

Е.В. КОСТЕНКО^{1,2}, д.м.н., Л.В. ПЕТРОВА², к.м.н.¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва² Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СНА В РАННИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЙ ПЕРИОД ИНСУЛЬТА

И ВОЗМОЖНОСТИ ХРОНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Нарушения сна, когнитивные, эмоциональные и двигательные расстройства, качество жизни требуют комплексного изучения при реабилитации пациентов, перенесших инсульт. Цель исследования – изучить эффективность хронотерапии (Мелаксен®) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга (BDNF) с учетом уровня секреции мелатонина (6-COMT) у пациентов в ранний восстановительный период церебрального инсульта (ЦИ). Материалы и методы. Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта (средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года). Основные группы пациентов, наряду со стандартной схемой лечения, получали фототерапию и Мелаксен® 3 мг/сут в течение 3 мес. Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании динамики нарушений сна, психоэмоционального статуса, концентрации нейротрофического фактора мозга BDNF, уровня 6-COMT в моче. Результаты и заключение. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность хронотерапии (Мелаксен®, фототерапия) при реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Достоверно повышалась концентрация нейротрофического фактора мозга BDNF, 6-COMT в моче, что коррелировало с улучшением сна, когнитивного и эмоционального статуса, двигательных расстройств и качества жизни пациентов.

Ключевые слова: инсульт, медицинская реабилитация, хронотерапия, Мелаксен®, нарушение сна, когнитивные нарушения, депрессия, нейротрофический фактор мозга BDNF, 6-COMT.

E.V. KOSTENKO^{1,2}, L.V. PETROVA²¹ Pirogov Russian National Research Medical University;² Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of Moscow Healthcare Department

SLEEP DISORDERS IN THE EARLY RECOVERY PERIOD OF CEREBRAL STROKE AND THE POSSIBILITY OF CHRONOTHERAPEUTICAL CORRECTION

Sleep disorders in patients in the early rehabilitation period of stroke were studied. It was shown the effectiveness of the chronotherapy (phototherapy and drug Melaxen®) on the dynamics of sleep disturbance, cognitive, emotional and movement disorders, quality of life in the rehabilitation of stroke patients. The concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in blood serum and the level of 6-SOMT in the urine were assessed. The purpose of research was to study the effectiveness of chronotherapy (phototherapy and Melaxen®) on the dynamics of sleep disturbances, cognitive and emotional disorders, BDNF and the level of secretion of melatonin (6-SOMT) in patients after cerebral stroke in the early recovery periods. Materials and methods. We examined 112 patients in the early rehabilitation period of stroke (mean age of 58.0 ± 9.74 years). The main groups of patients along with standard treatment received phototherapy and Melaxen® 3mg/day for 3 months. Sleep quality, cognitive and emotional status, concentration of BDNF in blood serum and night urinary level of 6-sulfatoxymelatonin were assessed. The results and conclusion. The study demonstrated the high efficacy of chronotherapy with Melaxen® in the rehabilitation of patients in early recovery period of stroke. Chronotherapy significantly increased the concentration of BDNF and 6-SOMT, improved cognitive function and sleep parameters, reduced the level of anxiety and depression in the early recovery period of stroke.

Keywords: stroke, medical rehabilitation, chronotherapy, Melaxen®, sleep disorders, depression, brain-derived neurotrophic factor BDNF, 6-SOMT.

Высокая социальная значимость и актуальность острых сосудистых заболеваний головного мозга обусловлена их широкой распространенностью (ВОЗ сообщает ежегодно о 16 млн случаях) и высокой инвалидизацией населения. Поражения головного мозга приводят к развитию сложно обратимых функциональных изменений высшей нервной деятельности, очаговым неврологическим нарушениям, утрате трудоспособности [1–2].

Расстройства сна являются одним из этиологических факторов инсульта, повышают риск повторного инсульта

и затрудняют восстановление. Поэтому изучение нарушений ночного сна у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) представляет не только научный интерес, но и имеет практическое значение в отношении прогноза, лечебных и реабилитационных мероприятий [3–6].

В метаанализе 29 работ (Университетская клиника г. Эссен, 2016), в которых оценивали нарушения сна у 2 343 пациентов, перенесших ишемический (ИИ), геморрагический инсульты (ГИ) или транзиторную ишемиче-

скую атаку (ТИА), были выделены 2 группы расстройств сна: 1) нарушение дыхания во время сна; 2) расстройства сна и бодрствования. Нарушения сна выявлены у 72% пациентов ИИ, у 63% пациентов с ГИ и у 38% пациентов с ТИА. Многие пациенты имели расстройства сна до инсульта. Нарушения сна после инсульта без соответствующей коррекции затрудняют восстановление пациента. Также было показано, что сон влияет на процессы нейропластичности. На основании полученных данных сделан вывод, что расстройства сна (бессонница, синдром беспокойных ног и гиперсомния) увеличивают риск развития инсульта, а пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуют контролировать сон [7].

На сегодняшний день установлено, что расстройства сна не просто служат одним из наиболее характерных проявлений десинхроноза и маркером нарушений процессов адаптации, но и в подавляющем большинстве случаев сопряжены с нарушениями аффективной и когнитивной сферы [8–10].

Нарушения сна при церебральном инсульте (ЦИ), по данным полисомнографического исследования, достигают 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон – бодрствование» и синдрома «апноэ во сне» [3, 6]. Инсомнии характеризуются изменением продолжительности сна, частыми ночными пробуждениями, отсутствием удовлетворенности ночным сном, появлением «тяжести» в голове. При полисомнографическом исследовании выявлены увеличение I и II стадий, уменьшение III и IV стадий фазы медленного сна (ФМС) и сокращение фазы быстрого сна (ФБС). Расстройства цикла «сон – бодрствование» обусловлены поражением гипоталамических структур, связанных с «внутренними часами», или их связей. Чаще это наблюдается при множественных лакунарных инсультах. У больных с выраженными когнитивными нарушениями наблюдается инверсия цикла «сон – бодрствование» с бессонницей в ночное время и сонливостью днем. Эти состояния сопровождаются поведенческими нарушениями и затрудняют реабилитацию больных [6–7].

По данным М.Г. Полуэктова, в остром периоде ИИ частота встречаемости синдрома обструктивного апноэ во сне составляет 36% [14]. Нарушения дыхания во сне у пациентов, перенесших инсульт, обуславливают худшую эффективность реабилитации. Показано, что наличие обструктивного апноэ сна сопровождается большей функциональной недостаточностью и увеличением длительности госпитализации [15–16].

В целом для всех стадий и форм ОНМК характерны изменения механизмов генерации сна и его поддержания [17]. Причиной являются не только повреждение и гибель мозговой ткани локального характера, но и расстройства общей и местной гемодинамики, развитие отека и смещения вещества головного мозга, попадание крови в ликворные пути, раздражение структур ствола мозга. Наибольшее влияние на сон оказывают характер, размер, локализация очага и стадии заболевания [18].

ГИ по сравнению с ИИ приводит к наиболее грубым расстройствам ночного сна: резкое сокращение продолжительности сна, частые и длительные пробуждения, уве-

личение представленности I стадии. При благоприятном исходе ГИ восстановление структуры сна происходит быстрее, чем при ИИ. Это объясняется тем, что при ИИ имеется очаг некротического распада ткани головного мозга, а при геморрагии повреждение происходит вследствие расслоения структур мозга излившейся кровью [18].

