,05	3,7 [2,6;4,8]	4,4 [4,1;4,9]	14	>0,05
Одевание	6,6 [5,4;7,5]	8,4 [6,0;9,4]	18	<0,05	6,5 [4,8;8,0]	7,8 [5,7;9,9]	13	<0,05
Пользование туалетом	7,2 [5,2;9,3]	8,3 [5,7;10,0]	11	<0,05	6,7 [4,4;9,0]	8,1 [6,4;9,8]	14	<0,05
Перемещение (с кровати на стул и обратно)	9,3 [7,8;10,9]	10,5 [8,0;12,6]	8	<0,05	9,8 [8,4;11,3]	10,3 [8,8;11,5]	3,3	>0,05
Передвижение (на ровной поверхности)	8,8 [7,1;10,6]	9,1 [7,3;11,0]	2	>0,05	8,1 [6,9;9,3]	8,5 [7,3;9,7]	2,7	>0,05
Ходьба по лестнице	4,7 [3,8;6,6]	5,8 [3,8;7,9]	11	<0,05	3,1 [1,8;5,4]	4,7 [1,9;5,7]	16	<0,05

По результатам представленной таблицы видно, что к концу периода наблюдения регресс неврологического дефицита происходит быстрее у пациентов контрольных групп, достигая уровня статистической достоверности в таких навыках, как прием пищи (до 15%), выполнение гигиенических процедур (до 14%), одевание (до 18%), пользование туалетом (до 14%), ходьба по лестнице (до 16%).

Данную динамику можно связать с повышением мотивации и преимущества лечению на фоне уменьшения тревожно-депрессивной симптоматики, снижения негативного мышления, астенических проявлений.

Сравнительная характеристика физических возможностей пациентов в РВП МИ выявляет общую тенденцию лучшего восстановления утраченной двигательной функции на фоне фармакокоррекции мелатонином.

### 4.3. Динамика уровня качества жизни.

Оценка качественного состояния жизни пациентов в РВП ОНМК осуществлялось с использованием шкалы качества жизни SS-QOL, специально разработанной для пациентов, перенесших ОНМК.

Таблица 49 – Динамика показателей качества жизни (шкала SS-QOL) в ходе исследования

группы исследования	1 визит (до начала терапии)	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)	динамика 1-3 визит, %	<i>p</i>
ОI+M	132,4 [112,1;162,7]	151,0 [132,1;169,9]	157,0 [149,8;164,2]	+15,9	0,045*
ОI- M	147,8 [123,7;171,9]	149,0 [132,4;165,5]	142,2 [128,6;155,8]	-3,3	0,087
KI	163,5 [149,7;177,8]	172,2 [160,6;183,8]	168,5 [151,1;185,9]	+13,5	0,007
ОII+M	125,7 [113,9;137,5]	155,4 [140,0;170,8]	148,9 [137,7;160,1]	+16,1	0,001*
ОII- M	131,7 [113,1;150,6]	133,9 [116,2;151,6]	131,2 [116,8;145,6]	-1,4	0,89
KII	140,1	151,0	169,3	+17,3	0,003*

	[125,6;154,6]	[138,4;163,6]	[151,5;187,1]	
--	---------------	---------------	---------------	--

Примечание. \* - различия достоверны на уровне  $p < 0,05$  по сравнению с 1-м визитом.

На всем протяжении наблюдения у пациентов обеих основных групп, получающих фармакокоррекцию мы отмечали стабильное увеличение показателя исследуемой шкалы. Так, медиана среднего показателя КЖ в основной группе ОI+М и ОI+М, увеличилась на 15,9% и 16,1% соответственно,  $p$  (1-3 визит)  $< 0,05$ . У пациентов, не получающих препарат мелатонина- отмечалась незначительная отрицательная динамика,  $p > 0,05$ . В обеих группах при 2 –м визите – прослеживалась лишь тенденция к увеличению среднего показателя исследуемой шкалы, но на 3-м визите показатель вернулся к изначальному значению. В целом достоверных различий показателей уровня качества жизни в данной группе пациентов зарегистрировано не было,  $p = 0,087$ . В контрольных группах определялся наибольший прирост показателя исследуемой шкалы - 13,5% и 17,3% для пациентов I и II группы соответственно,  $p < 0,05$ .

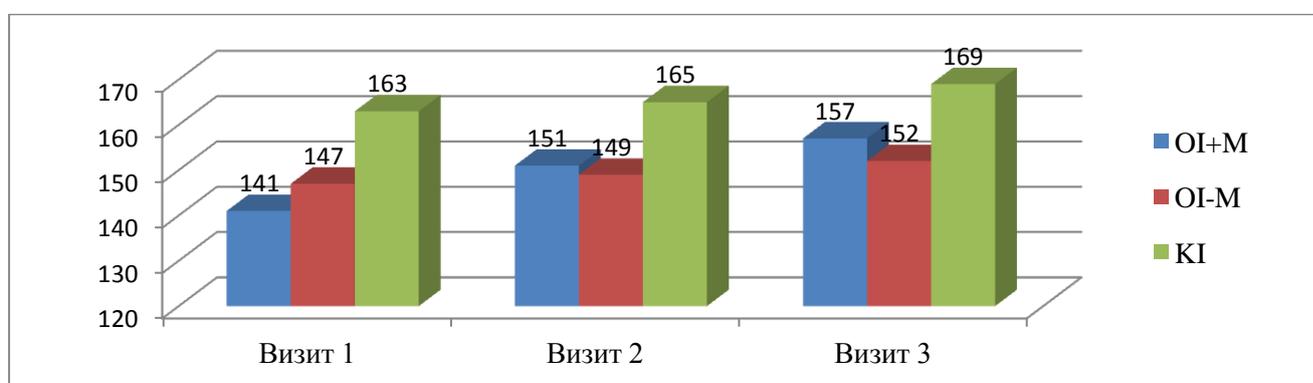


Рисунок 25 –Динамика показателей качества жизни у пациентов с ишемическим типом поражения

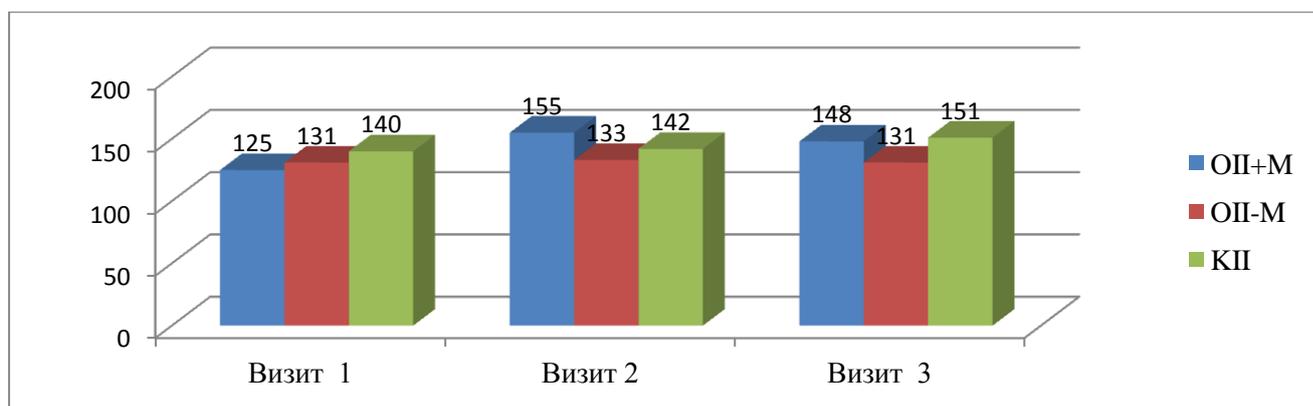


Рисунок 26 – Динамика показателей качества жизни у пациентов с геморрагическим типом поражения

Таблица 50 –Сравнительная характеристика уровня качества жизни пациентов на фоне фармакокоррекции мелатонином

	ОИ-М (n=22)	ОИ+М (n=25)	%	p	ОИ-М (n=17)	ОИ+М (n=19)	%	p
Энергичность	7,8 [5,6;9,5]	9,5 [6,8;11,9]	11,4	<0,05*	6,7 [5,1;8,2]	10,6 [6,4;15,0]	26	<0,05*
Роль в семье	7,7 [6,6;8,9]	9,7 [7,7;11,8]	5,4	>0,05	8,1 [6,6;9,8]	11,9 [8,9;14,9]	13,3	<0,05*
Речь	17,1 [5,1;12,1]	17,0 [10,9;23,1]	0,4	>0,05	16,6 [8,6;24,9]	16,9 [11,5;22,3]	1,2	>0,05
Настроение	8,7 [6,5;11,0]	17,6 [11,7;23,5]	35,6	<0,05*	10,6 [5,3;16,2]	16,3 [11,9;20,7]	22,8	<0,05*
Особенности характера	6,5 [4,3;8,8]	8,9 [5,1;14,0]	16	<0,05*	7,3 [5,1;9,5]	10,2 [6,1;14,3]	20	<0,05*
Социальная роль	11,2 [6,1;16,3]	17,5 [12,1;22,9]	25,2	<0,05*	13,9 [8,5;19,3]	17,6 [12,6;22,7]	14,8	<0,05*
Мышление	8,5 [4,2;12,8]	12,1 [2,9;15,0]	24	<0,05*	7,8 [5,1;6,7]	10,3 [14,2;6,4]	16,7	<0,05*

При сравнении показателей качества жизни пациентов на фоне фармакокоррекции мелатонином и не получающих препарат к концу периода наблюдения отмечаются достоверные различия. По представленным данным таблицы очевидно, что качество жизни пациентов, получавших препарат мелатонина стало выше, за счет увеличения энергичности (до 26%), настроения (до 35,6%). Пациенты стали отмечать, что им стало легче концентрироваться и

запоминать вещи, показатель мышления максимально увеличился на 24%. К концу периода наблюдения меньшее количество пациентов соглашались с утверждениями " я чувствую, что я в тягость своей семье", " мое физическое состояние мешает моей социальной и личной жизни". В целом, показатели роли в семье и социальной роли увеличились до 13,3% и 25,2%, соответственно. Средний показатель речевой функции анализируемой шкалы в процессе наблюдения достоверно не менялся ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4. Динамика тревожно-депрессивной симптоматики.

Оценка депрессивного состояния проводилась с использованием шкалы Зунга, на протяжении всего периода наблюдения отмечалась следующая динамика: среди пациентов обеих основных групп, получающих фармакокоррекцию наиболее значимый регресс показателя депрессивного расстройства наблюдался у пациентов основной группы II: за период наблюдения медиана показателя депрессивного состояния снизилась на 23,3% (с 56,76. до 43,56.), из интервального значения «легкой депрессии» в интервал значений « без депрессии»,  $p = 0,01$ . У пациентов основной группы I также отмечалась положительная динамика- уменьшение медианы показателя на 11% (с 48,96. до 43,56.), хотя разница исходных и итоговых значений (1-3 визиты) не выявляли достоверной разницы,  $p = 0,055$ .

Таблица 51 –Динамика показателей депрессивного состояния (шкала Зунга) до и после лечения

группы исследования	1 визит (до начала терапии )	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)	динамика 1-3 визит, %	<i>p</i>
OI+ M	48,9 [40,1;57,7]	45,2 [37,0;53,4]	43,5 [36,3;50,7]	+11,0	0,055
OI- M	53,2 [44,7;61,7]	54,4 [45,7;63,1]	51,8 [42,6;61,0]	+2,6	0,2
KI	48,8 [37,9;59,7]	42,2 [34,8;49,4]	43,0 [32,2;53,8]	+11,9	0,058

ОП +М	56,7 [49,1;64,3]	52,5 [44,0;60,4]	43,5 [33,2;53,8]	+23,3	0,01
ОП -М	59,1 [50,4;67,8]	59,4 [51,0;67,8]	61,8 [53,0;70,6]	+4,4	0,088
КП	52,0 [42,9;61,1]	52,0 [42,7;61,3]	53,1 [43,5;62,7]	+1,9	0,7

Среди пациентов основных групп, не получающих фармакокоррекцию мелатонином медиана показателя в группе пациентов с ишемическим инсультом (ОИ -М) изменился незначительно в интервальном значении «легкая депрессия», прирост показателя составил 2,6% от исходного значения в сторону уменьшения выраженности депрессивной симптоматики, однако,  $p > 0,05$ . Среди пациентов после геморрагического инсульта (ОП -М) выявлена отрицательная динамика- медиана показателя увеличилась на 4,4%, из интервального значения «легкой» депрессии в субдепрессивное состояние (или маскированную депрессию); разница исходной медианы и в конце периода наблюдения (59,1б. и 61,8б., соответственно) - не достоверна,  $p > 0,05$ .

Среди пациентов контрольной группы I - изначально средний показатель свидетельствовал об отсутствии депрессивного расстройства, за период наблюдения уменьшился еще на 11,9% (с 48,8б. до 43,0б.) в пределах одного интервального значения, разница оказалась не достоверной -  $p > 0,05$ ; в контрольной группе II изначально медиана показателя соответствовала наличию "легкой депрессии", за период наблюдения практически не изменилась, прирост показателя составил 1,9% (с 52,0+/-8,2 до 53,1+/-9,6баллов),  $p = 0,7$ .

