

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Расстройства сна стоят в ряду наиболее часто встречающихся нарушений среди неврологических заболеваний и ассоциируются со снижением качества жизни, ухудшением течения заболеваний и преждевременной смертью. У пациентов с инсультом такие нарушения, как инсомния, обструктивное апноэ сна, нарушение цикла «сон – бодрствование» и расстройства движений во сне, могут являться не только факторами риска, но и отягощающими течение этого заболевания состояниями. Коррекция инсомнических расстройств у больных инсультом благотворно влияет на качество жизни, а при обструктивном апноэ сна снижает риск развития повторных событий.

Ключевые слова:

сон, апноэ во сне
расстройства сна
инсульт, лечение

Сон представляет собой жизненно необходимое, периодически наступающее физиологическое состояние, которое характеризуется специфическими электрофизиологическими, соматическими и вегетативными проявлениями. Человек проводит в нем около трети своей жизни, полноценный сон является важным компонентом физического и психического благополучия наряду со здоровым питанием и физической активностью. Состояние сна сложно организовано и обеспечивается координированной работой гипногенных (синхронизирующих), активирующих и хронобиологических систем мозга. Различные заболевания, затрагивающие функционирование этих систем, могут вызывать значительные нарушения процесса сна. Показана тесная связь нарушений сна с т. н. психосоматическими заболеваниями – артериальной гипертензией, хроническим гастритом, бронхиальной астмой [1].

Нарушения сна характеризуются не только снижением качества жизни и трудоспособности людей. В исследовании HUNT при наблюдении около 54 тыс. человек в течение 15 лет было продемонстрировано, что инсомния в 2,8 раза увеличивает смертность от дорожно-транспортных происшествий и других непреднамеренных травм со смертельным исходом [2].

Опубликованы результаты полномасштабного статистического анализа из базы национального страхования здоровья Тайваня, где была продемонстрирована роль нарушенного сна в возникновении сосудистых катастроф. В результате наблюдения в течение четырех лет около 90 000 жителей Тайваня риск возникновения инсульта у больных с инсомнией оказался выше на 54%, чем у здоровых [3].

Также было обнаружено, что продолжительность сна напрямую связана с повышением показателей заболеваемости или смертности от сосудистых катастроф. Для

изучения связи между продолжительностью сна и возникновением инсульта в журнале Neurology были опубликованы результаты метаанализа почти десятилетнего наблюдения. Было показано, что при продолжительности сна менее 6 ч риск возникновения инсульта увеличивается на 32%, а более 8 ч – на 71% [4].

Среди распространенных форм неврологических заболеваний с расстройствами сна наиболее тесно ассоциированы инсульт, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, черепно-мозговая травма и эпилепсия. Для пациентов с инсультом, рассеянным склерозом, нервно-мышечными заболеваниями и аффективными расстройствами также характерна повышенная утомляемость, которая также может быть обусловлена наличием расстройства сна [5].

Продолжительность сна напрямую связана с повышением показателей заболеваемости или смертности от сосудистых катастроф

Мозговой инсульт является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем в неврологии в связи с широкой распространенностью этого страдания и серьезными медико-социальными последствиями. По данным журнала The Lancet, в мире в 2010 г. инсульт впервые развился у 16,9 млн человек, а почти 33 млн человек жили с его последствиями [6].

Наиболее частым последствием инсульта, влияющим на качество жизни больных, являются нарушения двигательных функций, которые к концу острого периода наблюдаются у 81,2% из 100 выживших больных. Также инсульт часто сопровождается развитием депрессии, нарушением когнитивных функций и расстройством сна. Высказывается мнение, что качество сна может служить прогностическим критерием возможности восстановления таких больных [7]. По данным Р.Л. Гасанова (2000), если в течение 7–10 дней после инсульта не происходит восстановления нормальных показателей сна, то это означает неблагоприятный прогноз для жизни этого больного [8].