Большой ЦИ приводит к распространенному отеку полушария, иногда и противоположного, возникновению процессов сдавления ствола головного мозга, что сопровождается грубыми расстройствами сна. В исследованиях показано, что максимальная приближенность очага к срединным структурам и ликвороносным путям (медиальное расположение) приводит к более грубым расстройствам количественных и качественных характеристик сна. Так, медиальный очаг с захватом таламических структур характеризуется исчезновением на стороне поражения «сонных веретен» (ЭЭГ-признаков II стадии сна). Латерально расположенные процессы сопровождаются менее грубыми расстройствами сна [18].

Более грубые расстройства наблюдают при правополушарных МИ: уменьшается длительность δ -сна и ФБС, удлиняются период бодрствования и I стадия, продолжительность засыпания; увеличивается количество пробуждений, отмечается низкий коэффициент эффективности сна. Причиной является повреждение глубинных механизмов взаимосвязи правого полушария и гипногенных структур мозга. Кроме расстройств сна, отмечают более грубые изменения вегетативной регуляции (аритмия, нестабильные цифры АД). Левое полушарие тесно связано с активирующими системами мозга. Существует мнение, что это причина частого нарушения сознания при левополушарных инсультах. При локализации процесса в области варолиева моста резко снижается длительность фазы быстрого сна, а ее латентный период увеличивается. Бульбарная симптоматика сопровождается снижением продолжительности δ -сна [18].

Острейшая стадия инсульта (1-я неделя) характеризуется рядом клинических и полисомнографических особенностей. Грубые расстройства сознания (сопор, кома) сопровождаются диффузной медленноволновой активностью, исключающей возможность выделения отдельных стадий сна. Появление на фоне диффузной общемозговой электрической активности отдельных стадий и феноменов сна является прогностически благоприятным признаком. При сохранном сознании в острейший период часто встречаются полифазность и инверсия цикла «сон – бодрствование» вследствие циркадианных расстройств. При наличии общемозговой симптоматики наблюдаются частые пробуждения, уменьшение δ -сна и отсутствие ФБС [18].

Структура сна различается в зависимости от того, в какое время суток возник ЦИ. Характерным признаком для инсульта, развившегося во время сна, является высокая представленность ФБС, что в комплексе с «вегетативной бурей», сопровождающей данную фазу, может быть одной из причин возникновения ОНМК именно в данное время суток. У пациентов с «утренним инсультом» в сравнении с «дневным» и «ночным» отмечается наименьшее время ФБС [18].

Если в течение 7–10 дней после перенесенного инсульта нет восстановления нормальной картины сна, то это прогностически неблагоприятно [19]. Для профилактики, лечения и реабилитации после ЦИ рекомендуется восстановление и поддержание естественного биоритма «сон – бодрствование».

С учетом вышеописанной стратегии фармакотерапии нарушений сна у больных с ЦИ заключается не в достижении однократового гипногенного эффекта, а в нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Именно с таких позиций оцениваются преимущества мелатонина в качестве регулятора цикла «сон – бодрствование». Являясь естественным хронобиотиком, мелатонин синхронизирует циркадианные биоритмы, обеспечивает нормализацию десинхронизированной деятельности ЦНС. Экзогенный мелатонин, принимаемый в вечернее время, стабилизирует работу супрахиазмальных ядер гипоталамуса и обозначает точку отсчета для определения субъективного темного времени суток, открывая «ворота сна» [20–21]. В ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние мелатонина на дневную сонливость, сокращение периода засыпания и количество ночных пробуждений, восстановление нарушенной инициации сна у больных с ЦИ [22–26].

В работе Гасанова Р.Л. показана эффективность препарата мелатонина в дозе 3 мг/сут для коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» у больных МИ [3]. У 60 больных в остром периоде ИИ показано, что включение в схему комплексной терапии Мелаксена® в дозе 6 мг/сут способствовало более быстрому и полноценному восстановлению двигательных нарушений, улучшению функции черепно-мозговых нервов; наблюдалась быстрая нормализация ряда электрофизиологических параметров: изменения активности в δ - и θ -диапазонах ЭЭГ [27].

Мелатонин является уникальным биорегулятором, адаптогеном и стабилизатором деятельности всего организма. Коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина затрагивает нормализацию деятельности различных структур мозга, обеспечивающих процессы комплексной центральной регуляции. В эксперименте и клинике были выявлены мнемотропные свойства мелатонина (улучшение вербальной и зрительной памяти) [28]. Анксиолитическое действие мелатонина рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протективного потенциала. Мелатонин обладает как прямым («ловушка» свободных радикалов), так и непрямым антиоксидантным действием (активатор естественной антиоксидантной системы организма – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона) [29–30]. Доказана способность мелатонина ослаблять проявления глутаматной эксайтотоксичности и процессы апоптоза, активировать нейрональные ростовые факторы – NGF и BDNF [31–32].

В связи с вышеизложенным актуальным является изучение особенностей нарушений регуляции цикла «сон – бодрствование» у больных с МИ и возможности его хронотерапевтической коррекции с целью повышения эффективности реабилитационных исходов.

Цель исследования – изучить влияние хронотерапии (фототерапия, мелатонин) на динамику нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств, нейротрофического фактора мозга (BDNF) с учетом уровня секреции мелатонина (6-COMT) у пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом в раннем восстановительном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта: 47 мужчин (41,9%) и 65 женщин (58,1%), в среднем через 89 ± 9 дней после заболевания. В исследование включили пациентов трудоспособного возраста от 55 до 65 лет (средний возраст $58,0 \pm 9,74$ года; медиана – 61 год). ИИ перенесли 65 человек, ГИ – 47. Диагноз инсульта был подтвержден КТ/МРТ головного мозга. Среди пациентов с ИИ у 27 (41,5%) очаг локализовался в правом полушарии; у 32 (49,2%) – в левом полушарии; у 6 (9,3%) – в стволе мозга и/или мозжечке. Субарахноидальное кровоизлияние перенесли 15 пациентов (31,9%); кровоизлияние в правое полушарие выявлено у 12 больных (25,5%), в левое полушарие – у 19 пациентов (40,4%), кровоизлияние в ствол мозга – у 1 пациента (2,2%). Пациенты обеих групп были полностью сопоставимы (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика больных с ИИ и ГИ при включении в исследование

Группа пациентов	Ишемический инсульт (n = 65)	Геморрагический инсульт (n = 47)
Возраст (лет)	$61,3 \pm 2,47$	$54,6 \pm 5,8$
мужчины/женщины	28 (43,1%)/37 (66,9%)	19 (40,4%)/28 (59,6%)
Локализация очага: справа/слева/ВББ	27 (41,5%)/32 (49,2%)/6 (9,3%)	12 (25,5%)/19 (40,4%)/1 (2,2%)
Двигательные нарушения		
Легкий парез	22 (33,8%)	14 (29,8%)
Умеренный парез	15 (23,1%)	11 (23,4%)
Тяжелый парез	8 (12,3%)	0
Пирамидный дефицит	13 (20%)	6 (12,8%)
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, баллы (Вейн А.М., 2001)	$9,8 \pm 4,2$	$15,6 \pm 4,0$
Шкала сонливости Эпворта, баллы	$18,8 \pm 1,9$	$15,9 \pm 2,3$
MoCA, баллы	$22,9 \pm 1,7$	$23,1 \pm 1,6$
Шкала HADS, баллы		
тревога	$9,6 \pm 2,8$	$9,3 \pm 3,3$
депрессия	$9,8 \pm 3,0$	$9,2 \pm 3,1$
Шкала Бартел	$58,5 \pm 2,7$	$59,8 \pm 2,5$
BDNF (пг/мл)	$8,3 \pm 1,1$	$8,0 \pm 1,2$