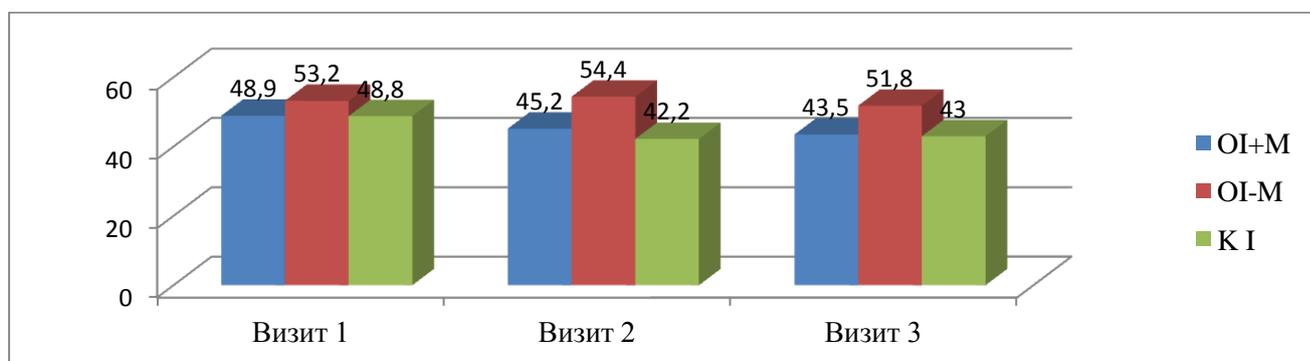


Рисунок 27–Динамика показателей депрессивного состояния у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу (1-3 визиты)

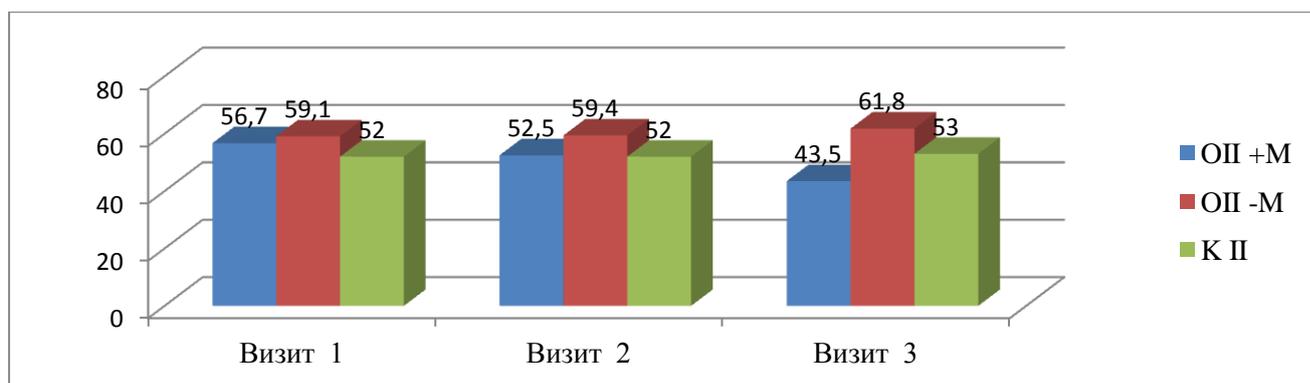


Рисунок 28 – Динамика показателей депрессивного состояния у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу (1-3 визиты)

Таблица 52 – Сравнительная характеристика депрессивного состояния пациентов на фоне фармакокоррекции мелатонином

Вопросы шкалы Зунга	ОИ -М (n=22)		ОИ +М (n=25)		p	ОИ -М (n=17)		ОИ +М (n=19)		p
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Я чувствую подавленность и тоску	52,5	12	41,6	10	<0,05	55,6	10	33,4	6	<0,05
Утром я чувствую себя лучше всего	17,4	4	54,1	13	<0,05	11,2	2	61,2	11	<0,05
У меня бывают периоды плача и близости к слезам	56,5	13	33	8	<0,05	66,7	12	27,8	5	<0,05
Я устаю без всяких причин	65,3	15	41,6	10	<0,05	72,3	13	38,9	7	<0,05
У меня есть надежды на будущее	47,8	11	71	17	<0,05	33,4	6	66,7	12	<0,05
Я более раздражителен, чем обычно	74	17	54	13	<0,05	77,8	14	50	9	<0,05
Я чувствую, что полезен и необходим	34,8	8	58,4	14	<0,05	33,4	6	61,2	11	<0,05
Я чувствую, что другим станет лучше, если я умру	30,5	7	12,5	3	<0,05	16,7	3	16,7	3	>0,05
Меня до сих пор радует то, что радовало всегда	39,2	9	58,4	14	<0,05	22,3	4	33,4	6	<0,05

По данным представленной таблицы видно, что пациенты, получающие препарат мелатонина достоверно реже стали соглашаться, что они испытывают

подавленность и тоску (с 55,6 % до 33,4%), периоды плача и близость к слезам (с 66,7- 27,8%), раздражительность (с 77,8% до 50%). Большинство пациентов стали отмечать, что утром себя чувствуют лучше всего (с 11,2% до 61,2%), значительно меньше "стали уставать без всяких причин" (с 72,3% до 38,9%). На фоне фармакокоррекции мелатонином было отмечено положительное изменение взгляда на будущее, уменьшение негативного мышления. Почти в 2 раза увеличилось количество пациентов, считающих, что они полезны и необходимы, а также имеющих надежды на будущее (с 47,8% до 71%). Пациентов, согласившихся с негативными высказываниями, такие как "я чувствую, что другим станет лучше, если я умру" стало меньше в два раза среди тех, кто перенес ишемического инсульта (с 30,5% до 12,5%). Среди пациентов после геморрагического инсульта данную динамику проследить не удалось, вероятно, из-за меньшего количества участвующих в исследовании респондентов.

Динамика показателей уровня тревоги оценивалась с использованием шкалы Тейлора. За период наблюдения у пациентов обеих основных групп, получающие фармакокоррекцию мелатонином отмечалась статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения выраженности тревожного расстройства. У пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу (ОI+ М) медиана показателя тревожности уменьшилась на 22,7% с 25,4б. до 19,5б. из интервальных значений высокого уровня тревожности "перешла" в умеренно выраженное состояние тревоги (с тенденцией к высокому),  $p=0,025$ . А у пациентов с геморрагическим характером поражения (ОII +М) также прослеживалась положительная динамика -уменьшение медианы на 15,1% (с 27,7б. до 23,5б.), и из категорий значения высокого уровня тревоги "перешел" в умеренно выраженную (с тенденцией к высокому),  $p=0,044$ .

Среди пациентов основных групп, не получающих препарат мелатонина выявлены следующие результаты: у больных с ишемическим типом поражения (ОI- М) выявлялась отрицательная динамика- медиана показателя исследуемой шкалы увеличилась на 11,3% в интервальных значениях высокого уровня тревожности.

Таблица 53 –Динамика количественных показателей уровня тревожности (шкала Тейлор) до и после лечения

группы исследования	1 визит (до начала терапии )	2 визит (через 14 дней)	3 визит (через 24 дня)	динамика 1-3 визит, %	p
ОI+ М	25,4 [18,7;32,1]	22,5 [13,7;31,3]	19,5 [11,8;27,2]	+22,7	0,025*
ОI- М	28,2 [19,2;37,2]	29,4 [19,8;38,7]	31,8 [22,6;41,0]	+11,3	0,3
КI	16,3 [9,4;15,2]	16,2 [10,1;22,3]	15,3 [7,5;23,1]	+6,1	0,75
ОII +М	27,7 [21,1;34,3]	22,5 [17,1;27,9]	23,5 [17,7;29,3]	+15,1	0,044*
ОII -М	31,8 [27,3;36,3]	34,4 [27,3;41,5]	31,6 [24,4;38,8]	+0,6	0,88
КII	22,3 [15,4;21,2]	22,0 [16,5;27,5]	23,0 [17,3;28,7]	+3,0	0,5

У пациентов с геморрагическим характером поражения (ОII –М) – при 2-м визите отмечалось усиление выраженности тревожного состояния, увеличение медианы показателя до 34,4б., который к концу периода наблюдения вернулся к исходным значениям-31,6балла, т.е.существенной динамики среднего показателя отмечено не было,  $p=0,88$ .

У пациентов обеих контрольных групп динамика показателей медианы не выявляла статистической значимости-  $p>0,05$ . В контрольной группе I медиана показателя уменьшилась на 6,1% (с 16,3б. до 15,3б.) в пределах интервальных значений среднего уровня тревожности (с тенденцией к низкому), а у пациентов контрольной группы II увеличился на 3% в пределах интервальных значений среднего уровня тревожности (с тенденцией к высокому).

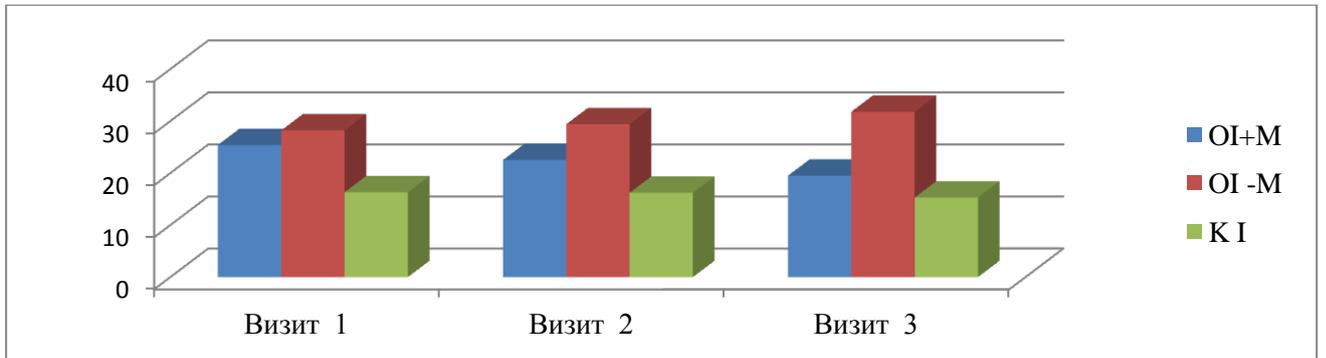


Рисунок 29 –Динамика показателей тревожного расстройства у пациентов с ишемическим характером поражения

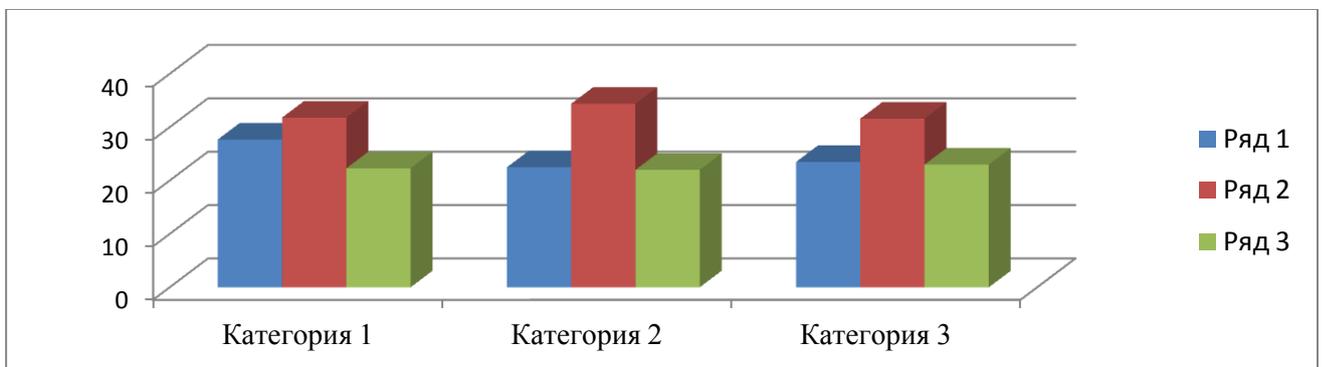


Рисунок 30 –Динамика показателей тревожного расстройства у пациентов с геморрагическим характером поражения

Таблица 54 –Сравнительная характеристика уровня тревожности пациентов на фоне фармакокоррекции мелатонином

Вопросы шкалы Тейлор	OI -M (n=22)		OI +M (n=25)		p	OII -M (n=17)		OII +M (n=19)		p
	%	n	%	n		%	n	%	n	
Порой мне кажется, что я ни на что не годен	47,8	11	41,7	10	>0,05	44,5	8	33,4	6	<0,05
Обычно я себя чувствую вполне счастливым	13	3	25	6	<0,05	11,2	2	33,4	6	<0,05
Я часто ловлю себя на мысли, что меня что-то тревожит	65,2	15	50	12	<0,05	77,8	14	44,5	8	<0,05
Временами я чувствую себя бесполезным	69,6	16	54,2	13	<0,05	72,3	13	66,7	12	>0,05

Почти всегда испытываю тревогу	78,2	18	54,2	13	<0,05	77,8	14	55,6	10	<0,05
Почти всегда испытываю чувство голода	43,5	10	29,2	7	<0,05	38,9	7	33,4	6	>0,05
мне не хватает уверенности в себе	87	20	75	18	<0,05	66,7	12	66,7	12	>0,05
я легко расстраиваюсь	65,3	15	45,9	11	<0,05	61,2	11	55,6	10	>0,05

В результате применения мелатонина у лиц в РВП ОНМК, в целом, прослеживается положительная тенденция уменьшения выраженности депрессивного состояния. Было отмечено уменьшение количества пациентов, считающих, что "я ни на что не годен" с 44,5% до 33,4% и "временами я чувствую себя бесполезным" (с 69,6% до 54,2%). Пациентов, соглашающихся, что "почти всегда испытываю тревогу" и "я часто ловлю себя на мысли, что меня что-то тревожит"- достоверно стало меньше ( $p < 0,05$ ). Пациентов, считающих, что "мне не хватает уверенности в себе" и "я легко расстраиваюсь" достоверно стало меньше среди тех, кто перенес ишемический инсульт. Однако, четкой динамики данных суждений среди пациентов после геморрагического инсульта проследить не удалось, вероятно, в связи с недостаточным количеством участвующих респондентов, а также множества других факторов, которые могут оказывать влияние на подобное восприятие действительности.

#### **4.5 Алгоритм ранней диагностики и коррекции инсомний у пациентов в РВП ОНМК.**

Согласно результатам проведенного исследования у всех пациентов, перенесшим ОНМК необходимо уточнять наличие и выраженность нарушений сна, уровень дневной сонливости, психо-эмоциональных нарушений, вероятность развития СОАС.

Всем пациентам с вероятным СОАС (по итоговому баллу шкалы больше 4 баллов) – проводить полисомнографическое исследование, рассмотреть показания

для фармакокоррекции мелатонином. Алгоритм ранней диагностики и коррекции инсомний представлен на схеме 2.



Схема 2 – Алгоритм ранней диагностики и коррекции инсомний у пациентов в РВП ОНМК.

