

Коррекция нарушений сна и циркадианных ритмов у пациентов, перенесших мозговую инсульт: возможности применения мелатонина в комплексе медицинской реабилитации

Е. В. Костенко, Л. В. Петрова
Московский научно-практический центр
медицинской реабилитации,
восстановительной и спортивной медицины,
Москва

В статье приведен анализ современных взглядов на механизмы регуляции циркадианных ритмов и их роль в патофизиологии цереброваскулярных заболеваний и мозгового инсульта. Представлены результаты собственных исследований особенностей нарушений сна и десинхронозов и эффективность хронотерапевтической коррекции в составе комплекса медицинской реабилитации пациентов, перенесших мозговую инсульт. Предложены индивидуальные хронотерапевтические подходы с включением мелатонина, как возможность повышения эффективности реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: мозговой инсульт, медицинская реабилитация, мелатонин, Мелаксен®, нарушение сна.

Correction of Sleep Disorders and Circadian Rhythms in Patients Who Suffered Cerebral Stroke: the Possibility of Using Melatonin in a Complex of Medical Rehabilitation

E. V. Kostenko, L. V. Petrova
Moscow Scientific and Practical Center
for Medical Rehabilitation, Restorative
and Sports Medicine, Moscow

The article analyzes modern views on the mechanisms of regulation of circadian rhythms and their role in the pathophysiology of the curative and cerebrovascular diseases and cerebral stroke. We present the results of our studies of the features of sleep disorders and desynchronosis and the effectiveness of the chronotherapeutic correction in the complex of medical

rehabilitation in sounds bad too. Individual chronotherapeutic approaches with the inclusion of melatonin are suggested as an opportunity to increase the effectiveness of rehabilitation measures.

Keywords: cerebral stroke, medical rehabilitation, melatonin, Melaxen, sleep disturbance.

Среди большого разнообразия биологических ритмов в поддержании здоровья и функционирования организма особое значение имеют циркадианные ритмы (ЦР). Эволюционно сформированная синхронизация ЦР как показателя внутреннего и внешнего синергизма свидетельствует о состоянии здоровья [1]. При рассогласовании ЦР возникает **десинхроноз** – форма циркадианной патологии, неспецифическое проявление патологических состояний, проявляющееся изменениями структуры ритма: увеличение (уменьшение) амплитуды; инверсия акрофаз; изменение длительности периода [2]. Манифестация многих заболеваний, таких как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, внезапная смерть и др., тесно ассоциирована с определенными периодами суток [3–4].

Существуют разные методики выявления биоритмологической индивидуальности: измерение температуры тела, АД, ЧСС, дыхания, цикла сон–бодрствование, уровня обмена веществ в течение суток, определение уровня мелатонина в крови или его метаболитов в слюне или моче. Для выявления нарушений сна применяются полуколичественные шкалы и анкеты, полисомнография [5].

Большой научно-практический интерес представляет изучение хронотропной активности мелатонина – ведущего биохимического маркера ЦР. В ряде работ показана эффективность мелатонина для нормализации сна и циркадианных ритмов у больных инсомнией, острым инсультом, депрессивными расстройствами, гипертонической болезнью (ГБ) и др. [6–12]. Хронотропная или ритморганизующая активность мелатонина определяет происхождение двух ведущих, официальных показаний для его применения: лечение нарушений сна и десинхронозов [13, 14].

Анализ опубликованных данных свидетельствует о высокой научно-практической актуальности дальнейшего изучения хронобиологических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС) [15–18]. Это позволяет выявить патогенетическую взаимосвязь коморбидности расстройств и обосновать комплексные подходы к терапии [16, 19].

Роль супрахиазмальных ядер в регуляции ЦР. Работа циркадианной системы обеспечивается четырьмя основными компонентами:

1. Светочувствительными нейронами сетчатки и ретиногипоталамическим трактом.
2. Внутренним циркадианным осциллятором, генерирующим ритмы и осуществляющим их синхронизацию с окружающей средой.
3. Сигнальными путями, по которым информация передается от центрального регулятора к периферическим генераторам ритмов.
4. Периферическими генераторами ритмов – часовыми генами и белками в периферических клетках [5].