Полноценный сон для больного с инсультом важен не только для восстановления нарушенных функций, но и для предотвращения повторных сосудистых мозговых катастроф. По результатам исследований связи синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) и мозгового инсульта N. Watson с соавт. (2010) были сделаны следующие выводы: высокая частота СОАС у больных с инсультом неясной этиологии свидетельствует, что обструктивные апноэ сна могут вызывать развитие инсульта независимо от известных традиционных факторов риска; это определяет необходимость в обследовании перенесших инсульт больных на предмет наличия расстройств дыхания во сне. Высокая частота СОАС у больных, перенесших повторный инсульт, свидетельствует в пользу того, что своевременные диагностика и лечение расстройств дыхания во сне могут сыграть важную роль в качестве вторичной профилактики инсульта [9].

ИНСОМНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАМИ

По определению Международной классификации расстройств сна 2014 г. (МКРС-3), инсомния представляет собой клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [10].

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 медленно сна и нередко уменьшение фазы быстрого сна [11].

Показано, что депривация сна может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции. Тотальная депривация сна у здоровых добровольцев в течение 40 ч стала причиной сосудистой дисфункции с последующим увеличением симпатической активности. Усиление эндотелий-зависимой вазоконстрикции было отмечено в группе здоровых людей, спящих менее 7 ч [12].

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И ИНСУЛЬТ

СОАС представляет собой патологическое состояние, при котором имеют место повторяющиеся эпизоды апноэ и гипопноэ, прекращения легочной вентиляции во время сна, сопровождающиеся эпизодами гипоксемии и активаций (arousals). На определенном этапе этих изменений наступает пробуждение или переход в поверхностную стадию сна, что сопровождается повышением тонуса мышц глотки с восстановлением проходимости верхних дыхательных путей. Окончание эпизода апноэ/гипопноэ сопровождается обычно серией глубоких вдохов, которым, как правило, сопутствует сильный храп. Нормализация показателей газового состава крови сопровождается углублением сна.

25 лет назад M. Partinen и H. Palomaki опубликовали краткое сообщение о том, что у храпящих жителей Финляндии риск развития инсульта в 10 раз выше, чем у нехрапящих [13]. Данное сообщение стало стимулом для проведения большого количества исследований по выявлению связи между инсультом и апноэ во сне и тем самым сыграло важную роль в истории медицины сна.

При продолжительности сна менее 6 ч риск возникновения инсульта увеличивается на 32%, а более 8 ч – на 71%

Частота выявления нарушения дыхания во сне у больных с инсультом достаточно велика. По данным М.Г. Полуэктова с соавт. (2002), в остром периоде ишемического инсульта СОАС составляет 36% [14].

По мнению H. Yaggi с соавт. (2005), СОАС обладает наивысшим весом факторов риска среди таких «классических» факторов, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, пол и т. д. (табл. 1) [15].

Патофизиологические механизмы развития церебральной ишемии при СОАС могут быть описаны следующим образом: многочисленные повторяющиеся остановки дыхания вследствие полной или частичной обструкции верхних дыхательных путей и прекращение легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях ведут к хронической гипоксии, гиперкапнии, активациям и нарушению архитектуры сна. Вследствие этого развивается целый комплекс патофизиологических сдвигов, способствующих развитию локальной ишемии: повышение симпатической активности и стойкая артериальная гипертензия, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и ранний атеросклероз, повышение свертываемости и агрегационной способности тромбоцитов, аритмии и развитие

Таблица 1. Удельный вес различных факторов риска развития инсульта [15]

Ковариант	Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов (скорректированное 95% ДИ)
Возраст	1,09 (1,06–1,11)	1,08 (1,06–1,11)
Мужской пол	0,09 (0,62–1,60)	0,78 (0,48–1,28)
Расовая принадлежность		
Белые	1,00	1,00
Черные	0,96 (0,39–2,38)	0,98 (0,39–2,46)
Другие	0,91 (0,42–1,98)	0,94 (0,48–2,05)
ИМТ	0,99 (0,97–1,02)	0,99 (0,96–1,02)
Курение	1,21 (0,90–1,64)	1,46 (0,78–2,98)
Злоупотребление алкоголем	1,03 (0,86–1,22)	0,94 (0,75–1,18)
Диабет	1,56 (1,02–2,59)	1,31 (0,76–2,26)
Фибрилляция предсердий	1,56 (0,79–3,12)	0,91 (0,45–1,86)
Гиперлипидемия	1,04 (0,64–1,68)	1,01 (0,61–1,66)
АГ	1,48 (0,55–2,28)	1,19 (0,75–1,90)
СОАС	2,24 (1,30–3,86)	1,97 (1,12–3,48)