Таблица 2. Методики, используемые в исследовании

Исследуемая функция	Методика обследования
Двигательные функции	6-балльная оценка мышечной силы, шкала Рэнкина
Оценка нарушений сна	Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001) Шкала сонливости Эпворта; анкета скрининга синдрома «апноэ во сне»
Когнитивные функции	Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA); батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery – FAB) (B. Dubois и соавт., 1999)
Наличие и выраженность депрессии	Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS
Функциональная независимость	Шкала Бартел
Оценка качества жизни	Европейский опросник качества жизни EuroQol EQ-5D-5L (version 1.0, 2011 в сочетании с визуализирующей аналоговой шкалой)
Оценка эффективности терапии	Балльная оценка переносимости и эффективности препарата (0–5 баллов).
Определение содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче	ИФА с помощью методики BÜHLMANN 6-SMT ELISA
Концентрация BDNF в сыворотке крови	ИФА с использованием набора «Human BDNF Immunoassay» фирмы R&D Systems (USA)

В исследование не включались пациенты с глубокой степенью двигательного дефицита; тотальной афазией; выраженными когнитивными нарушениями; эпилепсией; декомпенсированными или нестабильными соматическими заболеваниями.

Обследование проводили исходно, до начала терапии (1-й визит), через 1 мес. терапии (2-й визит), через 3 мес. (3-й визит) и через 6 мес. от начала лечебного курса (4-й, окончательный визит) с помощью различных методик и шкал (табл. 2).

Всем больным проводилось определение содержания 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) в моче при включении в исследование, через 3 и 6 мес. с помощью методики BÜHLMANN 6-SMT ELISA, основанной на конкурентном иммуноферментном анализе (ИФА) с использованием захватывающих антител. В качестве контрольных значений выступали нормативные данные по содержанию 6-COMT в суточной моче у 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых добровольцев (14 мужчин, 16 женщин; средний возраст

56,5 ± 4,6 года). За норму принят уровень 6-COMT 25,7 ± 10,4 нг/мл.

Концентрацию BDNF в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора «Human BDNF Immunoassay» фирмы R&D Systems (USA) согласно методике производителя. Полученные значения BDNF сравнивали с нормативными показателями, отражающими интенсивность синтеза: 0–15 пг/мл – низкий уровень, 15–30 пг/мл – средний уровень, более 30 пг/мл – высокий уровень. Концентрация BDNF исследовалась при включении в исследование, через 3 и 6 мес.

Лечение в обеих группах включало медикаментозную терапию согласно стандартам специализированной медицинской помощи; ЛФК, механотерапию, методы биологической обратной связи (БОС), массаж, психотерапию.

В каждой группе пациенты были рандомизированно разделены на основную подгруппу (подгруппа а) и подгруппу контроля (подгруппа б). Пациенты исследуемых подгрупп были сопоставимы по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам. В подгруппе а пациенты, наряду с указанной выше схемой лечения, получали фототерапию и мелатонин (Мелаксен®, Unipharm, Inc., США) по 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 3 мес. (табл. 3). В процессе исследования больные дополнительно не получали нейротропные или психотропные средства. Фототерапия проводилась по стандартной методике от аппарата Beurer TL40 в первой половине дня (с 10:00 до

Таблица 3. Клиническая характеристика больных по подгруппам в зависимости от вида проводимой терапии

Показатели	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт	
	Основная 1а (n = 32)	Контрольная 1б (n = 33)	Основная 2а (n = 25)	Контрольная 2б (n = 22)
Возраст (лет)	56,3 ± 4,9	62,3 ± 4,2	59,5 ± 4,8	52,8 ± 5,6
мужчины/женщины	13/19	15/18	10/15	9/13
Время после инсульта (в днях)	91,3 ± 8,2	87,4 ± 9,6	81,6 ± 11,4	88 ± 9,7
MoCA (баллы)	22,8 ± 1,7	22,9 ± 1,6	22,9 ± 1,7	23,4 ± 1,5
Шкала HADS (баллы)				
Тревога	9,7 ± 2,8	9,3 ± 2,9	9,8 ± 3,2	9,1 ± 3,3
депрессия	9,9 ± 2,7	9,6 ± 3,1	9,2 ± 3,3	9,4 ± 3,2
БЛД, баллы	13,3 ± 1,1	12,9 ± 1,3	12,8 ± 1,7	12,6 ± 1,8
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001) (баллы)	9,6 ± 4,8	10,1 ± 3,4	15,5 ± 3,9	15,9 ± 4,1
Шкала Эпворта (баллы)	18,1 ± 2,3	19,4 ± 1,7	15,7 ± 2,5	16,0 ± 1,9
Анкета скрининга синдрома «апноэ во сне», баллы	5,8 ± 1,4	5,7 ± 1,45	4,2 ± 2,1	4,4 ± 2,05
Шкала Бартел, баллы	58,2 ± 2,6	58,8 ± 2,6	60,5 ± 2,5	58,8 ± 2,5
EuroQol-5D (баллы)	46,4 ± 2,2	46,0 ± 2,5	47,8 ± 2,7	46,3 ± 2,5
BDNF (пг/мл)	7,8 ± 1,1	8,6 ± 1,0	8,1 ± 1,2	7,9 ± 1,5

Примечание. Достоверность различий p < 0,05.

Таблица 4. Виды нарушений сна у пациентов с ИИ и ГИ

Тип расстройств сна	Тип инсульта	ИИ (n = 65)	ГИ (n = 47)	p χ^2
Инсомнии		33 (50,7%)	25 (53,2%)	$\chi^2 = 4,651$ $p > 0,05$
Инверсия цикла «сон – бодрствование»		15 (23,2%)	16 (34,0%)	
Синдром «апноэ во сне»		14 (21,5%)	6 (12,8%)	
Гиперсомния		3 (4,6%)	-	

Примечание. Достоверность различий $p < 0,05$.

14:00); в положении пациента сидя или лежа освещались обнаженные участки тела (лицо, руки). Продолжительность процедуры 30 мин. Количество процедур – 30 в течение 6 недель.

Результаты исследований заносились в индивидуальный протокол и в дальнейшем статистически обрабатывались с использованием программ Excel, EpiStat и Statistica 8.0. Описательная статистика при нормальном распределении признака (в соответствии с результатами теста Колмогорова – Смирнова) была представлена в виде среднего значения и средней ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также в виде медианы (Me). Описательная статистика качественных признаков была представлена также в виде абсолютных и относительных частот (процентов). Достоверность различий определяли с помощью t-теста Стьюдента и методов непараметрической статистики (критерий χ^2). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение сна. При исследовании структуры сна у пациентов обеих групп расстройства выявлены в 100% случаев от 4 до 7 раз в неделю. У пациентов с ГИ преобладали инсомнические проявления с частыми эпизодами пробуждений и дневной сонливостью, инверсия цикла «сон – бодрствование» – засыпание в дневное и бодрствование в ночное время. У больных с ИИ преобладали трудности засыпания, укорочение продолжительности сна и синдром «апноэ во сне» (табл. 4). Статистически значимых различий в структуре сна у больных с разным типом инсульта не получено.