Центральным циркадианным осциллятором являются супрахиазматические ядра гипоталамуса (СХЯ), гетерогенные по своей структуре и нейрохимической организации [8–9]. Большинство нейронов СХЯ секретируют пептидные нейромедиаторы.

ГАМК обеспечивают связь между нейрональными популяциями вентрального и дорсального отделов СХЯ, участвуют в стабилизации деятельности СХЯ и поддержании высокочастотных осцилляций нейронов в ЦР [5, 19].

Световые стимулы запускают внутри- и межклеточный каскад генной экспрессии сначала в центре СХЯ, откуда через ГАМК-ергические сигнальные пути в процесс вовлекаются элементы периферических отделов. Взаимосвязь между нейронами СХЯ осуществляется специфическими нейропептидами, щелевыми контактами, астроцитами и ГАМК-ергической передачей сигналов. Одними из наиболее изученных нейропептидов являются вазоактивный кишечный пептид (VIP) и аргинин-вазопрессин (АВП) [5, 19]. Физиологическая роль СХЯ сводится к генерации циркадианных сигналов и подчинению им деятельности соседних мозговых структур и периферических органов и определяется характером их афферентных и эфферентных связей [19].

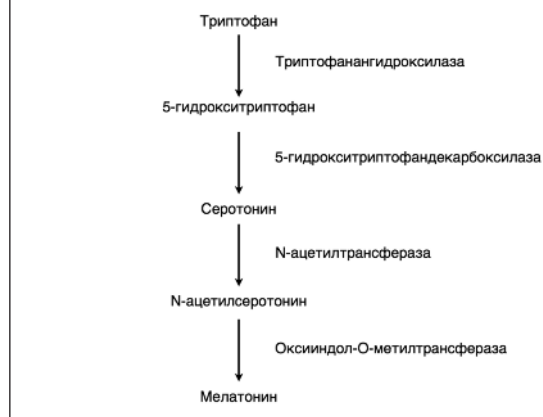
Среди афферентных проекций СХЯ особую значимость имеет ретиногипоталамический тракт, обеспечивающий ядра информацией о состоянии фотопериодических процессов [19]. Другим афферентным входом для СХЯ служат проецирующиеся сюда восходящие аксоны нейронов ядра шва. Существованием прямых рафогипоталамических путей объясняют высокое содержание в СХЯ серотонина [19].

Особое место во временной организации адекватного приспособительного поведения и генезе аффективных нарушений отводится взаимодействию СХЯ с *эпифизом* и *эмоциогенными лимбическими структурами*. Эпифиз является важной релейной станцией и ведущим звеном для реализации циркадианных сигналов [19].

СХЯ определяют зависимость деятельности мозга от состояния внешней освещенности. В течение дня свет, попадающий на сетчатку, активирует ее светочувствительные ганглионарные клетки, информация от которых передается через ретиногипоталамический тракт и далее – в СХЯ. Сигналы из СХЯ передаются в паравентрикулярное ядро гипоталамуса, после чего в составе интермедиолатерального столба спинного мозга доходят до верхнего шейного ганглия. Симпатические постганглионарные норадренергические волокна иннервируют мелатонин-секретирующие клетки в эпифизе. Норадреналин действует на постсинаптические β_1 - и α_1 -адренорецепторы в клетках эпифиза, которые запускают синтез *мелатонина*. Имеется четкий суточный ритмизм продукции мелатонина, который начинается с наступлением темноты, достигает максимума в полночь и прекращается на свету. В световую фазу суток происходит повышенный синтез *серотонина* [20].

Молекулярные механизмы циркадианных осцилляций. Молекулярная основа регуляции ЦР обеспечивается часовыми генами, работа которых осуществляется по принципу петель положительной и отрицательной обратной связи. Накопившиеся в течение дня белки BMAL1 и CLOCK образуют комплекс BMAL1/CLOCK. Димер BMAL1/CLOCK активирует транскрипцию генов PER (PER1, PER2, PER3) и CRY (CRY1, CRY2). Синтезированные белки PER и CRY также формируют димер PER/CRY, действующий по принципу отрицательной обратной связи. PER/CRY перемещается в ядро клетки и ингибирует активность комплекса BMAL1/CLOCK, что приводит к снижению экспрессии белков PER и CRY. В течение ночи комплекс PER/CRY разрушается, и 24-часовой цикл начинается заново [21, 22].