метаболического синдрома. Кроме этого, восстановление церебрального кровотока при ортопробе у больных СОАС более затруднено, чем у здоровых. Доказано, что сосудистый оксидативный стресс, развивающийся у больных СОАС вследствие повторяющихся эпизодов гипоксии/реоксигенации, вызывает глубокое нарушение церебральной ауторегуляции [16]. Церебральная ауторегуляция является механизмом, который призван обеспечить постоянство перфузионного давления во время флюктуаций уровня системного давления. Точные механизмы церебральной ауторегуляции не совсем ясны. Предполагается, что эндотелий играет важную роль в этом процессе, устанавливая тонус церебральных сосудов путем высвобождения оксида азота (NO).

Сосудистый оксидативный стресс, развивающийся у больных СОАС вследствие повторяющихся эпизодов гипоксии/реоксигенации, вызывает глубокое нарушение церебральной ауторегуляции

Системное воспаление, оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция являются ключевыми факторами атерогенеза. В исследовании L. Drager с соавт. было показано, что у больных СОАС в сравнении с группой контроля отмечается утолщение комплекса интима-медиа, независимо от наличия других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Ключевым медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации является NO. Уменьшение уровня, циркулирующего NO, было выявлено у пациентов с СОАС в сочетании с возрастанием плазменного уровня эндогенных ингибиторов синтазы оксида азота (eNOS). В то время как гипоксия определяет продукцию eNOS, оксидативный стресс генерирует циклические эффекты, связанные с гипоксией-реоксигенацией, что ингибирует экспрессию и фосфорилирование eNOS [18].

Наличие нарушений дыхания во сне у пациентов, перенесших инсульт, ассоциировано с затруднением процесса реабилитации. Показано, что наличие обструктивного апноэ сна сопровождается большей функциональной недостаточностью и более длительным периодом госпитализации [19].

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА «СОН – БОДРСТВОВАНИЕ» ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Расстройство циркадианного ритма сна представляет собой нарушение регулярности цикла «сон – бодрствование» в силу десинхронизации внутренних часов и внешних времязадателей. Клинически этот тип расстройства сна проявляется нарушением ночного сна, патологической дневной сонливостью или их сочетанием.

Одним из наиболее эффективных внешних сигналов, поддерживающих стабильный 24-часовой цикл «сон – бодрствование», является свет. Зрительные рецепторы,

содержащие пигмент меланопсин, посылают информацию об уровне освещенности в супрахиазмное ядро, дальнейшее прохождение этого сигнала приводит к выработке гормонов, регулирующих циркадную активность организма. Сигнал, поступающий от супрахиазмных ядер в шишковидную железу (эпифиз), вызывает синтез и выделение в кровоток нейрогормона мелатонин. Инсульт вызывает резкое нарушение продукции мелатонина и стойкую дисфункцию центра «сон – бодрствование», поэтому восстановление циркадианного ритма после инсульта занимает длительное время [20].

У больных инсультом с выраженными когнитивными нарушениями нередко наблюдается инверсия цикла «сон – бодрствование» с бессонницей в ночное время и сонливостью днем. Как правило, эти состояния сопровождаются поведенческими нарушениями. При этом пациент возбужден, не может осознать, где он находится, пытается встать с постели, идти, сопротивляется действиям медперсонала («синдром заходящего солнца»). Эти состояния затрудняют реабилитацию больных в стационаре и в дальнейшем нередко являются причиной эмоциональных расстройств у родственников дементных больных и персонала отделений по уходу. Предполагают, что к нарушению цикла «сон – бодрствование» у больных с инсультом является поражение гипоталамических структур, связанных с «внутренними часами», или их связей. Чаще это наблюдается при множественных лакунарных инсультах.

НАРУШЕНИЯ БОДРСТВОВАНИЯ ПРИ ИНСУЛЬТЕ

Гиперсомния (дневная сонливость, увеличение продолжительности сна и утомляемость) у больных инсультами описана при подкорковых, таламомезенцефальных, понтинных, медиальных, понтомедуллярных и даже корковых инфарктах. Наиболее тяжелая гиперсомния наблюдается при парамедианных таламических поражениях, где компактно расположены активирующие мозговые центры. Гиперсомния со временем обычно регрессирует, в то время как повышенная утомляемость может сохраняться многие месяцы и годы после инсульта [21].