На основании выявленных закономерностей развития нарушений сна нами была сформирована группа риска, среди которых настороженность в плане развития нарушений сна наиболее высокая. Для данной категории пациентов также применяется система опроса, с последующим проведением ПСТ (по показаниям), фармакокоррекцией мелатонином.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема высокой инвалидизации и неудовлетворенности результатами лечения церебрального инсульта побуждает клиницистов совершенствовать подходы к лечению. Одним из таких новых направлений является ранняя диагностика и своевременная коррекция инсомнических нарушений. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений, что возникновение нарушений сна является важным аспектом, который следует учитывать при клиническом ведении пациентов с инсультом. Многочисленные данные отечественных и зарубежных исследователей свидетельствуют о нарушении архитектуры и качества сна у пациентов после инсульта, что в значительной степени может осложнять течение заболевания и ухудшать прогноз. Коррекция же нарушений сна является обязательным компонентом лечения пациента с коморбидной патологией, поскольку нормализация сна способствует улучшению течения сопутствующих соматических и неврологических заболеваний [88, 114, 170, 210, 213- 214, 216, 233].

По данным разных авторов распространенность нарушений сна при инсульте колеблется от 13,2% до 94,0%, а по некоторым достигают и 100%. Столь высокий разброс данных может объясняться высокой неоднородностью используемых инструментов оценки, разными методологическими подходами, высокой степенью субъективности жалоб, и т.д. По мнению большинства ученых инсомнии существенно осложняют ход реабилитационного лечения у пациентов с ОНМК [102, 130, 138, 140, 145, 206, 217, 238]. На сегодняшний день уже не вызывает сомнений, что нераспознанные и неоткорректированные нарушения сна могут влиять на реабилитационные усилия и плохие функциональные результаты после инсульта и даже увеличить риск повторного инсульта [24, 42, 53, 73, 102, 130, 138, 141, 145, 208, 217].

За период 2012-2016г нами были обследованы 143 пациента. По итоговому баллу анкеты субъективных характеристик сна пациенты, участвующие в исследовании были разделены на три группы: с нарушениями сна (18б и <), без нарушений сна (22балла и >), и с пограничными значениями (19-21 балл).

Пациенты с нарушениями сна после ишемического инсульта составляли основную группу I, после геморрагического - основную II; без нарушений сна после ишемического инсульта контрольную I, после геморрагического - контрольную групп II. По анкетным данным шкалы субъективных характеристик сна Я.И. Левина более, чем у половины опрошенных пациентов (58%) были выявлены нарушения сна, что согласуются с данными большинства исследователей, занимающихся этой проблемой [22, 34, 53, 133-134, 175, 228].

Встречаемость нарушений сна достоверно преобладала у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу -70,6% (36 человек), по сравнению с ишемическим типом поражения -51,1% (47 человек),  $p=0,02$ , что также согласуется с результатами ранее проведенного исследования, в котором нарушения сна после геморрагического инсульта (82,5%) также преобладали над ишемическим типом поражения (76,8%) [134].

По нашим данным, большинство пациентов с инсомниями жаловались на трудности засыпания (78,2%), частые ночные пробуждения (55,4%), трудности повторного засыпания (43,6%), «неосвежающий» сон (87,1%), утренние головные боли (51,2%), дневную сонливость (64%). У 93% опрошенных пациентов инсомнические жалобы носили полисимптомный характер, что согласуется с результатами предыдущих исследований [22, 31, 134].

Преобладающее большинство пациентов с инсомниями имели левостороннюю локализацию очага поражения -68,5% (41 человек), в то время как с правополушарным инсультом расстройства сна встречались у 41,7% (24 человека). Также было выявлено преобладание инсомний у пациентов с нарушением кровоснабжения в бассейне средней мозговой артерии 61,8% (58 человек),  $p=0,015$ . Реже всего нарушения сна отмечались у пациентов после перенесенного ОНМК в вертебро- базилярном бассейне - 11,8% (2 человека),  $p<0,001$  и в зонах поражения, кровоснабжаемых задней мозговой артерией - 23,5% (3 человека),  $p=0,004$ . Однако, Zejneba Pasic и соавт. 2011г [134] сообщают о статистически незначимом преобладании инсомнических расстройств при правополушарных инсультах (39,5%) над левополушарными (33%),  $p>0,05$ .

А. Raj`eda и соавт. 2016 не связывают сомнологические расстройства с определенным местоположением очага поражения, типом инсульта или неврологическим дефицитом [206].

Также определяющее значение в развитии инсомний имел возрастной фактор. Средний возраст пациентов с нарушениями сна достоверно превышал возраст больных без нарушений сна,  $p = 0,035$  и составлял 66 лет. Диссомниям в пожилом возрасте ранее уже уделялось внимание. По данным предыдущих работ известно об увеличении нарушений сна с возрастом [189]. По сообщениям отечественных ученых инсомния встречается в 2 раза чаще у лиц старше 75 лет по сравнению с людьми среднего возраста [6, 65]. Причина нарушений сна в пожилом возрасте имеет многофакторную природу, которая объединяет в себе медицинские, психологические, социальные факторы, органическую патологию головного мозга. Кроме того, у пожилых пациентов часто имеет место несовпадение объективных характеристик сна и субъективной его оценки, что требует при оценке данной патологии объективных (инструментальных) обследований [32]. Изменения хронобиологических характеристик сна у пожилых связывают, прежде всего, с уменьшением эффективности действия света, возрастным ухудшением работы «внутренних часов» -супрахиазмальных ядер и снижением ночной секреции мелатонина эпифизом, а также некоторыми социальными факторами. Было показано, что при физиологическом старении меняется продолжительность сна, его структура и хронобиологические характеристики. Происходит значительное сокращение общей длительности сна, в среднем до 6 часов, также сокращается длительность быстрого сна (ФБС) – до 1 часа. Как было показано авторами предыдущих исследований изменения структуры сна с возрастом проявляются в увеличении времени засыпания, показателя WASO, возрастает длительность поверхностных стадий сна (преимущественно 1-ой), увеличивается двигательная активность во сне. Было отмечено, что на 6-м десятилетии жизни 4-я стадия сна не определялась у 25% [57]. Другие авторы связывают изменение архитектуры сна, в основном, со снижением вагусной активности и подъемом симпатической деятельности. Т. В. J.

Кюо и соавт. 2016 [112] утверждают, что автономная нервная система имеет разные влияния на архитектуру сна до и после 50 лет, поэтому этот возраст считают определяющим фактором для паттернов сна. Проведенный анализ показал, что вагусная активность отрицательно коррелировала с возрастом только в возрасте 20-49 лет (рис. 4), и эти явления исчезали после 50-летнего возраста. Так, учеными была доказана положительная статистически достоверная корреляция продолжительности REM стадии сна и индекса возбуждения после 50 лет. Однако, данным недавнего метаанализа, свидетельствуют о более низкой распространенности нарушений сна среди пожилых людей, а также отсутствии гендерных различий населения Китая [229].

По нашим данным инсомнии чаще встречаются у женщин 61,5% (51 человек), данный факт согласуется с результатами ряда ученых [27, 133, 221]. По данным отечественных ученых инсомния в 1,5 раза чаще встречается у лиц женского пола [6, 65]. По результатам ранее проведенных исследований, посвященных изучению гендерных особенностей структуры сна пациентов 50-60 лет сообщалось о большей фрагментации сна и низкой эффективности сна у женщин в сравнении с мужчинами. По мнению Левина и соавт. [65] уменьшение представленности стадий медленного сна и фазы быстрого сна у женщин может объясняться изменениями гормонального фона в климактерическом периоде при наступлении менопаузы. По мнению Мадаевой И.М. и соавт., структура сна женщин качественно отличается от структуры сна мужчин, в первую очередь, компенсаторным увеличением продолжительности фазы быстрого сна, однако данное обстоятельство не улучшает общую картину эффективности сна, так как объясняется вкладом повышенной представленности латентности ко сну и WASO [8].

Показатели структурной организации сна у женщин и мужчин в ходе нашего исследования выявляли статистически значимые различия в общей эффективности сна, длительности латентного периода сна, WASO,  $p < 0,05$ . Остальные показатели, полученные при ПСГ оказались сопоставимыми и не демонстрировали изменений в зависимости от пола. Выявленные в ходе

исследования гендерные различия структуры сна, согласуются с результатами более ранних исследований, которые сообщают о большей фрагментации и низкой эффективности сна у женщин в сравнении с мужчинами [8, 25].

А в одном из проведенных метаанализов было показано, что у женщин на 41% больше риск развития бессонницы, чем у мужчин [133]. По данным Мадаевой И.М. и соавт. 2016, показатель WASO статистически значимо различался в группах женщин, демонстрируя больший процент бодрствования в течение ночи по сравнению с таковым у мужчин. По мнению ряда авторов, нарушения структурной организации сна и снижение качества сна у женщин связаны с изменениями в работе автономной нервной системы в период наступления менопаузы [8, 112]. Также авторы постулируют, что структура сна женщин качественно отличается от структуры сна мужчин, в первую очередь компенсаторным увеличением времени REM –сна. Однако по нашим данным длительность REM –сна не выявляла статистически значимых гендерных различий, поэтому уточнение данной особенности заслуживает отдельного обсуждения в будущих исследованиях

Согласно полученным данным пресомнический характер нарушений сна (процессы инициации сна) были отмечены у пациентов с полушарным инсультом височной, теменной области ( $p < 0,05$ ), в то время, как инсомнический характер нарушений (процессы поддержания сна), в основном, встречались у пациентов с локализацией очага поражения ближе к стволовым структурам (глубокие отделы височной, теменной области, базальных отделов,  $p < 0,05$ ). В предыдущих исследованиях авторы уже сообщали о наиболее выраженных структурных изменениях сна в случае наиболее близкого расположения очага деструкции к срединным структурам и ликворным путям (медиальное расположения), однако уточнения феноменологического типа инсомний ранее не проводилось [22, 27]. Также нами было отмечено, что нарушения процессов засыпания и поддержания сна встречались реже у пациентов с локализацией очага поражения в лобной (в т.ч. подкорковой) и затылочной областях. Диссомнии практически не встречались у пациентов, перенесших инсульт в полушариях мозжечка.

Размеры и протяженность очага поражения определяли выраженность нарушений сна. При обширном поражении головного мозга, захватывающим более одной области, а иногда и с вовлечением противоположного полушария отмечалось сочетание процессов нарушения инициации и поддержания, что также согласуется с ранее опубликованными выводами [22].

Анализ данных полисомнографического исследования пациентов основной группы I выявил увеличение длительности S1, S2 стадий поверхностного сна (8,4% [5,4-11,9]; 57,1% [49,8-64,3], соответственно), укорочение средних значений продолжительности стадий S3, S4 медленного сна (14,5% [6,7-20,4]) и ФБС (16,8% [9,7-22,8]). Продолжительность всех анализируемых стадий сна у пациентов основной группы II средняя не выходила за пределы нормативных критериев, однако прослеживалась тенденция увеличения продолжительности стадий поверхностного сна: для S1 -6,8% [3,3 -9,5], для S2 - 54,3% [48,0-57,7], а также укорочению S3, S4 -16,3% [7,8-23,8] и ФБС - 22,4% [13,3-27,1]. Таким образом, у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу мы наблюдали наиболее выраженные изменения структурной организации ночного сна, что связано с кистозно-глиозной трансформацией ткани пораженного участка головного мозга вследствие его некротического распада. Однако, существует и иная точка зрения Нуржанова А.Б. и Табачкова О.А. 2015, которые сообщают о более выраженных расстройствах сна при геморрагическом типе инсульта [47].

Также, в ходе нашего исследования было установлено, что размер очага при инсульте играет определенное значение в формировании инсомний. Крупный очаг приводит к распространенному отеку вещества головного мозга, иногда даже противоположного полушария, возникновению дислокационного синдрома. В этом случае логичны более грубые расстройства сна, что было подтверждено исследованиями сомнологического центра МЗ РФ. Медиальное расположение очага поражения при инсульте, особенно с захватом таламических структур также приводит к грубым нарушениям сна [22].

Распространенность нарушений дыхания во сне по анкетным данным составляла 58% (83 человека), с незначительным преобладанием у пациентов

после ишемического инсульта 51,8% (43 человека), по сравнению с геморрагическим -48,2% (40 человек),  $p>0,05$ . Полученные нами данные согласуются с результатами ряда авторов в том, что более, чем у 50% больных перенесших инсульт регистрируются нарушения дыхания во сне [145, 220, 233]. В более ранних публикациях сообщалось, что доля пациентов, перенесших инсульт с нарушением ночного дыхания достигала 86%, храпящие пациенты с апноэ преобладали над теми, у кого апноэ нет ( $p<0,0001$ ) [134].

Полученные нами анкетные данные подтверждались результатами объективного метода исследования (полисомнографии). У 76,7% пациентов с итоговым баллом  $\leq 4$  количество эпизодов апноэ за 1 час сна не превышало нормативных значений по сравнению со 2-ой группой пациентов (8,4%),  $p<0,05$ . Пациенты со средней и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ сна преобладали во 2-ой группе (41% и 35% соответственно),  $p<0,05$ . С легкой степенью нарушения дыхания во сне количество пациентов в обеих группах значимо не отличалось (18,3%; 15,6%, соответственно),  $p >0,05$ .

С целью повышения эффективности реабилитационного лечения у пациентов в РВП ОНМК мы применяли препарат экзогенного мелатонина. В литературе уже имеются данные об эффективном применении и отсутствии клинически значимых побочных реакций его применения у пациентов, перенесших инсульт [20-22]. Наряду с использованием психотропных препаратов с целью коррекции диссомний у пациентов после перенесенного ОНМК препарат мелатонина является наиболее предпочтительным, обладает наибольшим профилем безопасности у пациентов с коморбидным фоном [22, 40]. Среди пациентов основных групп, получающих мелатонин (ОI+М, ОII+М) средний балл шкалы Бартел к концу периода наблюдения достоверно отличался от тех, кто препарат не получал ( $p>0,05$ ). Среди пациентов контрольных групп также отмечалась общая тенденция лучшего восстановления двигательных функций, по сравнению с пациентами не получающими препарат, однако разница показателя шкалы Бартел не достигали уровня достоверности. По нашему мнению, данную динамику регресса двигательного дефицита можно связать с повышением

мотивации и преимущества лечению на фоне уменьшения тревожно-депрессивной симптоматики, снижения негативного мышления, астенических проявлений.