Схема синтеза мелатонина



Другой часовой ген, участвующий в регуляции данного цикла, – REVERB-альфа. Комплекс BMAL1/CLOCK активирует транскрипцию гена, что приводит к накоплению в клетке белка REVERB-альфа. Белок REVERB-альфа в свою очередь ингибирует транскрипцию гена BMAL1 и предположительно генов CLOCK и CRY1 [23].

Участие мелатонина в регуляции суточных ритмов. Ведущим регулятором биологических ритмов является гормон эпифиза мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), действующий на циркадианные системы через MT_1 - и MT_2 -мелатониновые рецепторы в СХЯ гипоталамуса [1, 13, 15].

Донором мелатонина является аминокислота триптофан, которая участвует в синтезе нейромедиатора серотонина, а он под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы превращается в мелатонин (рисунок). Мелатонин является индольным производным серотонина и продуцируется ночью с участием ферментов N-ацетилтрансферазы и гидроксииндол-О-метилтрансферазы [29]. Выделяют два звена мелатонин-продуцирующих клеток: центральное (включает пинеальную железу и клетку зрительной системы) и периферическое – все остальные клетки, где секреция гормона не зависит от освещенности [1–2, 13].

Мелатонин транспортируется сывороточным альбумином, после освобождения от альбумина связывается со специфическими рецепторами на мембране клеток-мишеней, проникает в ядро и там осуществляет свое действие. Время биологического полураспада мелатонина равно 45 мин. Мелатонин гидролизует 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 [1, 5, 16].

Установлено, что действие мелатонина реализуется через $MTNR1A$ (MT_1)-рецепторы, экспрессирующиеся в основном на клетках передней доли гипофиза, СХЯ гипоталамуса и во многих периферических органах; а также $MTNR1B$ (MT_2)-рецепторы, экспрессирующиеся в некоторых участках мозга, в сетчатке и в легких. Открыты ядерные рецепторы мелатонина подсемейства RZR/ROR ретиноидных рецепторов. Через них опосредуются иммуностимулирующие и противоопухолевые эффекты мелатонина [24].

Суточные колебания уровня мелатонина в крови (мелатониновая кривая) выглядят следующим образом. Его концентрация минимальна днем (1–3 пг/мл),

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ

Рег. Уд П N015325/01 от 29.08.2008. Представительство Корпорации «Юнифарм, Инк.» (США).
115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, тел./факс: +7 (495) 995 7767. www.unipharm.ru
на правах рекламы



UNIPHARM

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

начинает возрастать часа за два до привычного для конкретного субъекта времени отхода ко сну. После выключения света концентрация мелатонина быстро увеличивается (до 100–300 пг/мл). В утренние часы начинается спад, который завершается после пробуждения [5, 24].

В ряде экспериментов на животных показаны антиоксидантные свойства мелатонина. Мелатонин обладает способностью связывать свободные радикалы, образующиеся при перекисном окислении липидов гидроксильных радикалов, и экзогенные канцерогены, он активирует глутатионпероксидазу – фактор защиты организма от свободнорадикального повреждения [5, 13, 24].

В ряде научных исследований выявлено нейропротективное действие мелатонина, которое проявляется путем воздействия на пролиферацию и дифференцировку нервных стволовых клеток, увеличивая содержание миелина и олигодендроцитов [25–26].

Большое количество и разнообразие основных эффектов мелатонина открывает важные перспективы измерения уровня мелатонин в качестве биомаркера с целью клинического, профилактического и терапевтического применения [5, 17].

Десинхроноз как фактор риска инсульта. Наличие хронобиологических расстройств у больных цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) отмечают многие исследователи [6–10, 27–29]. Имеется немало данных о существовании хронобиологических закономерностей в развитии инсульта и ИМ [5]. Известно, что ишемический инсульт (ИИ) чаще развивается в ранние утренние часы, что может быть связано с повышением активности свертывающей системы крови в это время [30], а также с нарушением суточной регуляции АД и сердечного ритма [30]. В эпидемиологических исследованиях доказана повышенная частота внезапной сердечной смерти, ИМ и транзиторной ишемии миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и критической ишемии нижних конечностей, а также разрыва аневризмы аорты на рассвете [30].