СИНДРОМ БЕСПОКОЙНЫХ НОГ И ПЕРИОДИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАМИ

Синдром беспокойных ног представляет собой состояние, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые возникают в покое (чаще в вечернее и ночное время), вынуждают больного совершать облегчающие их движения и часто приводят к нарушению сна.

Нейрофизиологическим коррелятом синдрома беспокойных ног является синдром периодических движений конечностей, которые выявляются при проведении ночного полисомнографического исследования. При этом регистрируются стереотипные (по типу рефлекса укорочения конечности Мари – Фуа – Бехтерева) и повторяющиеся (обычно каждые 20–40 с) движения нижними

конечностями во время сна. Пациенты обычно жалуются на прерывистый ночной сон или дневную сонливость.

В исследовании E. Ruppert с соавт. (2015) было обнаружено, что у больных стволовыми инсультами с сенсорными нарушениями риск развития синдрома беспокойных ног существенно выше, чем у лиц без нарушений афферентации [22].

Между синдромом беспокойных ног/периодических движений конечностей, артериальной гипертензией и инсультом существует взаимосвязь, в основе которой лежит фрагментация сна с развитием стойкой гиперсимпатикотонии [23].

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТАМИ

Основными лечебными подходами при инсомнии являются когнитивно-поведенческая психотерапия, фармакотерапия и их комбинация. Результаты исследований свидетельствуют, что по эффективности когнитивно-поведенческая терапия не уступает лекарственной, хотя у пациентов с инсультом специальных исследований не проводилось [21].

Преимуществом поведенческой терапии инсомнии является отсутствие каких-либо негативных побочных эффектов, неспецифичность и большая длительность положительного эффекта по окончании лечения по сравнению с другими методами лечения.

К медикаментозной терапии инсомнических расстройств предъявляются определенные требования. Современные снотворные препараты (гипнотики) должны быть активными при пероральном введении, давать

Коррекция нарушений цикла «сон – бодрствование» при инсульте обычно включает гигиенические рекомендации по установлению режима дня, достаточному уровню физической активности и обеспечению комфортного окружения сна

быстрый результат, сохранять эффективность при длительном применении, положительно влиять на качественные характеристики сна, быть безопасными при передозировке, приеме пожилыми людьми и больными с соматической патологией. Кроме этого, препараты не должны вызывать постсомнические расстройства, иметь выраженные побочные эффекты, нарушать архитектуру сна, вызывать зависимость и привыкание, синдром отмены, расстройство краткосрочной памяти и утяжелять расстройства дыхания во сне.

На сегодняшний день для лечения инсомнии применяют бензодиазепиновые и небензодиазепиновые лекарственные средства со снотворным действием.

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
4-6 НЕДЕЛЬ

**ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ**

Реклама

Механизм действия производных бензодиазепина объясняется тем, что, взаимодействуя с белковыми субъединицами, входящими в структуру ГАМК(A)-рецепторного комплекса, они увеличивают сродство гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) к своему рецептору, способствуя тем самым повышению тормозного постсинаптического потенциала и снижению нейронной возбудимости. Снотворное действие бензодиазепиновых препаратов обеспечивается за счет связывания с α_1 -субъединицей ГАМК(A)-рецепторного комплекса. Другие эффекты бензодиазепинов (анксиолитический, миорелаксирующий, антиэпилептический, амнестический) реализуются при связывании агентов с α_2 , α_3 , и α_5 -субъединицами.

Современные снотворные препараты (гипнотики) должны быть активными при пероральном введении, давать быстрый результат, сохранять эффективность при длительном применении, положительно влиять на качественные характеристики сна, быть безопасными при передозировке, приеме пожилыми людьми и больными с соматической патологией

Однако в настоящее время в случаях, когда для лечения инсомнии приходится прибегать к назначению снотворных, первенство отдается т. н. Z-препаратам: зопиклону, золпидему и залеплону. Эти снотворные препараты третьего поколения являются селективными лигандами α_1 -субъединицы ГАМК(A), не имея в своей химической структуре бензольного и двухазотистого колец (небензодиазепиновые производные) [24].