Положительное влияние хронотерапии (с применением мелатонина) на восстановление утраченных двигательных функций, а также коррекцию аффективных и сомнологических расстройств пациентов, перенесших инсульт уже было описано в предыдущих исследованиях [6, 20-22, 26]. Проявление данного эффекта авторы связывают с активацией процессов нейропластичности, эффекты которого реализуются посредством нейротрофических ростовых факторов (НТФ). Мозговой НТФ (BDNF- brain - derived neurotrophic factor)- самый распространенный нейротрофин в мозге, был открыт в начале 1980-х годов. Он кодируется геном BDNF и широко экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. BDNF-это один из представителей факторов роста, который поддерживает выживание нейрона и способствует росту и дифференцировке новых нейронов и синапсов [241]. По результатам полученным Костенко Е.В. применение мелатонина изменяло динамику BDNF, как в раннем , так и в позднем начале реабилитационных мероприятий, оказывая положительное влияние на качество ночного сна и когнитивные функции. Данные изменения обусловлены активацией синтеза мозгового нейротрофического фактора, ответственного за регуляцию роста и дифференциацию нервной ткани (нейротрофический эффект) [20]. Регресс двигательного дефицита и восстановление утраченных функций у пациентов в РВП ОНМК связан с возобновлением функционирования нейронов, обратимо поврежденных при первичной ишемии мозга, что достигается за счет улучшения локальной и системной гемодинамики, улучшения метаболических процессов, уменьшения гипоксии. Авторы многочисленных работ сообщают о связи BDNF с процессами нейропластичности, о положительном влиянии нейропептида на моторное обучение, восстановление после инсульта [3, 80, 89, 93, 126]. За последние годы получено множество доказательств вовлечения нейротрофических ростовых факторов в патогенезе развития ишемических и нейродегенеративных

заболеваний. Нейротрофические факторы относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность [3]. На сегодняшний день уже имеются сообщения, что уровень BDNF может являться маркером интенсивности физической нагрузки, так и показателем восстановления утраченных функций после перенесенного инсульта [3, 20, 135].

О высокой связи между постинсультной бессонницей и возникновением депрессии также сообщалось в предыдущих исследованиях [100, 133]. В более раннем систематическом обзоре сообщалось о значительно более высокой распространенности депрессии (от 24% до 72%) и тревоги (от 30% до 41%) у постинсультных пациентов с бессонницей [133, 223]. Высокие показатели депрессии не вызывают удивления учитывая, что существует двунаправленная связь с депрессией, тревогой и бессонницей [81]. Также по результатам одного из исследований стало очевидно, что пациенты с постинсультными депрессивными симптомами чаще страдают от диссомний [173]. Это согласуется с данными о влиянии нарушений сна на развитие аффективных расстройств [111]. По другим источникам стало известно, что более 40% людей при бессоннице имеют психическое расстройство [133]. Недостаток количества и качества сна влияет на эмоциональное состояние больных, провоцирует тревожно-депрессивные проявления во время бодрствования. Это усиливает вероятность развития психосоматических нарушений и многих хронических заболеваний [32].

Анксиолитические свойства мелатонина на сегодняшний день рассматриваются как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протективного потенциала [22, 159, 192].

В ходе нами проведенного исследования распространенность тревожного расстройства среди пациентов в РВП ОНМК по ишемическому, так и геморрагическому типу достигала 93%, депрессивного - до 50%. При этом практически у всех пациентов с тревожно-депрессивной симптоматикой отмечались различные феноменологические варианты (или их сочетания) инсомний, что согласуется с данными отечественных ученых [22].

В ходе нашего наблюдения у всех пациентов основных групп, получающих препарат мелатонина отмечалось улучшение психо-эмоционального фона, однако, среди пациентов с ишемическим типом поражения данное улучшение достигалось за счет уменьшения тревожной симптоматики (на 22,7% по сравнению с исходным значением), а у пациентов с геморрагическим типом поражения – за счет уменьшения депрессивной (на 23,3%). В целом, данные показатели сопоставимы и не выявляют достоверных отличий,  $p < 0,05$ . Большинство пациентов сообщали о лучшем самочувствии по утрам, уменьшении раздражительности, о более уверенном и оптимистичном взгляде в будущее, а со стороны медперсонала обращали на себя внимание более стабильный фон настроения, доброжелательность.

На современном этапе накоплено достаточное количество доказательств, свидетельствующих о взаимосвязи BDNF и депрессии. Многие авторы, занимающиеся изучением природы ПИД сообщают об основополагающей роли BDNF в развитии данного состояния. По данным лабораторных исследований уровня BDNF нейротрофина в плазме у пациентов с ПИД выявляется уменьшение количества BDNF иммунореактивных позитивных нейронов у больных с депрессивным расстройством [120, 135]. Данные метаанализа подтвердили, что уровень BDNF может рассматриваться, как маркер тяжести депрессии и ответа на терапию антидепрессантами [94]. Также было показано закономерное увеличение концентрации BDNF на фоне лечения антидепрессантами [3, 202]. В одном из исследований Костенко Е.В. и соавт. предположили, что так как мелатонин приводит к активации синтеза нейротрофического фактора, то уменьшение выраженности депрессивного расстройства у пациентов, получающих мелатонин связан с антидепрессант- подобным действием BDNF [22]. Схожие результаты были получены Deуama S и соавт. 2019 в ходе клинических испытаний [168]. О необходимости коррекции постинсультной депрессии свидетельствуют немалое количество научных работ [110, 165, 166, 184, 187, 194, 227, 240]. Ни для кого не секрет, что назначение антидепрессантов пожилым, в большинстве своем, коморбидным пациентам после перенесенного мозгового инсульта является

небезопасным в плане высокого риска лекарственного взаимодействия и возможных неблагоприятных реакций [22]. Принимая во внимание современные знания о способности мелатонина увеличивать содержание мозгового нейротрофического фактора в плазме крови применение его является наиболее предпочтительным у пациентов после инсульта, не только с целью коррекции депрессивной симптоматики, но и повышения эффективности процесса реабилитации. Таким образом, применение мелатонина может стать альтернативным вариантом лечения депрессивного расстройства у постинсультных пациентов.

Многочисленные зарубежные коллеги из разных стран также солидарны с мнением отечественных ученых в том, что наличие церебро-васкулярной патологии нарушает физическое, психологическое, социальное и духовное состояние больного, т. е. изменяет уровень многих показателей качества жизни [83, 96, 108, 151, 186-187]. Считается, что одним из критериев эффективности лечения и реабилитации является улучшение и достижение приемлемого для больного качества жизни [71]. Исходно все обследованные нами больные отмечали изменения различных критериев качества жизни шкалы SS-QOL. Однако, выраженность большинства этих составляющих статистически значимо преобладала у пациентов с инсомниями. Большинство пациентов жаловались на снижение общей энергичности (на 61,7% против 32,7% у пациентов без нарушений сна), ухудшение настроения (на 56,8% против 38,4%), повышенную раздражительность (45% против 26%), ухудшение отношений в семье (58% против 35,4%),  $p > 0,05$ .

В основных группах, получающих фармакоррекцию (ОИ+М, ОИ+М) к концу периода наблюдения показатель качества жизни статистически значимо увеличился по сравнению с исходным уровнем у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу на 15,9%, с геморрагическим типом поражения – на 16,1%. Наибольшая часть пациентов отмечали значительное уменьшение общей слабости до 41,8% (6,3+/-1,2балла), повышение настроения – до 38,9% (9,7+/-2,7), уменьшения раздражительности – до 34,4% (5,1+/-2,5балла), облегчение

самообслуживания на 23,3%, и улучшение функции верхней конечности на 45,5%. У пациентов основных групп не получающих препарат мелатонина - показатель КЖ за весь период наблюдения так и не изменился ( $p=0,89$ ).

В целом, нарушения структуры и длительности сна у пациентов в раннем восстановительном периоде являются распространенной и значимой проблемой. Согласно данным рутинного опроса мы отмечали, что наиболее часто нарушения сна встречаются у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу. Однако, преобладание выраженности нарушений сна у пациентов с каким-либо определенным типом нарушения мозгового кровообращения при проведении инструментального исследования (ПСГ) достоверно установить не удалось. По нашим данным у всех пациентов с инсомниями регистрировались те или иные изменения структуры сна (чаще их сочетания). На основании анализа полученных данных проведенной ПСГ можно говорить о преобладающем феноменологическом типе инсомний, который характерен для определенного типа нарушения мозгового кровообращения. У пациентов после перенесенного ОНМК по ишемическому типу преобладали пресомнические нарушения (затруднения инициации сна), по геморрагическому типу – интрасомнические (частые ночные пробуждения, и, как следствие –фрагментация сна). Ранее работ, посвященных изучению различий структурной организации сна у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому и геморрагическому типу не проводилось и поэтому многие вопросы пока остаются не раскрытыми.

В развитии инсомний, как правило, принимают участие сочетание факторов. По нашим данным левосторонний инсульт чаще сопровождается расстройствами сна. Женщины страдают чаще от различных расстройств ночного сна. Возрастной фактор имеет не маловажное значение- наиболее часто инсомнии встречаются у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Выраженность нарушений сна будет зависеть от локализации очага, его размеров, протяженности.

Эффективности применения препарата мелатонина на регресс двигательного дефицита у пациентов как с ишемическим характером поражения, так и геморрагическим не выявляла достоверных отличий ( $p>0,05$ ), улучшение

повседневных навыков самообслуживания, основанных на балльной оценке шкалы Бартел составляло до 10%. Несколько большая эффективность хронотерапии мелатонином была отмечена в отношении влияния на уровень тревожно-депрессивных расстройств, снижение выраженности которых достигало 23% от первоначальных показателей. В целом, использование препарата мелатонина в дозировке 3 мг в сутки однократно на ночь в сочетании с базовой терапией выявляло положительное влияние на все субъективных характеристики ночного сна – длительность засыпания, количество ночных пробуждений, общую продолжительность сна, качество утреннего пробуждения и дневного функционирования в группе пациентов, получающих мелатонин по сравнению с группой контроля. Было замечено, что положительные изменения способствуют уменьшению выраженности тревожно- депрессивной симптоматики, повышению комплаентности в достижении поставленной цели. Пациенты становятся более ответственными в соблюдении режима и рекомендаций врача, мотивированными в продолжении выполнения необходимых занятий лечебной физкультурой в домашних условиях, что в комплексе способствует увеличению двигательной активности и улучшению качества жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Использование шкалы субъективных характеристик сна позволяет выявлять нарушения сна в 3 раза чаще, чем при рутинном сборе жалоб. Распространенность нарушений сна отмечается выше среди пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу -70,6%, по сравнению с ишемическим типом поражения - 51,1%.
2. Распространенность дневной сонливости среди пациентов с нарушениями сна отмечается выше в группе пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу - 88,9%, чем по ишемическому - 63,8%. Выраженность дневной сонливости также преобладает у больных с геморрагическим характером поражения, после перенесенного ОНМК, средний балл составил 12,5 б, что соответствует значительному уровню нарушений, в сравнении с пациентами с ишемическим типом - 9б, соответствующим умеренному уровню нарушений.
3. По данным полисомнографического исследования установлено, что у пациентов в РВП ОНМК по ишемическому типу достоверно преобладают пресомнические расстройства. Средняя продолжительность латентного периода сна у пациентов с ишемическим типом поражения составила -123,2 мин., по сравнению с геморрагическим - 64,5 мин.,  $p < 0,05$ . А у пациентов в РВП ОНМК по геморрагическому типу преобладали интрасомнические расстройства - длительность ночного бодрствования (WASO), и количество ночных пробуждений. Длительность периода бодрствования внутри сна у пациентов с геморрагическим типом поражения составила – 182,4мин., по сравнению с ишемическим -144,8мин., что также выявляло достоверные отличия  $p < 0,05$ . Продолжительность десатурации у пациентов основной группы превосходит общую продолжительность времени сна, и составляет 64,4%, что 3 раза выше аналогичного показателя в группе контроля (20,6%),  $p < 0,05$ . Отсутствие жалоб пациентов на нарушения сна не могут исключать наличие синдрома обструктивного апноэ сна.
4. Наиболее часто нарушения процессов инициации выявлялись у пациентов с полушарным инсультом теменной, височной локализации (71%). Нарушения

процессов поддержания сна наиболее часто встречались у пациентов с локализацией очага поражения ближе к стволовым структурам - глубокие отделы височной, теменной области, базальные ядра (80,6%). Левосторонняя локализация очага поражения преобладала у пациентов с инсомниями (68,5%).

5. Применение препарата мелатонина у пациентов в РВП ОНМК с инсомниями позволяет снижать выраженность тревожно-депрессивных расстройств до 23%, улучшать процесс восстановления утраченных двигательных функций до 10%.

6. Разработанный алгоритм диагностики и лечения инсомний у больных в РВП ОНМК поможет своевременно выявлять и корректировать нарушения сна, что позволит увеличить эффективность реабилитационной помощи, улучшить прогноз и качество жизни больных. Отмечено повышение качества жизни у пациентов в РВП ОНМК с инсомниями на 16,1%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам в РВП ОНМК целесообразно исследовать уровень инсомнических расстройств для разработки адекватной программы медицинской реабилитации.

2. Уточнение феноменологического типа инсомний даст возможность включить индивидуальные особенности в программу реабилитационной лечения, тем самым повысить эффективность оказываемой помощи.

3. Выявленные закономерности развития инсомнических расстройств следует учитывать при составлении индивидуальной программы реабилитации.

4. Для оценки степени выраженности и уточнения характера инсомнических расстройств рекомендовано проведение полисомнографии.