Второй небольшой пик заболеваемости отмечается ранним вечером [31]. Европейские исследователи указывают на повышенную частоту возникновения мозгового инсульта (МИ) и ИМ зимой [32]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном на Гавайях, было выявлено, что у местного населения европеоидной расы ИМ чаще всего происходит в период с 04:00 до 12:00, а у приезжих японцев – с 12:00 до 16:00, что соответствует утренним часам в Японии [33]. Аналогичная суточная динамика развития МИ и ИМ рано утром и в промежутке между 12:00 и 18:00 была отмечена в проспективном исследовании, проведенном в Индии с участием 158 пожилых пациентов. Подобная закономерность развития МИ и ИМ утром может быть связана с повышением агрегационной способности тромбоцитов именно в утренние часы с пиком в 09:00, снижением синтеза тканевого активатора плазминогена, оксида азота и простаглицлина, тонуса миоцитов сосудистой стенки, что способствует тромбообразованию [34].

Нарушения ЦР ассоциируется с повышенным риском МИ. Суточное мониторирование АД в течение 5 сут после перенесенного ИИ или ГИ, проведенное у 50 пациентов (Индия), свидетельствует об уменьшении естественных циркадианных колебаний с повышением АД в ночные часы [35]. Некоторые авторы указывают на прямую зависимость частоты и тяжести МИ и выраженности нарушений суточной регуляции АД и разделяют пациентов на

группы «дипперов» и «нон-дипперов». У пациентов «нон-дипперов» повышена активность центрального звена симпатической нервной системы, что повышает риск общей и сердечно-сосудистой смертности [36]. Обнаруживается закономерность между объемом повреждения головного мозга и степенью снижения колебания ночного АД: чем больше объем повреждения мозга, тем меньше снижается ночью АД [36].

Проведенное нами исследование с включением 226 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) доказало высокую частоту встречаемости нарушений сна и десинхронозов у пациентов, страдающих ЦВЗ. Сравнительный анализ характера нарушений сна у пациентов ЦВЗ и ССЗ (ИБС, ГБ) показал, что у больных ЦВЗ в структуре выявленных нарушений сна преобладают расстройства сна вследствие тревожно-депрессивных расстройств, а после перенесенного МИ – нарушения сна вследствие десинхроноза. Это может указывать на нарушения адаптационных механизмов, регулируемых неспецифическими системами мозга, что приводит к нарушениям симпатического и парасимпатического звеньев вегетативного статуса [11].

У пациентов с ССЗ выявлено снижение уровня 6-COMT, среди которых преобладают пациенты, перенесшие МИ. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и хронобиологических расстройств (суточной регуляции сердечного ритма и АД) было взаимосвязано с низким уровнем 6-COMT в суточной моче у обследованных пациентов [11].

Изучение характеристик сна у пациентов ЦВЗ позволило выявить высокую частоту встречаемости нарушений сна и десинхронозов у пациентов ЦВЗ и их положительную корреляционную взаимосвязь с развитием поведенческих и аффективных нарушений ($r=0,57$, $p=0,002$), а также с его влиянием на суточный профиль сердечного ритма и АД ($r=0,46$, $p=0,008$). Следовательно, проведение своевременной диагностики и комплексной коррекции нарушений сна и десинхроноза с применением мелатонина (Мелаксен®) у пациентов ЦВЗ будет способствовать улучшению психологического и эмоционального состояния пациентов, нормализации суточного профиля сердечного ритма и АД. Доказана положительная корреляционная взаимосвязь между десинхронозами и МИ ($r=0,39$, $p=0,013$) [11]. Это позволяет предполагать, что десинхроноз является фактором риска развития инсульта у больных ССЗ.