Другой возможностью фармакологической индукции сна при инсомнии является торможение мозговой гистаминергической системы путем применения блокаторов центральных гистаминовых рецепторов. Гистаминергическая система мозга относится к группе активирующих систем. Основным источником церебрального гистамина является туберомамиллярное ядро, расположенное между мамиллярными телами и оптическим перекрестом в области серого ядра гипоталамуса. Активирующее воздействие церебрального гистамина обеспечивается проекциями из туберомамиллярного ядра непосредственно в таламус и кору мозга и опосредованно – через стимуляцию других активирующих мозговых систем: холинергических и аминергических. Влияние на мозг обеспечивается стимуляцией гистаминовых рецепторов 1-го типа (H_1). Блокада этих рецепторов, например лекарственным препаратом доксиламин, приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости [25].

Нарушения дыхания во сне у больных инсультами в форме СОАС средней или тяжелой степени подлежат лечению методом чрезмасочной вентиляции постоянным положительным давлением (СиПАП-терапия). В рандомизированном контролируемом исследовании 235 больных

с впервые перенесенным ишемическим инсультом наблюдались в течение двух лет. СиПАП-терапия назначалась на 3–6-й день от начала заболевания. Результаты исследования продемонстрировали, что раннее начало СиПАП-терапии ускоряет восстановление неврологических функций и уменьшает смертность от повторных сосудистых эпизодов [26]. В настоящее время признано, что лечение СОАС является эффективным методом вторичной профилактики инсульта.

Лечебная тактика при расстройствах дыхания во сне при мозговом инсульте также включает правильное укладывание пациента (с возвышенным изголовьем), профилактику и лечение осложнений (например, респираторных инфекций или боли), и особенно осторожность в использовании седативных и снотворных средств, поскольку большинство из них оказывают депрессирующее воздействие на дыхание [27].

Коррекция нарушений цикла «сон – бодрствование» при инсульте обычно включает гигиенические рекомендации по установлению режима дня, достаточному уровню физической активности и обеспечению комфортного окружения сна. Использование яркого белого света высокой интенсивности (10 000 лк) в утренние часы позволяет «заякоривать» биологический ритм сна – бодрствования в нужном временном периоде.

Другой возможностью влиять на цикл «сон – бодрствование» у больных инсультом является применение препаратов мелатонина. Экзогенный мелатонин, принимаемый в вечернее время, стабилизирует работу «внутренних часов» организма – супрахиазмальных ядер и обозначает точку отсчета для определения субъективного темного времени суток.

В работе Р.Л. Гасанова (2000) была продемонстрирована эффективность препарата мелатонина Мелаксен (Unipharm, Inc., США) для коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» у больных инсультами. Препарат назначался в дозе 3 мг перед сном в течение 10 ночей. На фоне приема Мелаксена отмечалось увеличение времени ночного сна и снижение числа эпизодов сна днем, т. е. наблюдалась нормализация распределения времени сна в суточном цикле «сон – бодрствование» [8].

В другом исследовании, в которое были включены больные в остром периоде ишемического инсульта (60 человек), состояние центральной нервной системы изучалось с помощью количественной ЭЭГ при использовании стандартной сосудистой и ноотропной терапии и при включении в схему лечения Мелаксена [28]. При добавлении препарата отмечалось более быстрое и полноценное восстановление двигательных нарушений, улучшение функции черепно-мозговых нервов. Применение Мелаксена также способствовало быстрой нормализации ряда электрофизиологических параметров, а именно изменению активности в δ - и θ -диапазонах ЭЭГ, что подтверждалось аналогичным изменением индексов BIS и ITA.

Следует отметить, что среди средств, применяемых для лечения нарушений сна, препараты мелатонина характеризуются высоким уровнем безопасности. Редко могут отмечаться парадоксальные реакции в виде возбужде-

ния, беспокойства, бессонницы (чаще при превышении рекомендуемой дозы), головная боль, головокружение, сонливость, диспепсические расстройства. Потенциальные побочные эффекты мелатонина не относятся к категории серьезных и часто спонтанно исчезают в процессе лечения [29].