5. Использование предложенного нами алгоритма ранней диагностики инсомний позволит дифференцировать группы пациентов для проведения фармакологического и нефармакологического лечения, что позволит улучшить результаты восстановительного лечения и качества жизни пациентов после перенесенного ОНМК.

6. Мелатонин может быть использован в комплексе с базисной терапией у пациентов в раннем восстановительном периоде. Назначение этого препарата патогенетически обосновано, имеет высокий профиль эффективности и безопасности.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДС	– дневная сонливость
ЗМА	– задняя мозговая артерия
ИАГ	– индекс апноэ/гипопноэ
ИД	– индекс дыхания
КЖ	– качество жизни
НДС	– нарушение дыхания во сне
НС	– нарушения сна
ОВС	– общее время сна
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПИД	– постинсультная депрессия
ПМА	– передняя мозговая артерия
ПСГ	– полисомнография
РВП	– ранний восстановительный период
СМА	– средняя мозговая артерия
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
ШСХС	– шкала субъективных характеристик сна
WASO	– wake after sleep onset

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.**

1. Абраменко, Ю.В. Содержание церебрального нейротрофического фактора у пациентов пожилого возраста в остром периоде ишемического инсульта / Ю.В. Абраменко, Т. А. Слюсарь // Медицинский алфавит № 2. – 2019, – Т. 1. Неврология и психиатрия. – С. 48-51.
2. Апатическая депрессия в пожилом возрасте кинические и нейровизуализационные характеристики / А.С. Аведисова, К.В.Захарова, В.В. Гаскин [и др.] // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. – М. – 2017. – С. 7-17.
3. Боголепова , А.Н. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии / А.Н. Боголетова // CONSILIUM MEDICUM. - 2019.- Т. 21, №2. - С.18-23
4. Вербицкий, Е.В. Тревожность и сон / Е.В. Вербицкий // Журнал высшей нервной деятельности. –2013. – Т. 63, № 1. – С. 6-12.
5. Вербицкий, Е.В. Влияние мелаксена на развитие ночного сна и на показатели метаболизма у пациентов с ишемическим инсультом в острой стадии заболевания / Е.В. Вербицкий, Б.В. Гауфман, Л.А. Цукурова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 123–126.
6. Виноградов, О.И. «Инсомния и расстройства дыхания во сне: новые факторы риска ишемического инсульта?!» / О.И. Виноградов, А.М. Кулагина // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 2, – С. 40–47.
7. Влияние нарушений дыхания во сне на раннее функциональное восстановление при ишемическом инсульте /Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин, М.Ю. Максимова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. –2017. –Т. 9. № 1. – С. 20-26.
8. Гендерные особенности структурной организации сна при синдроме Апноэ /И.М. Мадаева, О.Н. Бердина, Н.В. Семенова, Л.А. Гребенкина, В.В. Мадаев, Л.И. Колесникова // Терапевтический архив. -2016. - Т. 88, №9. -С. 71-77 - DOI: 10.17116/terarkh201688971-77

9. Данилов, А.Б. Мелатонин- уникальная молекула-? / А.Б. Данилов, Ю.М. Курганова // Неврология и психиатрия. –2013. – №57. – С. 26-31.
10. Дати́ева, В.К. Перспективы применения мелатонина в клинической практике / В.К. Дати́ева, Е.Е. Васенина, О.С. Левин // Журнал Современная терапия в психиатрии и неврологии. –2013. –№1, – С.36-40.
11. Дубинина, Е.Е. Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 / Е.Е. Дубинина, Л.В. Щедрина, Г.Э. Мазо // Успехи физиологических наук. – 2018. – Т.49, №1.– С. 28–49.
12. Инсомния и нарушение дневного функционирования / Г.В. Ковров, Е.И. Рассказова, М.А.Лебедев, С.Ю.Палатов // Медсовет. – 2013. – №12, – С.55-59. – DOI:10.21518/2079-701X-2013-12-55-59
13. Инсульт и влияние на его развитие нарушений сна в России/Сибири (Эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ "MONICA") /В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, А.В. Гафарова // Атеросклероз. – 2014. –Т. 10. № 4. – С. 45-48.
14. Кадыков, А.С. Реабилитация неврологических больных / А.С. Кадыков, Л.А. Черникова, Н.В. Шахпаронова . – Москва: МедПресс-Информ, 2014. – 560 с.
15. Клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне средней и тяжелой степени при ишемическом инсульте / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, М.Ю. Максимова, Г.М. Лутохин // Креативная кардиология. – 2018. –Т. 12, № 3. – С. 225 – 235.
16. Ковалева Н.С. Использование количественной электроэнцефалографии при ишемическом инсульте в условиях применения мелатонина. дисс. ... канд. мед.: 14.01.11 / Ковалева Наталья Сергеевна; науч.рук.: В.А. Балязин, Ю.С. Макляков; РГМУ. – Ростов-на Дону, 2010. –168с.
17. Ковальзон, В.М. Нейрофизиология и нейрохимия сна / В.М. Ковальзон // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. 2-е издание, дополненное и переработанное / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медконгресс, 2020. С. 11-57.

18. Ковальзон, В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции – бодрствования и сна / В.М. Ковальзон // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №19. – С.6 – 14.
19. Костенко, Е.В. Влияние коррекции нарушений сна на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших мозговой инсульт / Е.В.Костенко, С.Н. Бобырева // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №9. – С.49-55.
20. Костенко, Е.В. Влияние хронофармакологической терапии мелатонином (мелаксен) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга у пациентов в восстановительном периоде инсульта / Е.В. Костенко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т.117, № 3. – С.56-64.
21. Костенко, Е.В. Коррекция нарушений сна и циркадианных ритмов у пациентов, перенесших мозговой инсульт: возможности применения мелатонина в комплексе медицинской реабилитации. / Е.В.Костенко, Л.В.Петрова // Трудный пациент. – 2018. – Том 16, №4. – С.23-29.
22. Костенко, Е.В. Особенности нарушений сна в раннем восстановительном периоде инсульта /Е.В.Костенко, Л.В.Петрова // Медицинский совет. – 2017. – №10. – С.42-52.
23. Костенко Е.В. Эффективность коррекции нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств препаратом мелаксен с учетом уровня секреции мелатонина у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями / Е.В.Костенко, Л.В.Петрова // Consilium Medicum (приложение Неврология. Ревматология). – 2015. – № 1– С.38–46.
24. Кукушкина, М.П. Характеристика нарушений сна у больных с ишемическим инсультом / М.П. Кукушкина, К.С. Неробеева, В.В. Линьков // В книге: Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной

- фестиваль "Молодые ученые - развитию Ивановской области". –2018. –С. 253-255.
- 25.Кулеш, А.А. Качество и когнитивный статус в остром периоде инсульта у больных с минимальным двигательным дефицитом / А.А. Кулеш, Т.В. Лапаева, В.В. Шестаков // Пермский медицинский журнал. –2013. – Т. 30. № 6. – С. 14-19.
- 26.Кулеш, А.А. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта / А.А.Кулеш, В.В. Шестаков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. –2013. – Т. 113. № 7. – С. 24–28.
- 27.Лапаева, Т.В. Характеристика субъективного качества ночного сна пациентов в остром периоде ишемического инсульта: взаимосвязь с когнитивным и эмоциональным статусом / Т.В. Лапаева // Сборник трудов конференции: Научная сессия Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера. –2015. –С. 43-45.
- 28.Левин, О.С. Первичная и вторичная профилактика инсульта / О.С. Левин, Е.В. Бриль // Журнал Современная терапия в психиатрии и неврологии . – 2016. – №1. – С.4–7.
- 29.Лутохин, Г. М. Синдром нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте / Г. М. Лутохин, Л. А. Гераскина, А. В. Фонякин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. –Т.116, № 12.2. – С. 14–20.
- 30.Ляшенко, Е.А.Расстройства сна у пожилых пациентов / Е.А. Ляшенко, О.С Левин, М.Г. Полуэктов // Журнал Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2015. – №2. – С.4– 9.
- 31.Магомедова К.А. Возможности регистрации суточного паттерна двигательной активности для оценки нарушений сна у лиц старших возрастных групп в госпитальной практике. Дисс... канд. мед.: 14.01.11/ Полуэктов Миаил Гурьевич; науч.ру.: С.С.Никитин, А.С.Кадыков; ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» . - Москва, 2014. -115с.

32. Магомедова, К.А. Особенности нарушений сна у больных пожилого возраста / К.А. Магомедова, М.Г. Полуэктов // Медико-социальная экспертиза и реабилитация..-2013.- Т.16, №3. С.44-46.
33. Магомедова, Н.М. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски /Н.М. Магомедова, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2016. –Т. 10, № 3. – С. 210–219. – DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.
34. Маркин, С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт / С.П. Маркин// Русский медицинский журнал. – 2008. – № 12– С.1677-1681.
35. Медведкова, С.А. Динамика показателей качества жизни больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического полушарного инсульта / С.А. Медведкова // Международный неврологический журнал. –2013. – Т.4, №58 – С.15–22.
36. Мендель, В.Э. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике / В.Э. Мендель, О.И. Мендель // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С.336–342. – DOI: 10.1136/bmj.c4879.
37. Михайлов, В.А. Аффективные постинсультные расстройства: патогенез, диагностика, лечение / В.А. Михайлов, А.К. Дружинин, Н.И. Шова // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2018. –№ 1. – С. 115–119.
38. Михайлов, В.А. Динамика непсихотических расстройств у больных постинсультной эпилепсией в пожилом возрасте после курса восстановительного лечения / В.А. Михайлов, А.К. Дружинин, М.Я. Киссин // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. – М. – 2017. – С. 602-603.
39. Муравьева В.Н. Современные представления о факторах риска и профилактики ОНМК (обзор литературы) / В.Н. Муравьева, Е.Н. Карпова // Международный журнал экспериментального образования. –2014. – №3–2. – С. 59–64.

40. Мелатонин в коррекции нарушений сна у пациентов с перенесенным инсультом / О.И. Виноградов, Д.С. Иванова, Н.Р. Давидов, А.Н. Кузнецов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 86–89.
41. Нарушения дыхания во сне при ишемическом инсульте: связь с локализацией и типом классификации по TOAST / М.В. Кравченко, Л.С. Коростовцева, М.С. Головкова-Кучерявая [ и др.] // Translational Medicine. – 2020. – Т. 7. № 3. – С. 14-20.
42. Нарушения сна и инсульт: данные исследования ЭССЕ-РФ / М.В. Бочкарев, Л.С. Коростовцева, Е.А. Медведева, О. П. Ротарь // Журнал неврологии и психиатрии. – 2019. – Т. 119, № 4, выпуск. 2, – С. 73-80
43. Нарушения сна и риск развития инфаркта миокарда и инсульта у мужчин г. Новосибирск / В.В. Гафаров, Е.А. Громова, И.В. Гагулин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19. № 9. – С. 43-47.
44. Нарушения сна и циркадианных ритмов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Е.В. Костенко, Л.В. Петрова, М.А. Енеева, П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 30-37. – DOI:10.17116/jnevro20151156186-89
45. Нарушения сна и эмоциональные расстройства у больных острым нарушением мозгового кровообращения / Д.Ю. Никифорова, А.А. Малышева, Ф.В. Орлов, М.М. Ермакова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 3. – С. 41.
46. Неврология. Национальное руководство / под ред.: Е.И. Гусева, А.Н. Коноваловой, А.Б. Гехт. – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2018. – 688с.
47. Нуржанова, А.Б. Особенности нарушений сна у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / А.Б. Нуржанова, О.А. Табачкова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. № 5. – С. 713.
48. Оптимизация ранней реабилитации больных с ишемическим инсультом и нарушением дыхания во сне / Г.М. Лутохин, Л.А. Гераскина, А.В. Фонякин,

- М.Ю. Максимова // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* – 2017. – Т. 11. № 2. С. 5-13.
49. Определение роли субъективных методов обследования в оценке качественных характеристик сна / А.Ю. Горцева, Л.С. Коростовцева, М.В. Бочкарев [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2017; – Т. 117, № 4-2. – С. 34-41.
50. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии / А.А. Солкин, Н.Н. Белявский, В.И. Кузнецов, А.Г. Николаева // *Вестник ВГМУ.* – 2012. – №1. – С. 6–14.
51. Парфенов, В.А. Ишемический инсульт / В.А. Парфенов, Д.Р. Хасанова. – Москва: МИА, 2012. – 312с.
52. Пирадов, М.А. Инсульт. Пошаговая инструкция / М.А. Пирадов, М.Ю. Максимова, М.М. Танащян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 272с.
53. Полуэктов, М.Г. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта / М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе // *Медицинский Совет.* – 2015. – №2. – С. 10-15. – DOI:10.21518/2079-701X-2015-2-10-15.
54. Полуэктов, М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна / М.Г. Полуэктов. – 3-е издание. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018. – 255с.
55. Полуэктов, М.Г. Дополнительные возможности восстановления больных, перенесших ишемический инсульт / М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия.* – 2015. – Т. 13, №2. – С. 20–26.
56. Полуэктов, М.Г. Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте / М.Г. Полуэктов, А.М. Нарбут, Н.А. Шувахина // *Медицинский совет.* – 2019. – №18. – С. 18-24.
57. Полуэктов, М.Г. Расстройство сна в пожилом возрасте / М.Г. Полуэктов, К.Н. Срыгин // *Медицинский совет №5.* – 2014. – №5. – С. 74-81 – DOI:org/10.21518/2079-701X-2014-5-74-81
58. Полуэктов, М.Г. Сон и нейропластичность / М.Г. Полуэктов // *Журнал неврологии и психиатрии,* – 2019. – Т. 119, №4-2. – С. 7 –7.