Инсульт и нарушения сна. Нарушения сна при МИ, по данным полисомнографического исследования, достигают 100% случаев и проявляются в виде инсомнии, нарушения цикла «сон-бодрствование» и расстройства дыхания во сне по типу синдрома «апноэ во сне» [37]. Обнаружено, что расстройства ночного сна являются одним из этиологических факторов МИ, повышают риск повторного инсульта и препятствуют восстановлению после него [6–11, 37–38].

В 2016 г. ученые из Университетской клиники г. Эссен опубликовали метаанализ 29 научных работ, оценивающих расстройства сна, которые могут быть связаны с МИ. В общей сложности в исследованиях участвовали 2343 пациента, перенесших ИИ, ГИ или транзиторную ишемическую атаку. Расстройства сна у данных больных разделили на 2 группы: 1) нарушение дыхания во время сна (обструктивное апноэ сна); 2) расстройства сна и бодрствования, что уменьшает продолжительность сна. Выявлено, что нарушение сна наблюдается у 72% пациентов с ИИ, у 63% пациентов с ГИ и у 38%

пациентов с микроинсультом. Многие пациенты имели нарушение сна до МИ. Это дало основание полагать, что расстройства сна увеличивают риск развития инсульта [9].

Авторы также доказали, что не только бессонница, но гиперсомния и синдром беспокойных ног увеличивают риск инсульта. Описаны механизмы повышения сердечно-сосудистого риска при синдроме беспокойных ног: 1) периодические движения конечностей во сне, сопровождающиеся значительным увеличением частоты сердечных сокращений и АД; 2) фрагментация сна и недосыпание, вызывающие изменения в регуляции нервной и сосудистых систем, обмена веществ, окислительных процессов; 3) дефицит железа, который создает новые риски для ССЗ [39].

В целом, точные механизмы, с помощью которых нарушения сна могут привести к МИ, не раскрыты. Тем не менее, показано, что сон обладает важной восстановительной функцией головного мозга и влияет на процессы нейропластичности. Нарушения сна без соответствующей коррекции могут затруднить восстановление пациента.

Нарушения сна и реабилитация после инсульта. Качество сна может служить прогностическим критерием возможности восстановления больных, перенесших МИ. Так, изменения структуры сна в острейшем периоде инсульта имеют важное прогностическое значение. Если в течение 7–10 дней после перенесенного инсульта не происходит восстановления нормальной картины сна, то прогноз считается неблагоприятным [5]. Многоцентровое наблюдательное и корреляционное исследование с включением 280 пациентов с легкой и средней тяжестью МИ продемонстрировало исходно высокие показатели аффективных и когнитивных нарушений (26,9%), а также расстройства сна (56,7%) у пациентов в ранний восстановительный период инсульта. У пациентов с нарушениями сна вне зависимости от тяжести инсульта восстановление неврологического дефицита, когнитивных функций протекало медленнее по сравнению с пациентами без расстройств сна. Установлено, что нарушения сна после инсульта оказывают негативное влияние на функциональное восстановление, особенно на улучшение баланса (по шкале баланса Берга) в группе умеренных инсультов [40].

В настоящее время в коррекции сна у пациентов с МИ ведущее место, несомненно, занимает лекарственная терапия. С учетом вышеописанного, стратегия фармакотерапии нарушений сна у больных с инсультом сводится не к достижению одноразового гипногенного эффекта, а к нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Именно с таких позиций оценивается преимущества мелатонина в качестве снотворного средства. Будучи естественным хронобиотиком, мелатонин синхронизирует ЦР, обеспечивает нормализацию десинхронизированной деятельности ЦНС. Поэтому коррекция нарушений сна под влиянием мелатонина (в отличие от «классических» снотворных средств) становится не просто результатом гипногенного эффекта, а нормализует деятельность различных структур мозга, обеспечивающих процессы комплексной центральной регуляции. Экзогенный мелатонин, принимаемый в вечернее время, стабилизирует работу СХЯ [13, 14, 17].

В одном из крупных исследований для коррекции нарушений цикла «сон – бодрствование» больным с МИ назначался препарат мелатонина Мелаксен® (Unipharm, Inc., США) в дозе 3 мг перед сном в течение

10 ночей. На фоне приема препарата Мелаксен® отмечалось увеличение времени ночного сна и снижение числа эпизодов сна днем, т. е. наблюдалась нормализация распределения времени сна в суточном цикле «сон – бодрствование» [41].