Лечебная тактика при синдроме беспокойных ног и периодических движениях конечностей во сне при инсульте зависит от причины заболевания и выраженности клинических проявлений.

При симптоматическом варианте синдрома, обусловленном дефицитом железа, лечение в первую очередь должно быть направлено на коррекцию первичного заболевания или восполнение выявленного дефицита. Коррекция препаратами железа показана в том случае, когда содержание ферритина в сыворотке находится ниже уровня 50 мкг/мл. Обычно назначают сульфат железа в сочетании с аскорбиновой кислотой. Препаратами выбора для лечения первичной формы синдрома беспокойных ног являются агонисты дофаминовых рецепторов – прамипексол и ропиниrol [30].

В заключение следует отметить, что бытовые представления о вреде нарушений сна для здоровья посте-

пенно подкрепляются результатами научных исследований. Применительно к сосудистой неврологии это означает, что накапливаются данные о влиянии нехватки сна или нарушения его целостности на ключевые звенья патогенеза сосудистых мозговых катастроф –

Экзогенный мелатонин, принимаемый в вечернее время, стабилизирует работу «внутренних часов» организма – супрахиазмальных ядер и обозначает точку отсчета для определения субъективного темного времени суток

эндотелиальную дисфункцию и устойчивость клеток мозга к ишемии. Некоторые из расстройств сна, такие как СОАС, уже включены в список независимых факторов риска развития ишемического инсульта. В дальнейших исследованиях предстоит уточнить возможности влияния коррекции нарушений сна на восстановление больных после инсульта и предотвращение их повторных случаев.



ЛИТЕРАТУРА

1. Левин Я.И., Полуэктов М.Г. Сомнология и медицина сна. Избранные лекции. М.: Медфорум, 2013.
2. 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.
3. Wu M-P, Lin H-J, Weng S-F, Ho C-H et al. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke report from a nationally representative cohort. *Stroke*. 2014, 45: 1349-1354.
4. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: A prospective study and meta-analysis. *Neurology*. 2015, 84: 172-179.
5. Moszczyński A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol. Clin.* 2012. 30: 963-985.
6. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013, 1(5): 259-81.
7. Гехт А.Б. Качество жизни и лечение больных, перенесших инсульт. М.: Издательско-полиграфическая фирма «Эхо», 2002.
8. Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование – сон» у больных, перенесших мозговой инсульт: *дис. ... д-ра мед. наук*. М., 2000.
9. Watson NF. Stroke and Sleep Specialists: An Opportunity to Intervene? *J Clin Sleep Med*. 2010. 6: 138-139.
10. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
11. Маркин С.П. Влияние нарушений сна на эффективность восстановительного лечения больных, перенесших инсульт. *PMЖ*. 2008. 12: 1677-1681.
12. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 2010. 108(1): 68-75.
13. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet*. 1985. 2: 8468: 1325-1326.
14. 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.
15. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005. 353: 2034-2041.
16. Urbano F, Roux F, Schindler J, Mohsenin V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2008. 105(6): 1852-1857.
17. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007. 176: 706-712.
18. von Känel R, Loredo JS, Ancoli-Israel S et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest*. 2007, 131: 733-739.
19. 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.
20. Uddin MS, Hoque MI, Uddin MK, Kamol SA, Chowdhury RH. Circadian rhythm of onset of stroke – in 50 cases of ischemic stroke. *Mymensingh Med J*. 2015. 24: 121-126.
21. Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. *МНЖ*. 2014. 63: 79-90.
22. Ruppert E, Kilic-Huck U, Wolff V, Tatu L et al. Brainstem stroke-related restless legs syndrome: frequency and anatomical considerations. *Eur Neurol*. 2015. 73: 113-118.
23. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009. 32, 5: 589-597.
24. 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.
25. Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system. *Physiol. Rev*. 2008. 88, 3: 1183-1241.
26. Hsu CY et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomized controlled trial of continuous positive airway pressure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77: 1143-1149.
27. Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology*. 2009, 73(16): 1313-1322.
28. Ковалева Н.С. Использование количественной электроэнцефалографии при ишемическом инсульте в условиях применения мелатонина. *Дисс. ... канд. мед. наук*. 2011.
29. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности. *Рус. Мед. Журн*. 2005, 26: 1755-1760.
30. Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004, 79: 916-922.