59. Постинсультная депрессия: клинические характеристики и возможности терапии / Р.Г. Акжигитов, И.И. Дачевская, И.Б. Сорокина [и др.] // Международный конгресс, посвященный Всемирному дню инсульта, материалы конгресса. – М. – 2017. – С. 21-29.
60. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения / Ю.В. Свиричев, Л.С. Коростовцева, Н.Э. Звартау [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, №1. – С.10–16.
61. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М.Г. Полуэктов, Р.В. Бузунов, М.В. Авербух [и др.] // Consilium Medicum. Неврология и Ревматология. – 2016. – №2. – С. 41-51.
62. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, М.Ю. Максимова, Г.М. Лутохин // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 2. – С. 12 – 16.
63. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью / М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко [и др.] // Журн. неврол. и психиат. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 26-31.
64. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред.: М.Г. Полуэктова. – Москва: Медфорум, 2016; – 664с.
65. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. Я.И. Левин [и др.] / под ред. М.Г. Полуэктова. – Москва: Медфорум, 2013. – 431с.
66. Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т.8, № 2. – С. 424– 427.
67. Стаховская, Л.В. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта / Л.В. Стаховская, Е.А. Тютюмова, А.И. Федин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т.117, № 8-2. – С.75–80.

- 68.Стрыгин, К.Н. Роль психических факторов в развитии расстройств сна / К.Н. Стрыгин // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – №3. – С.26– 30.
- 69.Стрыгин, К.Н. Современные представления о стрессе и протективной роли сна / К.Н. Стрыгин, М.Г. Полуэктов // Медсовет. – 2015. – №5 – С.70–77.
- 70.Тазартукова, А.Д. Недыхательные нарушения сна у пациентов с инсультом / А.Д. Тазартукова // Трудный пациент. – 2018. – Том 16, №4. – С.30–33.
- 71.Уткина, И.М. Качество жизни и реабилитация больных молодого и пожилого возраста с цереброваскулярными заболеваниями / И.М.Уткина // Вестник Новгородского государственного университета.- 2014. - №78. - С.119-121.УДК 616.831-005.1
- 72.Федин, А.И. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта/ А.И. Федин, К.Р. Бадалян // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 8– 2. – С.95–100.
- 73.Фломин, Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению / Ю.В. Фломин // Международный неврологический журнал. –2014. – Т. 63, №1.– С.89–100.
- 74.Хронобиология и хрономедицина. Руководство / под ред.: С.И.Рапопорта, В.А.Фролова, Л.Г.Хетагуровой. –Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480с.
- 75.Цеева, А.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна у больных инсультом / А.Ю. Цеева, А.В. Зорина, Ю.К. Цеев // Вестник Национального медико-хирургического центра им.Пирогова. –2016. –Т11, №2. – С.113–116.
- 76.Церебральный инсульт / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов [и др.] // Consilium Medicum. –2014. – Т. 16, №12.– С. 13-17.
77. Шишкина, Е.С. Тревожно-депрессивные расстройства в постинсультном периоде / Е.С. Шишкина, Ю.Л. Тараканова В.В. Трынкунас //Медицинское образование сегодня. –2019. –Т.3, №3. – С. 18–26.

78. Abboud, F. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity / F. Abboud, R. Kumar // *J. Clin. Investig.* – 2014. Vol. 124. – P. 1454–1457.
79. Agnew, H.W. Jr. The first night effect: an EEG study of sleep / H.W. Jr. Agnew, W.B. Webb, R.L. Williams // *Psychophysiology.* – 1966. – Vol. 2(3) . – P. 263-266. – DOI : 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x
80. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression / JM Kim, R. Stewart, HJ Kang [et al.] // *J Affect Disord.* -2013.-Vol. 149 (1-3). - P. 93-99. - DOI: 10.1016/j.jad.2013.01.008.
81. Alvaro, P.K. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression / P.K. Alvaro, R.M. Roberts, J.K. Harris // *Sleep.* - 2013.- Vol. 36(7) - P. 1059-1068. -DOI: 10.5665/sleep.2810.
82. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, III: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
83. Assessment of health-related quality of life of post-stroke survivors / M. Mandić, M. Arandjelović, M. Nikolić, N. Rančić // *Acta Medica Medianae.* – 2018. – Vol. 57, №1. – P. 80-88. – DOI: 10.5633/amm.2018.0112
84. Assessment of quality of life in stroke patients with hemiplegia / K. Laurent, M.-P. De Se`ze, C. Delleci [et al.] // *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* – 2011. – Vol. 54, №6. – P. 376–390. – DOI: 10.1016/j.rehab.2011.06.002.
85. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression: a magnetic resonance imaging study of 591 Chinese patients with ischemic stroke / W.K. Tang, J.Y. Lu, Y.K. Chen, W.C. Chu, V Mok, G.S. Ungvari [et al.] // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 44–9. – DOI: 10.1177/0891988710392375.
86. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / Y.K. Loke, J.W. Brown, C.S. Kwok [et al.] // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* – 2012– Vol. 5, №5. – P. 720–728. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783

87. Ayerbe, L. Explanatory factors for the association between depression and long-term physical disability after stroke / L. Ayerbe, S.A. Ayis, S. Crichton, // *Age Ageing*. – 2015. – Vol. 44. – P. 1054–1058. DOI: [10.1093/ageing/afv132](https://doi.org/10.1093/ageing/afv132)
88. Baclofen facilitates sleep, neuroplasticity, and recovery after stroke in rats / A. Hodor, S. Palchykova, F. Baracchi [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2014. – Vol. 1, № 10. – P. 765–777.
89. Berretta, A. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor / A. Berretta, Y. Tzeng, A. Clarkson // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2014. – Vol 14, № 11. – P. 1335–1344. – DOI: [10.1586/14737175.2014.969242](https://doi.org/10.1586/14737175.2014.969242)].
90. Biological and behavioral patterns of post-stroke depression in rats / G. Ifergane, M. Boyko, D. Frank [et al.] // *Can J Neurol Sci*. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 451–461. – DOI: [10.1017/cjn.2017.302](https://doi.org/10.1017/cjn.2017.302)
91. Birkbak, J. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review / J. Birkbak, A. Clark, N. H. Rod // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2014. – Vol. 10, № 1, – P. 103–108. – DOI: [10.5664/jcsm.3376](https://doi.org/10.5664/jcsm.3376).
92. Bloch, K.E. Polysomnography: a systematic review/ K.E Bloch // *Technology and Health Care*. – 1997. – Vol. 5, № 4. – P. 285–305.
93. Brain-Derived Neurotrophic Factor Administration Mediated Oligodendrocyte Differentiation and Myelin Formation in Subcortical Ischemic Stroke / J. Ramos-Cejudo, M. Gutierrez-Fernandez, L. Otero-Ortega, B. Rodriguez-Frutos [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 1. – P. 221–228. – DOI: [10.1161/strokeaha.114.006692](https://doi.org/10.1161/strokeaha.114.006692)
94. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Major Depressive Disorder: Evidence from Meta-Analyses / T. Kishi, R. Yoshimura, T. Ikuta, N. Iwata // *Front Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8, № 308. – DOI: [10.3389/fpsy.2017.00308](https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00308)
95. Brown, DL. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study/ D.L. Brown // *J Clin Sleep Med*. – 2014. – Vol. 15. – P. 887–891.
96. Can acute clinical outcomes predict health-related quality of life after stroke: a one-year prospective study of stroke survivors / Yen Shing Yeoh, Gerald Choon-

- Huat Koh , Chuen Seng Tan , Kim En Lee [et al.]// Health and Quality of Life Outcomes.- 2018- Vol.16(1), № 221 -DOI: 10.1186/s12955-018-1043-3
97. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly / R. Munoz, J. Duran-Cantolla, E. Martinez-Vila [et al.] // Acta Neurol Scand. – 2012. – Vol. 126, №3. – P. 183–188. – DOI:10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x.
98. Changes in chronotype after stroke: a pilot study / T. Kantermann, A. Meisel, K. Fitzthum [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 5, article 287. – DOI: 10.3389/fneur.2014.00287.
99. Circadian rhythm of onset of stroke – in 50 cases of ischemic stroke / M.S. Uddin, M.I. Hoque, M.K. Uddin [et al.] // Mymensingh Med J. – 2015. – Vol. 24, №1. – P. 121-126.
100. Clinical and radiologic correlates of insomnia symptoms in ischemic stroke patients / Y.K. Chen, J.Y. Lu, V.C.T. Mok [et al.] // Int J Geriatr Psychiatry. –2011. –Vol. 26, №5. – P. 451– 457. – DOI: 10.1002/gps.2547.
101. Clinical characteristics and mortality risk in relation to obstructive and central sleep apnoea in communitydwelling elderly individuals: a 7-year follow-up / P. Johansson, U. Alehagen, E. Svanborg [et al.] // Age Ageing. –2012. –Vol. 41, № 4. – P. 468-474. – DOI: 10.1093/ageing/afs019.
102. Clinical outcome after acute ischaemic stroke: the influence of restless legs syndrome / C.A. Medeiros, P.F. de Bruin, T.R. Paiva [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18, №1. – P. 144–149. – DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03099.x.
103. Clinical utility of chosen factors in predicting post-stroke depression: a one-year follow-up / H.M. Wichowicz, D. Gasecki, P. Lass [et al.] // Psychiatr Pol. – 2015. – Vol. 49, № 4. – P. 683-696. – DOI: 10.12740/PP/38439.
104. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke / D.M. Bravata, J. Concato, T. Fried [et al.] // J Clin Sleep Med. –2014. –Vol. 34.– P.1271–1277. – DOI: 10.5665 /SLEEP.1254.
105. Da Silva, R.A. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review / R.A. Da Silva // Sleep Science. –2015. –Vol. 8, №1.– P.36–41.

106. Depression, activities of daily living and quality of life in patients with stroke /H.A. Haghgoo, E.S.Pazuki, A. S. Hosseini, M. Rassafiani // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2013. – Vol. 328. – P. 87-91.
107. Depression after minor stroke: the association with disability and quality of life – A 1 year followup study / Y.Z. Shi, Y.T. Xiang, Y.Yang [et al.] // *Int J Geriatr Psychiatry*. –2016. – Vol. 31– P. 421-427. – DOI: 10.1002/gps.4353.
108. Depression is an independent determinant of life satisfaction early after stroke / Oosterveer Daniëlla M , Mishre Radha Rambaran , Oort Andrea van [et al.] // *J Rehabil Med* . –2017.–Vol. 49. – P. 223–227. –DOI: 10.2340/16501977-2199
109. Depression predictors within six months of ischemic stroke: The DEPRESS Study / V. Guiraud, T. Gallarda, D. Calvet D [et al.] // *Int J Stroke*. –2016.– Vol. 11. – P. 519-525.
110. Determining Quality of Life and Associated Factors in Patients with Stroke / S. EM, M. BOZKURT, M. KARAKO3 [et al.] // *Stroke and Quality of Life*. – 2015.– Vol. 61. – P. 148-54. – DOI:10.5152/tftrd.2015.80090
111. Developmental pathways towards mood disorders in adult life: is there a role for sleep disturbances? / L. Palagini, K. Domschke, F. Benedetti, R.G. Foster [et al.] // *J Affect Disord*.- 2019.- Vol. 243- P. 121-132.
112. Differential changes and interactions of autonomic functioning and sleep architecture before and after 50 years of age / T.B. Kuo, J.Y. Li, H.K. Kuo [et al.] // *Age (Dordr)*. – 2016. – Vol. 38, №1. – P. 5. – DOI: 10.1007/s11357-015-9863-0
113. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke / Ritzenthaler T., Lhommeau I., Douillard S. [et al.] // *Neurosci Lett* . – 2013. – Vol. 544. – P. 1 – 4.
114. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. *Eur. Respir. J*. 2011; 37: 1128–36. –DOI: 10.1183/09031936.00034410.
115. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive and functional outcome of stroke patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled

- trial / J.A. Aaronson, W.F. Hofman, C.A. van Bennekom, [et al.] // *J. Clin Sleep Med.* –2016. –Vol. 12. – P.533–541. –DOI:10.5664/jcsm.5684.
116. Effect of Depression on Stroke Specific Quality of Life: A Survey in Urban Settings of Lahore City / K. Batool, S. Ehsan, U. Maqsood, H. S. Arshad // *Electronic Journal of Biology.* – 2017. – Vol.13, № 4 – P. 391-394.
117. Ellis, C. The association between major depression, health behaviors, and quality of life in adults with stroke / C. Ellis, A.L. Grubaugh, L.E. Egede // *Int J Stroke.* – 2012. –Vol. 7.– P. 536-543.
118. Endothelial dysfunction and arterial stiffness in ischemic stroke the role of sleep-disordered breathing / C.W. Cereda, R. Tamisier, M. Manconi [et al.] // *Stroke.* – 2013 –Vol. 44, № 4. –P. 1175-1178. –DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112. Epub 2013 Mar 7.
119. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea / J.F. Garvey, M.F. Pengo, P. Drakatos [et al.] // *J Thorac Dis.* –2015. –Vol. 7, №5. – P.920-929. –DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
120. Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase B in Cerebellum of Poststroke Depression Rat Model / Li Y, Peng C, Guo X [et al.] // *Chin Med J.* - 2015.- Vol. 128, №21. - P. 2926–2931. - DOI:10.4103/0366-6999.168058.
121. Factors associated with post-stroke depression and fatigue: lesion location and coping styles / C. Wei, F. Zhang, L. Chen [et al.] // *J Neurol.* –2016. – Vol. 263, № 2. – P. 269–276. – DOI: 10.1007/s00415-015-7958-2
122. Factors that influence the severity of post-stroke depression / S. Ilut, A. Stan, A. Blesneag [et al.] // *J Med Life.* – 2017. – Vol. 10. № 3 – P. 167-171.
123. Flaster, M. Poststroke depression: A review emphasizing the role of prophylactic treatment and synergy with treatment for motor recovery / M. Flaster, A. Sharma, M. Rao // *Top Stroke Rehabil.* –2013. –Vol. 20– P. 139-150.
124. Frontal Lobe Atrophy in Depression after Stroke / W.K. Tang, Y.K. Chen, J.Y. Lu [et al.] // *Stroke Res Treat.* –2013. – Vol. 2013. Article ID 424769, 4 pages. – DOI: 10.1155/2013/424769.

125. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
126. Gradually Increased Training Intensity Benefits Rehabilitation Outcome after Stroke by BDNF Upregulation and Stress Suppression / J. Sun, Z. Ke, S. Yip, X.Hu [et al.] // BioMed Research International. -2014.- Vol.2014, №3. - P. 1-8. - DOI: 10.1155/2014/925762
127. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association. American Stroke Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black [et al.] // Stroke. – 2014. Vol. 45, № 7. – P. 2160–2236. – DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
128. Hardeland, R. Neurobiology, Pathophysiology and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction / R. Hardeland // The Scientific World Journal [Internet]. Hindawi Limited. –2012. –Vol. 2012 , № 10. – P. 1–18. –DOI: 10.1100/2012/640389.
129. Health related quality of life loss associated with first-time stroke / Y. S.Yeoh, G.C-H. Koh, C. S. Tan, Tian Ming Tu [et al.] // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 1. – e:0211493. – DOI: 10.1371/journal.pone.0211493.
130. Hermann, D.M. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery / D.M. Hermann, C.L. Bassetti // Neurology. –2016. – Vol. 87, № 13 – P.1407-1416. –DOI: 10.1212/WNL.0000000000003037
131. Horsten, C. The association between stroke, depression, and 5-year mortality among very old people / C. Horsten, H. Lövheim, Y.Gustafson // Stroke. – 2013.– Vol. 44. – P. 2587–2589. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002202.
132. Impact of daytime sleepiness on rehabilitation outcome in the elderly / H. Frohnhofen, R. Popp, K. Frohnhofen [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. –2013. –Vol. 755 – P.103–110. DOI:10.1007/978-94-007-4546-9\_14.
133. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis / S. Baylan , S. Griffiths , N. Grant [et al.] // Sleep Med Rev. – 2020. –Vol. 49:101222 DOI: 10.1016/j.smr.2019.101222

134. Incidence and Types of Sleep Disorders in Patients with Stroke / Z. Pasic, D. Smajlovic, Z. Dostovic [et al.] // *Med Arh.* – 2011. – Vol. 65, № 4. – P. 225-227. – DOI:10.5455/medarh.2011.65.225-227
135. Increase in Blood Levels of Growth Factors Involved in the Neuroplasticity Process by Using an Extremely Low Frequency Electromagnetic Field in Post-stroke Patients / Cichón, Bijak M, Czarny P [et al.] // *Front Aging Neurosci.* – 2018. – Vol.10, №294. –DOI: 10.3389/fnagi.2018.00294
136. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke / S.M. Stahl, H.K. Yaggi, S.Taylor [et al.] // *Sleep Med.* – 2015. – Vol. 16, № 10 – P. 1198-1203. – DOI: 10.1016/j.sleep.2015.07.003. Epub 2015 Jul 17.
137. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea / C. M. Ryan, M. Bayley, R. Green [et al.] // *Stroke* . – 2011. – Vol. 42, № 4. – P. 1062-1067. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597468.
138. Insomnia and health-related quality of life in stroke / W.K.Tang, C. Grace Lau, V. Mok [et al.] // *Top. Stroke Rehabil.* –2015. – Vol. 22, № 3. – P. 201–207. –DOI: 10.1179/1074935714Z.00000000026.
139. Insomnia in central neurologic diseases — Occurrence and management / G. Mayer, P. Jennum, D. Riemann, Y. Dauvilliers // *Sleep Medicine Reviews.* –2011. – Vol. 15, № 6 – P. 369-378. DOI: 10.1016/j.smr.2011.01.005.
140. Insomnia is associated with increased mortality in patients with first-ever stroke: a 6-year follow-up in a Chinese cohort study / L-J Li, Y. Yang, B-Y Guan [et al.] // *Stroke Vasc Neurol.* – 2018– Vol. 3, № 4. – P.197 –202. – DOI: 10.1136/svn-2017-000136. **E**
141. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort / M. P. Wu, H. J. Lin, S.F. Weng [et al.] // *Stroke: J. Cereb. Circ.* – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 1349–1354. – DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003675.

142. Insomnia symptoms and risk for cardiovascular diseases among 0.5 million adults / B. Zheng, Canqing Yu, J.Lv [et al.] // *Neurology*. –2019. – Vol. 93, №23. –P. 2110–2120.
143. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries-the HUNT Study / L.E. Laugsand, L.B. Strand, L.J. Vatten [et al.] // *Sleep*. – 2014. – Vol. 37 , №11. – P. 1777-1786. –DOI: 10.5665/sleep.4170.
144. Is insomnia a risk factor for new-onset asthma? A population-based study in Taiwan / Y.-C. Lin, C.-C. Lai, C.C. Chien [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol.7, №11. –e:018714. – DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018714.
145. Johnson, K.G. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis / K.G.Johnson, D.C, Johnson // *J. Clin. Sleep Med*. – 2010. – Vol. 6, – P.131–137.
146. Kapur, V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics / V.K. Kapur // *Respir. Care*. –2010. – Vol. 55, № 9. – P. 1155–1167. – PMID: 20799998.
147. Kim, S.J. Protective effect of melatonin against transient global cerebralis chemia-inducedneuronal cell damage via inhibition of matrix metalloproteinase-9 / S. J. Kim, S. R Lee // *Life Sci*. –2014– Vol. 94, № 1. – P. 8–16. – DOI: 10.1016/j.lfs.2013.11.013
148. Koh, P.O. Melatonin attenuates decrease of protein phosphatase 2A subunit Binischemic brain injury / P.O. Koh // *J. Pineal Res*. – 2012. – Vol. 52, №1. – P. 57–61. – DOI: 10.1111/j.1600- 079x.2011.00918.x
149. Kostoglou-Athanassiou, I. Therapeutic Applications of Melatonin / I. Kostoglou-Athanassiou // *Ther Adv in Endo and Metab*. – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 13–24. – DOI: 10.1177/2042018813476084.
150. Kruger M.H. Atlas of Clinical Sleep Medicine. 2nd Edition / M.H. Kruger // New York: BMA Medical Book Awards, 2014. 536s.
151. Lam, K-H. Predictors of quality of life 1 year after minor stroke or TIA: a prospective single-centre cohort study / Ka-Hoo Lam, Emma Blom , Vincent I H Kwa // *BMJ Open* .-2019.- Vol.9 :e029697. -DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029697

152. Low triiodothyronine syndrome is a predictor of post-stroke depression / J. Zhao, W. Ren, D. Lv [et al] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 352-353. – DOI:10.1002/gps.4639.
153. Mechanisms of sleepdisordered breathing: causes and consequences / R.S. Leung, V.R. Comondore, C.M. Ryan, D. Stevens // *Pflugers Arch* . – 2012 – Vol. 463, №1. – P. 213–230.
154. Melatonin alleviates brain injury in mice subjected to cecalligation and puncture via attenuating inflammation, apoptosisandoxidativestress:the role of SIRT1 signaling / L. Zhao, R. An, Y. Yang [et al] // *J. PinealRes*. – 2015. – Vol. 59. №2. – P. 230–239. – DOI:10.1111/jpi.12254
155. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics / D. Tan, L. Manchester, L. Qin, R. Reiter // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – Vol. 17, № 12. – Article 2124. – DOI: 10.3390/ijms17122124.
156. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolicallytolerable / L.C.Manchester, A.Coto-Montes, J.A.Boga [et al.] // *J. PinealRes*. –2015. – Vol. 59, № 4. – P. 403–419. – DOI: 10.1111/jpi. 12267
157. Melatonin and Nitrones As Potential Therapeutic Agents for Stroke / A. Romero, E. Ramos, P. Patino [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2016. – Vol. 8. Article 281. –DOI: 10.3389/fnagi.2016.00281
158. Melatonin Antioxidative Defense: Therapeutical Implications for Aging and Neurodegenerative Processes / S. Pandi-Perumal, A. Ba Hammam, G. Brown [et al.] // *Neurotoxicity Research*. –2012. – Vol. 23, № 3. – P. 267-300. –DOI: 10.1007/s12640-012-9337-4.
159. Melatonin Increases Oligodendrocyte Differentiation in Cultured Neural Stem Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology* [Internet] / M. Ghareghani, H. Sadeghi, K. Zibara [et al.] // *Springer Nature*. –2016. – Vol.37 №7, – P.1319–1324. – DOI:10.1007/s10571-016-0450-4.

160. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme [et al.] // *Curr Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, № 3– P. 434-443. –DOI: 10.2174/1570159X14666161228122115
161. Melatonin preserves blood-brain barrier integrity and permeability via matrix metalloproteinase-9 inhibition / H. Alluri, R.L. Wilson, C. Anasooya Shaji [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, –e0154427. – DOI: 10.1371/journal.pone.0154427
162. Menter, M.A. Impact of Clobetasol propionate 0.05% spray on health-related quality of life in patients with plaque psoriasis / M.A. Menter, S.W. Caveney, R.W. Gottschalk // *J Drugs Dermatol.* – 2012. – Vol. 11, № 11. – P. 1348–1354.
163. Min, K.B. Health-related quality of life is associated with stroke deficits in older adults / K.B. Min, J.Y. Min // *Age Ageing.* – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 700–704. – DOI: 10.1093/ageing/afv060 PMID: 25994186.
164. Mitoiu, B. I. Advantages and limitations of generic tools for evaluating the quality of life in patients with spastic hemiparesis / B. I. Mitoiu, D. G. Minca // *Sports Medicine Journal.* – 2013. – Vol. 9, № 4, – P. 2217-2220.
165. Multicenter Assessment of Health-Related Quality of Life (HRQOL) Among Stroke Survivors / S. H. Goma, S. A. Mahran, D. G. Mahran [et al.] // *Journal of neurology and neuroscience.* – 2016. – Vol. 7, № 3. Article 96. –DOI: 10.21767/2171-6625.100096.
166. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and metaanalysis / L. Ayerbe, S. Ayis, C.D. Wolfe [et al.] // *Br J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 202. – P. 14-21.
167. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke / C.A. Medeiros, V.M. Bruin, C. Castro-Silva [et al.] // *Rev Assoc Med Bras.* – 2011. – Vol. 57, № 5. – P. 559–564. – DOI: 10.1590/s0104-42302011000500015.
168. Neurotrophic and Antidepressant Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor Require Vascular Endothelial Growth Factor / S. Deyama, E. Bang, T. Kato [et

- al.] // *Biol Psychiatry*.- 2019. - Vol. 86, №2. - P. 143-152.-  
DOI:10.1016/j.biopsych.2018.12.014
169. Nickel, A. Post-stroke depression: impact of lesion location and methodological limitations—a topical review / A. Nickel, G. Thomalla // *Front Neurol*. – 2017.– Vol. 8, article 498. – DOI: 10.3389/fneur.2017.00498.
170. Nudo, R.J. Recovery after brain injury: mechanisms and principles / R.J. Nudo // *Front. Hum. Neurosci*. – 2013. – Vol. 7, article 887. – DOI: 10.3389/fnhum.2013.00887
171. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Wang, Y. Ouyang, Z. Wang [et al.] // *Intl J Cardiol*. –2013. – Vol. 169, № 3. – P. 207– 214. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.088.
172. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction / E.R. Cho, Kim Hyun , Suk Seo Hyung [et al.] // *Journal of sleep research*. –2013. –Vol. 22, № 4. – P. 452–458. –DOI: 10.1111/jsr.12034
173. Outstanding symptoms of poststroke depression during the acute phase of stroke / T. Nakase, M .Tobisawa, M .Sasaki, A.Suzuki // *PLoS One* .- 2016. -Vol. 11, №10. - DOI:10.1371/journal.pone.0163038
174. Palma, J.A. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review / J.A. Palma, E. Urrestarazu, J. Iriarte // *Sleep Med*. – 2013. – Vol. 14, № 3. – P. 229-236. –DOI:10.1016/j.sleep.2012.11.019
175. Park, Da-In. Poststroke Sleep Disorders / Da-In Park, Smi Choi-Kwon // *Journal of Neuroscience Nursing*. – 2018. – Vol. 50, № 6. Article 1 . – DOI: 10.1097/JNN.0000000000000404.
176. Polysomnographic parameters among patients with acute ischemic or hemorrhagic stroke / E. Paj edien `e, A. Paj eda, G. Urnie`zi—ut `e [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26, №2. – P. 659-660. –DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31768-0

177. Polysomnographic characteristics of sleep in old age patients. Abstracts / S. Valiensi, S. Maggi, P. Leon [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 14. – P. 239–317 – DOI: 10.1016/j.sleep.2013.11.713
178. Polysomnographic Characteristics of Sleep in Stroke: A Systematic Review and Meta- Analysis / C. Baglioni, C. Nissen, A. Schweinoch [et al.] // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11, №3– e0148496. – DOI : 10.1371/journal.pone.0148496.
179. Ponsaing, Laura B. Polysomnographic indicators of mortality in stroke patients / Laura B. Ponsaing, Helle K. Iversen, Poul Jennum // *Sleep Breath*. – 2017– Vol. 21, № 2. – P. 235–242 –DOI: 10.1007/s11325-016-1387-z.
180. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea / A. Svatikova, R. D. Chervin, J. J. Wing [ et al.] // *Sleep Med*. –2011. – Vol. 12, №3. – P. 262-266. – DOI: 10.1016/j.sleep.2010.12.008.
181. Post – Stroke Depression: A Review /O. C. Ibrahimagic , D. Smajlovic, S. Kunic [et al.] // *Mater Sociomed*. –2019. – Vol. 31, №1. – P. 31-34. – DOI: 10.5455/msm.2019.31.31-34.
182. Post-stroke depression and lesion location: a hospital based cross-sectional study / P. Rajashekar, K. Pai, R. Thunga, B. Unnikrishnan // *Indian J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 55, № 4 – P. 343 –348 . –DOI:10.4103/0019-5545.120546.
183. Post-stroke depression and lesion location: A systematic review / N. Wei, W. Yong, X. Li [et al.] // *J Neurol*. –2015. – Vol. 262, № 1. – P. 81-90. – DOI: 10.1007/s00415-014-7534-1.
184. Post-stroke depression inhibits improvement in activities of daily living in patients in a convalescent rehabilitation ward / K. Tsuchiya, T. Fujita, D. Sato [et al.] // *J Phys Ther Sci*. –2016. – Vol. 28, №8. – P. 2253–2259. – DOI: 10.1589/jpts.28.2253.
185. Post-stroke depression: different characteristics based on follow-up stage and gender-a cohort perspective study from Mainland China / Z. Wang, M. Zhu, Z. Su [et al.] // *Neurol Res*. – 2017. – Vol. 39, № 11. – P. 996–1005. – DOI: 10.1080/01616412.2017.1364514.