При изучении состояния ЦНС у 60 больных в остром периоде ИИ, оказалось, 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. Кроме того, на фоне приема препарата Мелаксен® наблюдалась быстрая нормализация ряда электрофизиологических параметров при записи электроэнцефалограммы: изменения активности в дельта- и тета-диапазонах ЭЭГ, что сопровождалось изменением индексов BIS и ITA [42].

Нами проведена оценка эффективности 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). Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта (средний возраст – 58,0±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. Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность хронотерапии (Мелаксен®, фототерапия) при реабилитации пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и эмоциональных расстройств было взаимосвязано с низким уровнем 6-COMT в моче у обследованных больных. На фоне комплексной терапии с применением препарата Мелаксен® динамика экскреции 6-COMT в моче у пациентов выявила достоверное повышение уровня экскреции 6-COMT у пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения. Увеличение концентрации BDNF через 3 мес терапии и на протяжении всего периода наблюдения может указывать на активацию синтеза регуляторов роста и дифференциации нервной ткани (нейротрофический эффект). Повышение концентрации BDNF, 6-COMT в моче коррелировало с улучшением сна, когнитивного и эмоционального статуса, двигательных расстройств и качества жизни пациентов [11].

В другом нашем исследовании при участии 132 амбулаторных больных (59 мужчин и 73 женщин) в возрасте 61,4±4,7 лет в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (ИИ), СОАС был выявлен у 52 (39,4%) пациентов с ИИ. Легкий и средний СОАС диагностирован в 49 случаях, у 3 пациентов – тяжелый СОАС, потребовавший подбора режима СРАР-терапии. Пациентов с СОАС легкой и средней степени тяжести (49 человек) разделили на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту и неврологическим проявлениям. Все пациенты получали медикаментозную терапию, согласно стандартам специализированной медицинской помощи; позиционную терапию, ЛФК, механотерапию, психотерапию. Пациентам основной группы (25 человек; средний возраст – 59,5±4,8 лет), наряду с вышеописанным лечением, назначался Мелаксен® 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 3 мес и применялись внутритротовые репозиционирующие ап-

пликаторы. Пациентам контрольной группы (24 человека; средний возраст – 62,3±4,2 года) назначалась только стандартная терапия. Уже через месяц после начала терапии у пациентов основной группы прослеживалась положительная динамика в виде уменьшения дневной сонливости, храпа, выраженности утренней усталости. Через 3 мес характеристики сна пациентов основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от контрольной группы более коротким временем засыпания (8,8±3,2 против 20,9±16,7 мин), удлинением общей продолжительности сна (431,0±34,7 против 386,9±90,4 мин), большей представленностью 4-й стадии медленного сна (12,6±3,5% против 8,1±6,7%) и меньшим суммарным временем бодрствования (8,0±4,2 против 37,5±12,8 мин). Через 6 мес терапии сохранялись позитивные изменения показателей полисомнографии, сокращение частоты obstructивных событий у пациентов основной группы в сравнение с контролем [16].

Одновременно с нормализацией сна прослеживалась положительная динамика клинико-неврологических показателей. К 3-му месяцу терапии статистически значимо улучшились суммарные показатели когнитивных, по данным теста МоСА, психоэмоциональных функций и качество жизни пациентов основной группы в отличие от контроля [16].

Детальное изучение ночного сна у пациентов с МИ представляет не только научный интерес, но также имеет серьезное практическое значение в вопросах прогноза, вторичной профилактики, а также лечебных и реабилитационных мероприятий.

Использование стандартизированного критерия оценки динамики суточного ритма ЧСС расширяет диагностические возможности холтеровского мониторинга, выявляет новые патогенетические звенья ЦВЗ, оптимизирует схему лечебно-профилактических мероприятий у больных ССЗ. Выявление у пациентов, страдающих ЦВБ, нарушений ЦР регуляции АД и сердечного ритма в сочетании с нарушениями сна делает целесообразным включение в терапию препаратов мелатонина.