Исходно частота инсомнии как в 1-й, так и во 2-й группе составила в среднем 4,1 раза в неделю. Коли-

чественное исследование ночного сна с помощью анкеты А.М. Вейна выявило у всех больных обеих групп нарушения засыпания (2,1 балла), снижение продолжительности сна (2,4 балла); частые ночные пробуждения (1,9 балла); ухудшение общего самочувствия после пробуждения (2,1 балла). В 1-й группе (ИИ) у 89,2% больных выявили трудности засыпания и у 80% – поверхностный сон. Во 2-й группе 95,5% пациентов отмечали трудности засыпания; 73,3% жаловались на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения; 84,4% больных – раннее пробуждение. В целом согласно результатам анкеты А.М. Вейна расстройства сна у пациентов обеих групп были сопоставимы ($p > 0,05$; табл. 5).

При оценке нарушений сна по результатам полуколичественных шкал и опросников на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявлено, что уже через месяц прослеживалась положительная динамика в виде улучшения субъективных характеристик сна и уменьшения дневной сонливости. К концу 3-месячного курса терапии данные изменения достигали степени статистической значимости по следующим характеристикам: уменьшение времени засыпания (3,7 балла), увеличение продолжительности ночного сна (3,6 балла), снижение частоты ночных пробуждений (4,4 балла), улучшение самочувствия после утреннего пробуждения (4,3 балла). К концу 6-месячного периода наблюдения показатели не достигали исходных значений, сохранялось улучшение общего качества сна (табл. 5).

Таблица 5. Динамика характеристик сна

Группы пациентов	Оценка нарушений сна			
	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Вейн А.М., 2001)				
1а (n = 33)	9,6 ± 4,8	12,1 ± 3,5	16,8 ± 2,1*	10,6 ± 4,4
1б (n = 32)	10,1 ± 3,4	10,5 ± 2,1	11,9 ± 3,2	10,2 ± 2,9
2а (n = 25)	15,5 ± 3,9	16,2 ± 4,3	19,2 ± 4,8*	12,4 ± 3,1
2б (n = 22)	15,9 ± 4,1	14,8 ± 3,7	16,1 ± 1,1	16,2 ± 3,2
Шкала сонливости Эпворта				
1а (n = 33)	18,1 ± 2,3	12,6 ± 2,1*	9,7 ± 2,1*	10,4 ± 2,2*
1б (n = 32)	19,4 ± 1,6	18,2 ± 1,3	16,8 ± 1,2	18,5 ± 1,3
2а (n = 25)	15,7 ± 2,5	9,2 ± 2,3	6,6 ± 3,2*	8,9 ± 3,0
2б (n = 22)	16,0 ± 1,3	15,4 ± 1,6	15,5 ± 1,8	15,6 ± 1,6
Анкета скрининга синдрома «апноэ во сне»				
1а (n = 33)	5,8 ± 1,4	5,3 ± 1,4	5,0 ± 1,4	5,4 ± 1,9
1б (n = 32)	5,7 ± 1,45	5,4 ± 1,42	5,0 ± 2,1	5,3 ± 2,1
2а (n = 25)	4,2 ± 2,1	4,0 ± 2,1	3,7 ± 2,3	4,2 ± 2,0
2б (n = 22)	4,4 ± 2,05	4,2 ± 2,1	3,9 ± 2,2	4,3 ± 2,1

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения. * $p < 0,05$.

Таблица 6. Динамика экскреции метаболита мелатонина 6-COMT в суточной моче

Группы пациентов	6-COMT (нг/мл)				
	До лечения	3 мес. (завершение терапии)	p (исходно 3 мес.)	6 мес. наблюдения	p (исходно 6 мес.)
1a (n = 33)	11,8 ± 4,8	18,6 ± 6,1*	<0,05	13,2 ± 4,7	0,87
2a (n = 25)	8,7 ± 5,9	15,8 ± 3,8*	<0,05	11,1 ± 4,6	0,63

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

По результатам скрининговой анкеты синдрома «апноэ во сне» отмечено, что храп во сне встречался у 60% обследованных, несколько преобладавая в группе пациентов с ИИ. В каждой группе предъявляли жалобы на храп во сне 40% пациентов. У 22,2% пациентов с ГИ и у 26,8% в группе пациентов с ИИ выявлены периодические остановки дыхания во сне. Однако дневная сонливость в ослабленном состоянии после еды зарегистрирована в 83,5% в группе с ИИ и только у 35,5% пациентов в группе с ГИ (p < 0,05). Сонливость во время активной деятельности преимущественно встречалась среди лиц, страдающих ИИ, – 40,3% по сравнению с 20% пациентов с ГИ. Утренняя головная боль беспокоила 68,7% больных 1-й группы. В группе лиц с ГИ головную боль отмечали 52% пациентов. Высокий риск развития апноэ во сне (балл более 4) имели 66% пациентов с ГИ и 76% с ИИ. На фоне терапии мелатонином прослеживалась положительная динамика показателей скрининговой анкеты «апноэ во сне» к 1-му мес. приема препарата, которая сохранялась к 3-му мес. исследования (табл. 5).

Результаты исследования продемонстрировали исходное снижение уровня мелатонина у большинства пациентов с выявленными нарушениями сна. Содержание 6-COMT в моче различалось у пациентов 1-й и 2-й групп: у больных с ГИ концентрация 6-COMT была ниже, чем у пациентов с ИИ (p > 0,05; табл. 6). Анализ экскреции метаболита мелатонина в моче у пациентов с ОНМК на фоне комплексной терапии с применением мелатонина и фототерапии выявил статистически значимое повышение уровня экскреции 6-COMT в обеих группах к концу 3-месячного периода наблюдения (p < 0,05; табл. 6).

При проведении корреляционного анализа выявлена корреляционная связь частоты инсомнических проявлений с локализацией очага кровоизлияния и ишемии в правом полушарии (r = 0,28; p < 0,05), положительная прямая корреляционная зависимость между уровнем 6-COMT и показателями шкалы сонливости Эпворта (r = 0,44; p = 0,042).

Когнитивные функции. Исходно умеренные когнитивные нарушения и деменция легкой степени выявлены у 74 (66,1%) больных. Средний балл по шкале MoCA в 1-й группе составил 22,9 ± 1,7; во 2-й группе – 23,1 ± 1,6. В обеих группах отмечались нарушения способности быстрой ориентации в меняющейся обстановке, концентрации внимания при выполнении тестов. Выявлялись

снижение памяти, особенно на текущие события, замедленность мышления, быстрая истощаемость при напряженной умственной работе, сужение круга интересов. Память страдала умеренно, ее нарушения носили модально-неспецифический характер.

Под влиянием терапии отмечалась достоверная положительная динамика показателей нейродинамических (p < 0,05) и регуляторных функций (p < 0,05) в основных под-

группах пациентов. Позитивные изменения памяти сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, оставаясь статистически значимыми к концу исследования (табл. 7). Межгрупповых различий в приросте суммарного балла MoCa-теста в группах 1a и 2a на протяжении всего исследования не определялось (p > 0,05).

На фоне стандартной реабилитационной программы в контрольной подгруппе 1б наблюдалась положительная динамика через 3 мес. терапии с последующей стабилизацией показателей. В подгруппе 2б динамики регуляторных когнитивных функций на протяжении курса реабилитации не наблюдалось (p > 0,05; табл. 7).