186. Predictors of health-related quality of life in community-dwelling stroke survivors: a cohort study / J. White , P. Magin , J. Attia , J. Sturm , P. McElduff , G. Carter // *Fam Pract.* -2016.- Vol. 33, №4. - P. 382-387. - DOI: 10.1093/fampra/cmw011.
187. Predictors of health-related quality of life in stroke patients after neurological inpatient rehabilitation: a prospective study / M. Katona, R. Schmidt, W. Schupp, E. Graessel // *Health and Quality of Life Outcomes.* –2015. – Vol. 13, №1, article 58 – DOI: 10.1186/s12955-015-0258-9.
188. Predictors of Remission of Early-Onset Poststroke Depression and the Interaction Between Depression and Cognition During Follow-Up / Huang Jing, Zhou Fu-Chun, Guan Boyuan [et al.] // *Original research in Frontiers in Psychiatry.* – 2019. – Vol. 9, article 738. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00738
189. Prevalence of insomnia-related symptoms continues to increase in the Finnish working-age population / E. Kronholm, T. Partonen, M. Harma, C. Hublin, T. Lallukka, M. Peltonen [et al.] // *J Sleep Res.* -2017. -Vol. 25. №4. - P. 454–457. - DOI: 10.1111/jsr.12398
190. Prevalence of sleep apnea at the acute phase of ischemic stroke with or without thrombolysis / J. K. Huhtakangas, J. Huhtakangas, R. Bloigu [et al.] // *Sleep Med.* – 2017. – Vol. 40. – P. 40–46. – DOI: 10.1016/j.sleep.2017.08.018.
191. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis / A. Seiler, M. Camilo, L Korostovtseva [et al.] // *Neurology.* – 2019. – Vol. 92, № 7 – P. 648-654. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000006904
192. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells / X. Yu, Z. Li, H. Zheng [et al.] // *Cell Proliferation.* – 2017. – Vol. 50, №2. – e:12323. – DOI:10.1111/cpr.12323.
193. Quality-of-life and disability in patients with stroke / M. Cerniauskaite, R. Quintas, E. Koutsogeorgou [et al.] // *Am J Phys Med Rehabil.* –2012. –Vol. 91. – P. 39–47.

194. Quality of life in aphasic patients 1 year after a first stroke / Michèle Koleck, Kamel Gana, Claire Lucot, Bénédicte Darrigrand // *Quality of Life Research* January. – 2017, – Vol. 26, № 1, – P. 45–54. – DOI: 10.1007/s11136-016-1361-z.
195. Quality of life in stroke patients in residual stroke period and its determinants / E. Molchanova, V. Polunina, B. Polyayev [et al.] // *Bulletin of RSMU*. – 2020. – Vol. 6. – P. 129–134.
196. Rasch, B. About sleep's role in memory / B. Rasch, J. Born // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol. 93, №2 – P. 681–766.
197. Relapse insomnia increases greater risk of anxiety and depression: evidence from a population based 4-year cohort study / P.J. Chen C.L. Huang S.F. Weng [et al.] // *Sleep Med.* – 2017. – Vol. 38. – P. 122–129.
198. Richter, C. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness / C. Richter, I.G. Woods, A.F. Schier // *Annu. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 37. – P. 503-531. – DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150447.
199. Risk factors for post-stroke depression: A Meta-analysis / Y. Shi, D. Yang, Y. Zeng, W. Wu // *Front Aging Neurosci.* – 2017. – Vol. 9. – P. 218. – DOI: 10.3389/fnagi.2017.00218.
200. Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease / M. Sánchez-de-la-Torre, F. Campos-Rodriguez, F. Barbé // *Lancet Respir Med.* – 2013. – Vol. 1. № 1. – P. 61–72. – DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70051-6.
201. Sangam, S. (2018). Post-stroke Depression: Epidemiology, Diagnosis, Risk Factors, and Management / S. Sangam // *J Neurol Disord.* – 2018. – Vol. 6, №6. Article 384. – DOI: 10.4172/2329-6895.1000394.
202. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9 48 4) / ML Molendijk, P. Spinhoven, M. Polak [et al.] // *Mol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 19(7) – P. 791–800. DOI: 10.1038/mp.2013.105.
203. Severely Disturbed Sleep in Patients With Acute Ischemic Stroke on Stroke Units / Hofmeijer Jeannette, Kaam Ruud van, Vermeer Sarah E [et al.] // *A Pilot Study*

- Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 10, article 1109. – DOI:  
10.3389/fneur.2019.01109
204. Shockey, T.M. Short sleep duration by occupation group — 29 states, 2013–2014 / T.M. Shockey, A.G. Wheaton // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2017. – Vol. 66, № 8 – P. 207–213. – DOI: 10.15585/mmwr.mm6608a2
205. Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort / A. Westerlund, R. Bellocco, J. Sundström [et al.] // *Eur J Epidemiol*. – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 463–473. – DOI: 10.1007/s10654-013-9802-2.
206. Sleep complaints among patients with acute ischemic or hemorrhagic stroke / A. Pajęda, E. Pajędienę, G. Urnieżi—utę [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26, № 2. – P. 659–660. – DOI:10.1016/S0924-977X(16)31769-2
207. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis / L. Shi, S.-J. Chen, M.-Y. Ma [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2018. – Vol. 40. – P. 4–16. – DOI: 10.1016/j.smr.2017.06.010.
208. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / F. P. Cappuccio, L. D'Elia, P. Strazzullo [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2010. – Vol. 33, № 5. – P. 585–592.
209. Sleep-disordered breathing among acute ischemic stroke patients in Brazil / M.R. Camilo, S.V. Schnitman, H.H. Sander // *J Clin Sleep Med*. – 2016. – Vol. 19. – P. 8–12. – DOI: 10.1016/j.sleep.2015.11.008
210. Sleep disturbance impairs stroke recovery in the rat / C. Zunzunegui, B. Gao, E. Cam [et al.] // *Sleep*. – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 1261–1269. – DOI:10.5665/SLEEP.1252.
211. Sleep duration and risk of fatal and non-fatal stroke: a prospective study and meta-analysis / Y. Leng, F.P. Cappuccio, N.W. Wainwright [et al.] // *Neurology*. – 2015. – Vol. 84, № 11. – P. 1072–1079. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000001371.

212. Sleep function: toward elucidating an enigma / J.M. Krueger, M.G. Frank, J. P. Wisor, S. Roy // *Sleep. Med. Rev.* – 2016. – Vol. 28. – P. 46–54. – DOI: 10.1016/j.smr.2015.08.005.
213. Sleep promotes branchspecific formation of dendritic spines after learning / G. Yang, C. S. Lai, J. Cichon [et al.] // *Science.* – 2014. – Vol. 344, № 6188. – P. 1173–1178. – DOI: 10.1126/science.1249098.
214. Sleepwake disorders in stroke-increased stroke risk and deteriorated recovery? An evaluation on the necessity for prevention and treatment / S.B. Duss, A.K. Brill, P. Bargiotas [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep.* –2018.–Vol. 18, №10. – P.72.
215. Sleep-Wake Patterns during the Acute Phase after First-Ever Stroke / L. N. Bakken, K. A. Lee, H. S. Kim // *Stroke Research and Treatment Volume 2011*, article ID 936298, 7 pages. – DOI: 10.4061/2011/936298.
216. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders / A. Ferre, M. Ribo, D. Rodriguez-Luna [et al.] // *Neurologia.* –2013.–Vol. 28, № 2. – P.103-118.
217. The Association between Insomnia and Increased Future Cardiovascular Events: A Nationwide Population-Based Study / C.Y. Hsu, Y.-T. Chen, M.-H. Chen [et al.] // *Psychosom Med.* – 2015. – Vol.77, №7. –P. 743-751. – DOI: 10.1097/PSY.0000000000000199
218. The associations between insomnia and health-related quality of life in rehabilitation units at 1 month after stroke / W.H. Kim, H.Y. Jung, H.Y. Choi [et al.] // *J. Psychosom Res.* –2017–. Vol. 96– P. 10- 14. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.008.
219. The association between lesion location, sex and poststroke depression: meta-analysis / Y. Zhang, H. Zhao, Y. Fang [et al.] // *Brain Behav.* –2017. – Vol. 7, №10. – e:00788. – DOI:10.1002/brb3.788.
220. The Association of Lesion Location and Sleep Related Breathing Disorder in Patients with Acute Ischemic Stroke / A. L. Fisse, A. Kemmling, A. Teuber [et al.] // *PLoS One.* – 2017. Vol.12, № 1. – e:0171243 – DOI:10.1371/journal.pone.0171243 January 30, 2017

221. The Course and Impact of Poststroke Insomnia in Stroke Survivors Aged 18 to 65 Years: Results from the Psychosocial Outcomes In Stroke (POISE) Study. / N. Glozier, T.J. Moullaali, B. Sivertsen [et al.] // *Cerebrovasc Dis Extra.* – 2017.– Vol. –7, №1 – P.9-20. –DOI: 10.1159/000455751. Epub 2017 Feb 3.
222. The effect of post-stroke depression on rehabilitation outcome and the impact of caregiver type as a factor of post-stroke depression / D.H. Ahn, Y.J. Lee, J.H. Jeong [et al.] // *Ann Rehabil Med.* –2015. –Vol. 39.– P. 74-80.
223. The Effect of Sleep Disturbances on the Functional Recovery of Rehabilitation Inpatients Following Mild and Moderate Stroke / K.L. Joa , W.H. Kim , H.Y. Choi [et al.] // *American journal of physical medicine & rehabilitation .* – 2017. – Vol. 96, № 10. – P. 734-740. – DOI: 10.1097/PHM.0000000000000744
224. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature / R.B. Costello, C.V. Lentino, C.C. Boyd [et al.] // *Nutr J.* –2014. –Vol. 13.– P.106.
225. The impact of ischemic cerebral stroke on the quality of life of patients based on clinical, social, and psychoemotional factors / M. Dabrowska-Bender, M. Milewska, A .Gołabek [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* –2017. –Vol. 26.– P.101–107. – DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.036
226. The importance of quality of life in patients with alcohol abuse and dependence / C. Ugochukwu, K.S. Bagot, S. Delaloye [et al.] / *Harv Rev Psychiatry.* –2013. – Vol. 21(1) – P. 1–17. – DOI: 10.1097/ HRP.0b013e31827fd8aa.
227. The influence of early depressive symptoms, social support and decreasing self-efficacy on depression 6 months post-stroke / M. Volz, J. Möbus, C. Letsch, K. Werheid // *J Affect Disord.* –2016. – Vol. 206 – P. 252–255. – DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.041.
228. The prevalence and clinical significance of sleep disorders in acute ischemic stroke patients-a questionnaire study / K.T. Kim, H.J. Moon, J.G. Yang [et al.] // *Sleep Breath .* –2017. – Vol. 21, № 3.– P. 759–765. – DOI: 10.1007/s11325-016-1454-5.

229. The prevalence of insomnia in the general population in China: a meta-analysis / X-L Cao, S-B Wang, B-L Zhong, L. Zhang [et al.] // PLoS One. - 2017. - Vol. 12, №2 :e0170772. - DOI:10.1371/journal.pone.0170772
230. The prevalence of stroke and depression and factors associated with depression in elderly people with and without stroke / C. Hörnsten, H. Lövheim, P. Nordström [et al.] // BMC Geriatr . -2016.- Vol. 16, № 1. – P. 174. – DOI: 10.1186/s12877-016-0347-6.
231. The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke / Y-Z. Shi, Y-T. Xiang, S-L. Wu, N. Zhang, J. Zhou, Y. Bai, [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 – e:100456. – DOI: 10.1371/journal.pone.0100456.
232. The relationship between sleep disturbance and functional status in mild stroke patients / J. Kim, Y. Kim, K. I. Yang, [et al.] // Ann. Rehabil. Med. – 2015. – Vol. 39, №4, – P. 545–552. – DOI: 10.5535/arm.2015.39.4.545.
233. The role of sleep in recovery following ischemic stroke: A review of human and animal data / S. B. Duss, A. Seilera, M. H. Schmidt [et al.] // Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms. – 2016. – Vol. 2. – P. 94–105. – DOI: 10.1016/j.nbscr.2016.11.003
234. Troyan, A. S. The Diagnostic Value of the Combination of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Insulin-Like Growth Factor-1 for Major Depressive Disorder Diagnosis and Treatment Efficacy /A. S. Troyan, O.A. Levada // Front Psychiatry. -2020.- Vol. 11. P. 800. - DOI: 10.3389/fpsy.2020.00800.
235. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review / T. Kendzerska, T. Mollayeva, A.S. Gershon [et al.] // Sleep Med Rev. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 49–59. – DOI:10.1016/j.smr.2013.01.003.
236. Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort/ H.A. Chami, J.D. Fontes, R.S. Vasan [et al.] // J Clin Sleep Med. –2013. – Vol. 36. – P.763 –768.

237. Villa, R.F. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment / R.F. Villa, F. Ferrari, A. Moretti // *Pharmacology & therapeutics* . –2018. – Vol. 184. – P. 131–144. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005.
238. Wallace, D.M. Sleep disorders and stroke / D. M. Wallace, A. R. Ramos, T. Rundek // *Int J Stroke*. – 2012. – Vol. 7, № 3 – P. 231–242. – DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00760.x.
239. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study / M.P. Mansukhani, M.F. Bellolio, B.P. Kolla [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis* . –2011. – Vol. 20, №5. – P. 401–405. – DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.011.
240. Wottrich, A.W. On parallel tracks: newly home from hospital—people with stroke describe their expectations / A.W. Wottrich, K. Åström, M. Löfgren // *Disab Rehabil*. –2012. – Vol. 34, № 14. – P. 1218–1224. – DOI: 10.3109/09638288.2011.640381.