Таким образом, при выявлении нарушений сна и десинхронозов у больных с МИ в составе комплексной реабилитации целесообразно использовать хронотерапевтические подходы: изменение режима дня с учетом хронотипа пациента и приведение режима труда и отдыха в соответствие с природными фотопериодами; использование диеты и физиологически целесообразного режима питания; оптимизация режима двигательной активности с рекомендацией прогулок на свежем воздухе и умеренной инсоляции; включение в комплекс реабилитационных мероприятий фото- и цветотерапии; хронофармакологический подход в приеме лекарственных средств; назначение в составе комплексной терапии мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна.

Литература

1. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С.И.Рапопорта, В.А.Фролова, Л.Г.Хетагуровой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2012; 480. / *Khronobiologiya i khronomeditsina: Rukovodstvo* / Pod red. S.I.Rapoporta, V.A.Frolova, L.G.Khetagurovoj. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». 2012; 480. [in Russian]
2. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004; 35 (2): 57–72. / *Agadzhanyan N.A., Gubin D.G. Desinkhronoz: mekhanizmy razvitiya ot molekulyarno-geneticheskogo do organizmennogo urovnya. Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2004; 35: 2: 57–72. [in Russian]
3. Sergey M.C., Rapoport S.I., Agarwal R.K. et al. Potential Chronobiological Triggering Factors of Acute Heart Attack. *The Open Nutraceuticals Journal* [Internet]. Bentham Science Publishers Ltd.; 2010 May 20; 3 (3): 166–73. doi.org/10.2174/1876396001003030166
4. Morris C.J., Yang J.N., Scheer F.A. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res*. 2012; 199: 337–58. doi: 10.1016/B978-0-444-59427-3.00019.
5. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М.Вейна и Я.И.Левина. Ред. М.Г.Полуэктов. М.: «Медфорум». 2016; 11: 55. / *Somnologiya i meditsina sna. Natsional'noe rukovodstvo pamyati A.M.Vejna i YA.I.Levina*. Red. M.G.Poluehktov. M.: «Medforum». 2016; 11: 55. [in Russian]
6. Фломин Ю.В. Расстройства сна у пациентов с инсультом: выявление, клиническое значение и современные подходы к лечению. *Международ. неврол. журн.* 2014; 1 (63): 25–32. / *Flomin Yu.V. Rasstrojstva sna u patsientov s insul'tom: vyavlenie, klinicheskoe znachenie i sovremennyye podkhody k lecheniyu*. *Mezhdunar. nevrol. zhurn.* 2014; 1 (63): 25–32. [in Russian]
7. Li L., Yin G.S., Geraghty O.C., Schulz U.G., 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. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
8. Полуэктов М.Г., Центерадзе С.Л. Влияние нарушений сна на возникновение и течение мозгового инсульта. *МС*. 2015; 2: 17–24. doi:10.21518/2079-701X-2015-2-10-15. / *Poluehktov M.G., Tsentradze S.L. Vliyanie narushenij sna na vzniknovenie i techenie mozgovogo insul'ta*. *MS*. 2015; 2: 17–24. doi:10.21518/2079-701X-2015-2-10-15.
9. Laugsand L.E., Strand L.B., Vatten L.J. et al. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries—the HUNT Study. *Sleep*. 2014; 37: 1777–1786. doi:10.5665/sleep.4170.
10. Leng Y., Cappuccio F.P., Wainwright N.W.J. et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: A prospective study and meta-analysis. *Neurology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2015 Feb 25; 84 (11): 1072–9. doi.org/10.1212/WNL.0000000000001371
11. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Нарушения сна и циркадианных ритмов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова*. 2015; 115 (3): 30–36. doi.org/10.1007/s11055-016-0298-6 / *Kostenko E.V., Petrova L.V. Narusheniya sna i tsirkadiannykh ritmov pri zabol-evaniyakh serdechno-sosudistoj sistemy*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova*. 2015; 115: 3: 30–36. doi.org/10.1007/s11055-016-0298-6. [in Russian]
12. Uddin M.S., Hoque M.I., Uddin M.K., Kamol S.A., Chowdhury R.H. Circadian rhythm of onset of stroke – in 50 cases of ischemic stroke. *Mymensingh Med J*. 2015; 24: 121–126.
13. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: pharmacology, functions and therapeutic benefits. *Curr Neuropharmacol*. 2016 Dec 28; 14 (E-pub ahead of print). doi: 10.2174/1570159X14666161228122115
14. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic Applications of Melatonin. *Ther Adv in Endo and Metab*. 2013; 4 (1): 1–24.
15. 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.
16. 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 (приложение Неврология. Ревматология)*. 2015; 1: 38–46. / *Kostenko E.V., Petrova L.V. Effektivnost' korrektsii narushenij sna, kognitivnykh i ehmotSIONal'nykh rasstrojstv preparatom melaksen s uchetom urovnya sekretsii melatonina u patsientov s tserebrovaskulyarnymi zabol-evaniyami*. *Consilium Medicum (prilozhenie Nevrologiya. Revmatologiya)*. 2015; 1: 38–46. [in Russian]