При использовании батареи лобной дисфункции (FAB) у больных 1a- и 2a-подгрупп отмечено улучшение показателей в тестах простой и усложненной реакций выбора спустя 3 и 6 мес. наблюдения в сравнение с исходными показателями. При попытке назвать с закрытыми глазами слова на букву «л» отмечено улучшение произвольного воспроизведения мнестического материала. При выполнении трехэтапной двигательной программы исходно у 15% возникали трудности или динамическая апраксия. К 3-му, 6-му мес. наблюдалось достоверное улучшение программирования. В целом наблюдалось нарастание суммарного балла FAB (p > 0,05; табл. 8). При исследовании функции речи у больных выявлены трудности в произношении сложных в артикуляционном отношении слов, нарушения понимания логико-грамматических конструкций и сравнительных отношений. Через 6 мес. терапии наблюдения у пациентов всех групп увеличился объем оперативной и кратковременной памяти, сократилось время при вос-

Таблица 7. Динамика показателей когнитивных функций по данным шкалы MoCA

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1a (n = 32)	22,8 ± 1,7	26,7 ± 1,3*	26,8 ± 1,3*
Контроль 1б (n = 33)	22,9 ± 1,6	25,4 ± 1,4	25,2 ± 1,37
Основная 2a (n = 25)	22,9 ± 1,7	25,6 ± 1,6*	25,8 ± 1,4*
Контроль 2б (n = 22)	23,4 ± 1,5	23,6 ± 1,4	23,2 ± 1,6

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таблица 8. Динамика показателей когнитивных функций по данным FAB

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	13,3 ± 1,1	14,7 ± 0,9	16,2 ± 0,8
Контроль 1б (n = 33)	12,9 ± 1,3	14,4 ± 1,0	15,2 ± 0,9
Основная 2а (n = 25)	12,8 ± 1,7	13,6 ± 1,6	15,8 ± 1,4
Контроль 2б (n = 22)	12,6 ± 1,8	13,4 ± 1,6	14,2 ± 1,6

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; p < 0,05.

произведении, улучшилась счетная деятельность, более значимо – у пациентов, в комплексную терапию которых включен Мелаксен и фототерапия. Перечисленные позитивные изменения свидетельствовали об улучшении механической памяти, повышении работоспособности больных, снижении утомляемости и заторможенности интеллектуальных процессов.

При проведении корреляционного анализа установлена зависимость между уровнем 6-COMT и наличием когнитивного дефицита по шкале MoCA ($r = 0,39$; $p = 0,027$), что может указывать на связь между уровнем гормона и функцией стратегически важных для когнитивных функций отделов головного мозга.

Психозомоциональные нарушения. Согласно проведенному тестированию с использованием шкалы HADS выявлен 21 пациент с выраженной тревожностью (18,75%); 46 пациентов (68,6%) с легкими тревожными и депрессивными расстройствами и 23 пациента (20,5%) с выраженной депрессией. При этом в 100% случаев депрессия сочеталась с инсомнией (суммарная оценка качества сна составила $10,9 \pm 3,6$ балла).

Наиболее выраженные расстройства имелись у больных с двигательными нарушениями, снижающими повседневную активность и возможность к самообслуживанию; главным образом у перенесших ГИ и – чаще – у лиц мужского пола. Пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения, страх, опасения за невозможность личностной реализации, потерю лидерства в семье и профессиональную непригодность из-за перенесенного заболевания.

Средний показатель выраженности тревоги у пациентов 1-й группы до начала хронотерапии составлял 9,6 балла, у 13 больных результаты позволили диагностировать «явную» тревогу (более 12 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии). Средний показатель тревоги у пациентов 2-й группы – 9,3 балла; «явная» тревога прослеживалась у 8 человек. Выраженность симптомов тревожного спектра уменьшалась у большинства пациентов к концу 3-го мес. лечения: наблюдали статистически значимое снижение показателей до 7,4 у пациентов 1-й основной подгруппы и до 7,6 у пациентов 2-й основной подгруппы, что ниже диагностического показателя субклинической и «явной» тревоги: «явная» тревога была выявлена у 6 больных.

Средний балл выраженности депрессии по шкале HADS у больных 1-й группы до начала комплексной терапии с мелатонином составил 9,8; у 13 больных результаты позволяли диагностировать «явную» депрессию. Средний показатель выраженности депрессии у больных 2-й группы исходно равнялся 9,3; «явная» депрессия выявлялась у 10 человек. После 3-месячной терапии средний балл у пациентов обеих групп достоверно снизился ($p < 0,05$) и составил 7,3 и 7,4 соответственно (табл. 9). Это ниже диагностического показателя субклинической и явной депрессии; «явная» депрессия определялась у 8 больных 1-й группы и 7 пациентов 2-й группы. Статистически значимое уменьшение показателя шкалы HADS обнаруживали к 3-му мес. терапии у пациентов 1а- и 2а-подгрупп ($p < 0,05$). К 6-му мес. наблюдения отмечалось постепенное возвращение показателей тревоги и депрессии к значениям, не достигавшим исходных.

На фоне стандартной реабилитационной программы в контрольной подгруппе 1б наблюдалась положительная динамика через 3 мес. терапии с последующей стабилизацией показателей

К моменту окончания исследования в целом отмечалось улучшение общего самочувствия, что сопровождалось уменьшением лабильности настроения, внутреннего напряжения, тревожности, проявлений психомоторного беспокойства, а также частичной редукцией соматовегетативной симптоматики (улучшался процесс засыпания, уменьшилась выраженность головной боли, головокружения, астении). Изменения показателей тревоги и депрессии по шкале HADS ассоциировались с улучшением характеристик сна.

Таблица 9. Динамика эмоциональных нарушений по шкале HADS

Группы	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Тревога			
Основная 1а (n = 32)	9,7 ± 2,8	7,4 ± 3,5	7,9 ± 3,3
Контроль 1б (n = 33)	9,3 ± 2,9	8,9 ± 3,1	8,7 ± 3,1
Основная 2а (n = 25)	9,8 ± 3,2	7,6 ± 3,7	7,8 ± 3,5
Контроль 2б (n = 22)	9,1 ± 3,3	8,8 ± 3,3	8,7 ± 3,5
Депрессия			
Основная 1а (n = 32)	9,9 ± 2,7	7,3 ± 3,6*	7,5 ± 3,5
Контроль 1б (n = 33)	9,6 ± 3,1	8,7 ± 3,2	8,5 ± 3,2
Основная 2а (n = 25)	9,2 ± 3,3	7,4 ± 3,7*	7,8 ± 3,5
Контроль 2б (n = 22)	9,4 ± 3,2	8,9 ± 3,3	8,8 ± 3,3

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таблица 10. Динамика показателей мышечной силы по 6-балльной шкале оценки мышечной силы

Группы больных	Сумма баллов			
	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Верхняя конечность, баллы				
Основная 1а (n = 32)	3,1 ± 0,18	4,2 ± 0,24*	4,3 ± 0,22*	4,4 ± 0,23*
Контроль 1б (n = 33)	3,2 ± 0,19	3,5 ± 0,19	4,1 ± 0,2*	4,1 ± 0,24*
Основная 2а (n = 25)	3,1 ± 0,20	4,1 ± 0,2*	4,2 ± 0,21*	4,2 ± 0,21*
Контроль 2б (n = 22)	3,1 ± 0,21	3,4 ± 0,18	3,6 ± 0,17	3,7 ± 0,17*
Нижняя конечность, баллы				
Основная 1а (n = 32)	3,0 ± 0,15	3,7 ± 0,20*	4,2 ± 0,23*	4,5 ± 0,25*
Контроль 1б (n = 33)	2,9 ± 0,16	3,2 ± 0,18	4,4 ± 0,23*	4,5 ± 0,23*
Основная 2а (n = 25)	3,3 ± 0,11	3,7 ± 0,17	4,5 ± 0,2*	4,5 ± 0,2*
Контроль 2б (n = 22)	3,0 ± 0,16	3,3 ± 0,17	3,8 ± 0,2*	4,1 ± 0,22*

Примечание. Достоверность различий: р – исходно – соответствующий месяц лечения; * р < 0,05.

Проведенный корреляционный анализ показал наличие отрицательной связи между величиной среднего балла по анкете субъективных характеристик сна и значениями уровня тревоги по шкале HADS ($r = -0,7$; $p < 0,05$) и депрессии ($r = -0,67$; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствует о наличии тесной взаимосвязи выраженности эмоциональных расстройств и нарушений сна.

Динамика двигательных нарушений. По данным неврологического обследования, из очаговых симптомов наиболее часто встречались двигательные (58 больных с ИИ – 89,2% и 31 пациент – 66% при ГИ); чувствительные (24 пациента – 36,9% при ИИ; 15 человек (31,9%) при ГИ). Атаксия при локализации инфаркта мозга в ВББ имела у 6 больных (9,3%) и у 1 пациента с ГИ (2,1%).

Двигательные нарушения при ИИ были представлены гемипарезом различной степени выраженности: легкий гемипарез – у 22 пациентов, умеренный – у 15, тяжелый в 8 случаях; у 13 выявлялись признаки пирамидной недостаточности. После ГИ легкий гемипарез развивался у 14 человек, умеренный – в 11 случаях; у 6 больных – пирамидная недостаточность.

Через 1 мес. после начала реабилитации в основных подгруппах пациентов отмечено статистически значимое нарастание мышечной силы в руке и в ноге (табл. 10). В двух других подгруппах прослеживалась положительная тенденция к нарастанию мышечной силы, однако достоверного увеличения не наблюдалось (табл. 10). Включение в реабилитационный комплекс хромотерапии у пациентов в ранний восстановительный период ОНМК вне зависимости от формы инсульта оказывает положительное влияние на восстановление двигательной функции. При оценке через 6 мес. во всех группах отмечалось дальнейшее нарастание мышечной силы

(табл. 10), а различия между подгруппами утрачивали достоверный характер.

Сопоставление подгрупп пациентов не выявило достоверных различий в степени прироста мышечной силы для верхней и для нижней конечности. Применение хромотерапии несколько ускорило восстановление у пациентов основных подгрупп (положительная динамика через 1 мес. наблюдения; $p > 0,05$). Данный эффект может быть обусловлен активацией процессов нейропластичности и в связи с этим повышением эффективности реабилитационных мероприятий.

Как свидетельствуют данные таблицы 11, в основной подгруппе у больных с ГИ уже через 1 мес. реабилитации показатели инвалидизации по шкале Рэнкина снизились в 1,2 раза. В остальных подгруппах отмечалось постепенное снижение показателей по шкале Рэнкина, достигая статистической значимости к 6-му мес. наблюдения. Нужно подчеркнуть более быструю динамику показателей изучаемой шкалы у пациентов основных подгрупп.

Таблица 11. Динамика показателей шкалы Рэнкина

Группы больных	Исходно	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	3,4 ± 0,9	3,1 ± 1,1	2,7 ± 1,2*	1,9 ± 1,3*
Контроль 1б (n = 33)	3,5 ± 0,8	3,4 ± 0,9	3,1 ± 1,1	2,5 ± 1,3*
Основная 2а (n = 25)	3,3 ± 0,7	2,7 ± 0,8*	2,5 ± 1,1*	1,8 ± 1,4*
Контроль 2б (n = 22)	3,0 ± 0,6	2,7 ± 0,7	2,4 ± 1,1*	2,0 ± 1,2*

Примечание. Достоверность различий: р – исходно – соответствующий месяц лечения; * р < 0,05.

При проведении корреляционного анализа выявлена тенденция к наличию связи между уровнем 6-СОМТ и показателями по шкале Рэнкина ($r = 0,28$; $p < 0,05$).

Динамика шкалы Бартел. Исходно пациенты всех групп не различались по сумме баллов по шкале Бартел. Через 3 мес. после начала реабилитационных мероприятий увеличение суммы баллов в подгруппах 1а, 1б и 2а было статистически значимым (табл. 12). К окончанию 6-го мес. наблюдалось дальнейшее нарастание суммы баллов, и прирост во всех подгруппах становился статистически значимым ($p < 0,05$; табл. 12).

Включение в реабилитационный комплекс хромотерапии у пациентов в ранний восстановительный период ОНМК вне зависимости от формы инсульта оказывает положительное влияние на восстановление двигательной функции

Статистически значимая динамика суммарных показателей индекса Бартел у пациентов с ИИ была обусловлена нарастанием баллов по критериям движения (подъем по лестнице – прирост за 1 мес. 46%, пересаживание – 40%, ходьба – 80,6%) и навыков самообслуживания

Таблица 12. Динамика показателей повседневной активности и функциональной независимости по шкале Бартел и качества жизни по визуально-аналоговой шкале EQ-5D

Группы больных	Сумма баллов		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
По шкале Бартел			
Основная 1а (n = 32)	58,2 ± 2,8	80,4 ± 4,0*	85,8 ± 2,9*
Контроль 1б (n = 33)	58,8 ± 2,9	70,2 ± 3,5*	84,1 ± 2,0*
Основная 2а (n = 25)	60,5 ± 3,3	75,5 ± 3,1*	84,3 ± 3,0*
Контроль 2б (n = 22)	58,9 ± 2,9	62,7 ± 2,7	79,5 ± 3,0*
Опросник EQ-5D, баллы VAS			
Основная 1а (n = 32)	46,4 ± 2,2	61,2 ± 3,0*	72,3 ± 4,6*
Контроль 1б (n = 33)	46,0 ± 2,5	53,4 ± 2,8	59,5 ± 2,9*
Основная 2а (n = 25)	47,8 ± 2,7	70,8 ± 2,7*	71,8 ± 3,4*
Контроль 2б (n = 22)	46,3 ± 2,5	49,7 ± 2,4	46,4 ± 2,1

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

(прием пищи – прирост за 1 мес. 54%, прием ванны – 60%, пользование туалетом – 46%). В группах больных ГИ наблюдалась схожая динамика. Максимальный прирост показателей зафиксирован в группе 2а уже через месяц реабилитации по подшкалам: подъем по лестнице (32,7%), пересаживание (40%), ходьба (77%), прием пищи (49,5%) и пользование туалетом (38%). Положительная динамика показателей этих подшкал сохранялась на протяжении всего периода реабилитации (табл. 12).

Качество жизни. Исходно все пациенты отметили наличие проблем по всем компонентам качества жизни опросника EuroQol-5D. Наличие трудностей по уходу за собой отметили 63 человека (56,3%); некоторые затруднения в передвижении испытывали 59 опрошенных (52,7%); тревожность и депрессию – 54 (48,2%) больных. Показатели качества жизни по VAS исходно составили 46,3 ± 2,3 балла в 1-й группе и 46,8 ± 2,4 балла во 2-й группе. Через 3 мес. оценка уровня качества жизни повысилась, и в основных подгруппах эти изменения достигали степени статистической значимости. У пациентов 1а- и 2а-подгрупп уровень показателей качества жизни продолжал нарастать к 6-му мес. наблюдения; у пациентов 1б- и 2б-подгрупп уровень качества жизни также имел положительную динамику за весь период реабилитации, достигая статистической значимости к 6-му мес. наблюдения (табл. 12).

Общая оценка по шкале EQ-5D была достоверно выше у пациентов, имеющих более высокие баллы по шкале Бартел (r = 0,47, p < 0,05) и низкие баллы по шкале Рэнкина (r = -0,54, p < 0,05). Оценка по шкале Бартел достоверно коррелировала с оценкой по шкале HADS

(r = -0,68, p < 0,05) и MoCA (r = 0,49, p < 0,05) через 6 мес. наблюдения. Оценка шкалы EQ-5D через 6 мес. достоверно коррелировала с оценкой по шкале MoCA через 1, 3 и 6 мес. (r = 0,47, r = 0,38, r = 0,37; p < 0,05), показателями шкалы Вейна А.М. через 3 и 6 мес. (r = 0,42; r = 0,39, p < 0,05), показателями подшкалы депрессии HADS через 3 и 6 мес. (r = -0,28; r = -0,44; p < 0,05).

Динамика концентрации BDNF. Исследование содержания BDNF в плазме крови выявило исходно низкую продукцию у всех исследуемых больных. Через 3 мес. средняя концентрация BDNF в плазме у пациентов 1а-группы возросла до 22,6 ± 1,6 пг/мл. У пациентов 1б-подгруппы (стандартная терапия) также наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации BDNF до 17,9 ± 1,4 пг/мл (p < 0,05), что отражает существенные функциональные перестройки в ЦНС, связанные с увеличением продукции нейротрофического фактора мозга. Однако в 1а-подгруппе пациентов данные изменения были более значимы (p < 0,05). Аналогичные изменения были получены и в подгруппе 2а: отмечалось достоверное повышение концентрации BDNF в плазме крови по сравнению с исходными данными и параметрами подгруппы сравнения, где рост показателей не был статистически значим (табл. 13). Среднее содержание BDNF в плазме крови пациентов подгруппы 2а достоверно (p < 0,05) увеличилось до значения 23,6 ± 2,1 пг/мл по сравнению с базальным уровнем (8,1 ± 1,2 пг/мл) и соответствующим показателем группы сравнения (12,3 ± 1,6 пг/мл). Через 6 мес. после начала реабилитации уровень BDNF снизился по сравнению с исследованием через 3 мес., однако оставался достоверно выше по сравнению с исходными значениями во всех подгруппах (табл. 13).

Таблица 13. Динамика концентрации BDNF (пг/мл)

Показатели	BDNF, пг/мл		
	Исходно	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Основная 1а (n = 32)	7,8 ± 1,1	22,6 ± 1,6*	19,4 ± 2,2*
Контроль 1б (n = 33)	8,6 ± 1,0	17,9 ± 1,4*	12,2 ± 1,5
Различия между подгруппами	t = 0,54, p > 0,05	t = 2,21, p < 0,05	t = 1,99, p > 0,05
Основная 2а (n = 25)	8,1 ± 1,2	23,6 ± 2,1*	20,8 ± 2,8*
Контроль 2б (n = 22)	7,9 ± 1,5	12,3 ± 1,6	11,7 ± 1,4
Различия между подгруппами	t = 0,1, p > 0,05	t = 3,11, p < 0,05	t = 3,23, p < 0,05

Примечание. Достоверность различий p – исходно и после лечения; * p < 0,05.

Таким образом, применение мелатонина и фототерапии достоверно изменяло динамику BDNF у пациентов как с ИИ, так и с ГИ. При проведении корреляционного анализа установлена сильная прямая связь между повы-

шением концентрации в плазме крови BDNF и увеличением интегрального значения опросника MoCA в подгруппах 1а и 2а по сравнению с исходными параметрами ($r = 0,88$ и $0,89$ соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, выявлена отрицательная корреляционная связь между увеличением концентрации в плазме крови BDNF и выраженностью показателей депрессии по шкале HADS в основных подгруппах ($r = -0,26$ и $-0,28$ соответственно; $p < 0,05$). Несмотря на более высокий уровень BDNF в основных подгруппах, прямой зависимости между уровнем BDNF и восстановлением мышечной силы установлено не было ($r = 0,18$ и $0,19$ соответственно; $p > 0,05$).

На фоне комплексной хронотерапевтической коррекции выявленных нарушений в ранний восстановительный период инсульта с применением фототерапии и Мелаксена® выявлено положительное терапевтическое действие мелатонина

Оценка эффективности терапии. К моменту завершения исследования терапевтический эффект разной степени выраженности наблюдали у 100% пациентов: очень хороший терапевтический эффект – у 12 (10,9%) пациентов, хороший – у 52 (46,3%) пациентов и удовлетворительный – у 48 (42,8%). При анализе по группам клиническая эффективность статистически значимо выше у пациентов 1а- и 2а-подгрупп ($p < 0,05$).

Побочные эффекты и переносимость. Ухудшения состояния у исследованных больных во время приема Мелаксена® не зарегистрировано. В качестве побочного эффекта у 4 пациентов (7,0%) отмечалась дневная сонливость в течение 1-й недели терапии, которая прошла самостоятельно и не требовала отмены препарата или дополнительной терапии. Других побочных эффектов не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время перспективным в изучении проблемы инсульта и его последствий (когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства, двигательный дефицит) представляется хронобиологический подход. Большая роль в развитии инсульта отводится мелатонину [20–21]. На сегодняшний день получены убедительные данные в отношении взаимосвязи уровня этого гормона, депрессии и нарушения сна после инсульта [33]. Актуальной задачей является поиск эффективного и безопасного средства коррекции постинсультных расстройств, действующего на хронобиологическом уровне.

В проведенном исследовании у всех пациентов с разными формами ОНМК были выявлены расстройства сна, при этом у пациентов с ГИ преобладали нарушения околосуточного цикла «сон – бодрствование», тогда как у пациентов с ИИ чаще встречались инсомния и синдром «апноэ во сне». В ходе исследования было выявлено снижение уровня 6-COMT в моче, причем более выражен-

ное – у пациентов с ИИ, что согласуется с результатами других работ [34–36]. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и эмоциональных расстройств было взаимосвязано с низким уровнем 6-COMT в моче у обследованных больных.

На фоне комплексной хронотерапевтической коррекции выявленных нарушений в ранний восстановительный период инсульта с применением фототерапии и Мелаксена® выявлено положительное терапевтическое действие мелатонина. В настоящем исследовании продемонстрирован снотворный эффект препарата в виде уменьшения времени засыпания пациентов, обусловленного смещением фазы сна на более раннее время. Наряду с улучшением характеристик ночного сна, уменьшилась выраженность дневной сонливости по шкале Эпворта, частоты ночных пробуждений. Также отмечалось и достоверное улучшение по остальным показателям качества сна.

Снижение уровней тревоги и депрессии по HADS, наблюдавшееся в настоящем исследовании на фоне хронотерапии, вероятнее всего, связано с улучшением качества сна. Однако не исключаются истинные антидепрессивный и анксиолитический эффекты мелатонина, которые описываются в исследованиях на животных (мелатонин) и у людей с биполярным расстройством (агонист мелатониновых рецепторов – рамелтеон) [33].

Одновременно с нормализацией сна прослеживалась положительная динамика клиничко-неврологических показателей, что сопровождалось достоверным повышением уровня экскреции 6-COMT в моче в обеих группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения. Статистически значимо улучшились суммарные показатели когнитивных и психоэмоциональных функций больных, качество жизни пациентов. Препарат в равной степени оказывал положительное влияние на память и другие интеллектуальные функции у больных как с ГИ, так и с ИИ, ускоряя процесс реабилитации по сравнению с группами контроля. Терапевтический эффект сохранялся после завершения комплексной хронотерапии в течение 3 мес., что может быть обусловлено стимуляцией процессов нейропластичности.

Применение хронотерапии несколько ускоряло восстановление у пациентов основных подгрупп (положительная динамика через 1 мес. наблюдения; $p > 0,05$)

Данный факт подтверждается и сохранностью выработки BDNF на более высоком по сравнению с исходными показателями уровне на протяжении 6 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение хронотерапевтической коррекции в комплексную реабилитационную программу пациентов, перенесших ЦИ, в раннем восстановительном периоде приводит к улучшению субъективно оцениваемых харак-

теристик ночного сна: уменьшается число ночных пробуждений, наблюдается значительное укорочение времени засыпания, улучшается качество утреннего пробуждения, продолжительность и общее качество сна. Улучшение сна на фоне хронотерапии (фототерапия, Мелаксен®) сопровождается уменьшением выраженности проявлений синдрома «апноэ во сне», дневной сонливости, ког-

нитивных нарушений, депрессии и тревоги, ускорением темпов восстановления двигательных и интеллектуальных функций.

Это позволяет рекомендовать включение хронотерапии (фототерапия, Мелаксен®) в комплексную реабилитацию пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта.



ЛИТЕРАТУРА

- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (Прил.)*, 2003, 103(8): 4-9.
- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG et al. Oxford Vascular Study. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischemic attack and ischemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*, 2015 Sep, 14(9): 903-13.
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. *Медицинский Совет*, 2015, 2: 10-15. doi: 10.21518/2079-701X-2015-2-10-15.
- Kantermann T, Meisel A, Fitzthum K, Penzel T, Fietze I, Ulm L. Changes in chronotype after stroke: a pilot study. *Front Neurol*, 2015, 5: 287. doi: 10.3389/fneur.2014.00287.
- Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. *Sleep Med*, 2013, 14(3): 229-36.
- Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. *РМЖ*, 2008, 12: 1677-1681.
- Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjorngaard JH. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries-the HUNT Study. *Sleep*, 2014, 37: 1777-1786. doi: 10.5665/sleep.4170.
- Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NWJ, Surtees PG, Luben R, Brayne C & Khaw K-T. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: A prospective study and meta-analysis. *Neurology*, 201584(11): 1072-1079. doi: 10.1212/WNL.0000000000001371.
- Wu M-P, Lin H-J, Weng S-F, Ho C-H, Wang J-J & HsuY-W. Insomnia Subtypes and the Subsequent Risks of Stroke: Report From a Nationally Representative Cohort. *Stroke*, 201445(5), 1349-1354. doi: 10.1161/strokeaha.113.003675.
- Hermann DM, Bassetti CL. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery. *Neurology*. 2016 Sep 27, 87(13): 1407-16. doi: 10.1212/WNL.0000000000003037.
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. *Журнал неврол. и психиатр.* 2013, 4: 24-28.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В., Энеева М.А., Камчатнов П.Р. Нарушения сна и циркадианных ритмов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2015, 115(3): 30-37. doi: 10.17116/jnevro20151156186-89.
- Mayer G, Jennum P, Riemann D, and Dauvilliers Y. Insomnia in central neurologic diseases – Occurrence and management. *Sleep Medicine Reviews*, 15(6): 369-378. doi: 10.1016/j.smrv.2011.01.005.
- Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю. [и др.]. Расстройства дыхания во сне при церебральном инсульте. *Журн. неврол. и психиатр. (приложение «Инсульт»)*, 2002, 5: 22-26.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, & Mohsenin V. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(19), 2034-2041. doi: 10.1056/nejmoa043104.
- Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 2003, 26: 293-297. doi: 10.1093/sleep/26.3.293.
- Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. *МНЖ*. 2014. 63: 79-90.
- Левин Я.И., Гасанов Р.Л., Гитлевич Т.Р., Лесняк В.Н. Мозговой инсульт и ночной сон. *Совр. психиатр. им. П.Б. Ганнушкина*, 1998, 3: 13-15.
- Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум, 2013, 432 с.
- Левин Я.И. Мелатонин (мелаксен) в терапии инсомнии. *РМЖ*, 2005, 13(7): 498-500.
- Мендель В.Э., Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике. *РМЖ*, 2010, 6: 336-342. doi: 10.1136/bmj.c4879.
- Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*, 1999, 10: 34-37.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н., Скоромец А.А., Бельская Г.Н., Густов А.В., Доронин Б.М., Поверенова И.Е., Спиринов Н.Н., Якупов Э.З. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной недостаточностью. *Журн. неврол. и психиатр.*, 2012, 112: 9.
- Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2013, 4(1): 13-24. doi: 10.1177/2042018813476084.
- Romero A, Ramos E, Patiño P, Oset-Gasque M, López-Muñoz F, Marco-Contelles J. Melatonin and Nitrones As Potential Therapeutic Agents for Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016, 8. doi: 10.3389/fnagi.2016.00281.
- Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, Fougereou C. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2016 Dec 28, 14. (Epub ahead of print). doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
- Ковалева Н.С. Использование количественной электроэнцефалографии при ишемическом инсульте в условиях применения мелатонина. Дисс. ... канд. мед. наук. Пятигорск. 2011. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/ispolzovanie-kolichestvennoy-elektroentsefalografii-pri-ishemicheskom-insulte-v-usloviyah-primeneniya-melatonina>. Ссылка активна на 14.03.2017.
- Костенко Е.В., Петрова Л.В. Эффективность коррекции нарушений сна, когнитивных и эмоциональных расстройств препаратом мелаксен® с учетом уровня секреции мелатонина у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. *Consilium Medicum. Неврология. Ревматология*, 2015, 1: 38-46.
- Yu X, Li Z, Zheng H, Ho J, Chan M, Wu W. Protective roles of melatonin in central nervous system diseases by regulation of neural stem cells. *Cell Proliferation*, 2016. doi: 10.1111/cpr.12323.
- Ghareghani M, Sadeghi H, Zibara K, Danaei N, Azari H, Ghanbari A. Melatonin Increases Oligodendrocyte Differentiation in Cultured Neural Stem Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2016. doi: 10.1007/s10571-016-0450-4.
- Pandi-Perumal S, Ba Hammam A, Brown G, Spence D, Bharti V, Kaur C, Hardeland R, Cardinali D. Melatonin Antioxidative Defense: Therapeutical Implications for Aging and Neurodegenerative Processes. *Neurotoxicity Research*, 2012, 23(3): 267-300. doi: 10.1007/s12640-012-9337-4.
- Tan D, Manchester L, Qin L, Reiter R. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(12): 2124. doi: 10.3390/ijms17122124.
- Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Дополнительные возможности восстановления больных после ишемического инсульта. Возможности лечения ишемического инсульта в неврологическом стационаре. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*, 2014, 5: 32-38.
- Kulesh A., Shestakov V. (2013). The association between urinary 6-sulphatoxymelatonin level, cognitive and emotional status and sleep quality in acute stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 333: e255. doi: 10.1016/j.jns.2013.07.983.
- Ritzenthaler T, Lhommeau I, Douillard S. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. *Neurosci Lett*, 2013, 544: 1-4. doi: 10.1016/j.neulet.2013.02.073.
- Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischemic stroke. *J Pineal Res*, 2009, 46: 349-352. doi: 10.1111/j.1600-079x.2009.00670.x.