17. Mendel' V.E., Mendel' O.I. Melatonin: rol' v organizme i terapevticheskie vozmozhnosti. Opyt primeneniya preparata Melaksen v rossijskoi meditsinskoi praktike. *RMZh*. 2010; 6: 336–342 (In Russ.). doi: 10.1136/bmj.c4879/
18. 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. / Poluehktov M.G., TSenteradze S.L. Dopolnitel'nye vozmozhnosti vosstanovleniya bol'nykh posle ishemicheskogo insul'ta. Vozmozhnosti lecheniya ishemicheskogo insul'ta v nevrologicheskom stacionare. *Ehffektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya*. 2014; 5: 32–38. [in Russian]
19. Dibner C., Schibler U., Albrecht U. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annual Review of Physiology* [Internet]. *Annual Reviews*. 2010 Mar 17; 72 (1): 517–49. doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821.
20. Patricia L. Turner, M.D., Martin A. et al. Circadian Photoreception: Ageing and the Eye's Important Role in Systemic Health. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92 (11): 1439–1444.
21. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM et al. Regulation of Clock-Controlled Genes in Mammals. Wasserman WW, editor. *PLoS ONE* [Internet]. *Public Library of Science (PLoS)*. 2009 Mar 16; 4 (3): e4882. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004882>.
22. Xiong W, Li J, Zhang E, Huang H. BMAL1 regulates transcription initiation and activates circadian clock gene expression in mammals. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. Elsevier BV; 2016 May; 473 (4): 1019–25. doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.009.
23. Sen S, Dumont S, Sage-Ciocca D, Reibel S et al. Expression of the clock gene *Rev-erb α* in the brain controls the circadian organisation of food intake and locomotor activity, but not daily variations of energy metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2018 Jan; 30 (1): e12557. doi.org/10.1111/jne.12557.
24. Hardeland R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *The Scientific World Journal* [Internet]. Hindawi Limited. 2012; 2012: 1–18. doi.org/10.1100/2012/640389.
25. Ghareghani M., Sadeghi H., Zibara K. et al. Melatonin Increases Oligodendrocyte Differentiation in Cultured Neural Stem Cells. *Cellular and Molecular Neurobiology* [Internet]. Springer Nature. 2016 Dec 16; 37 (7): 1319–24. doi.org/10.1007/s10571-016-0450-4.
26. 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.
27. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C. et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal Res*. 2014; 56: 4: 371–381.
28. Guarnieri B., Sorbi S. Sleep and Cognitive Decline: A Strong Bidirectional Relationship. It Is Time for Specific Recommendations on Routine Assessment and the Management of Sleep Disorders in Patients with Mild Cognitive Impairment and Dementia. *European Neurology* [Internet]. S. Karger AG. 2015; 74 (1–2): 43–8. doi.org/10.1159/000434629.
29. Da Silva Rapc. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review. *Sleep Science*. 2015; 8 (1): 36–41. DOI: 10.1016/j.slsci.2015.02.001.
30. Naismith S.L., Mowszowski L. Sleep disturbance in mild cognitive impairment: a systematic review of recent findings. *Curr Opin Pulm Med*. 2017 Nov; 23 (6): 493–499. doi: 10.1097/MCP.0000000000000429.
31. Bhalla A., Sood A., Mahapatra M. Circadian pattern of cardiovascular and cerebrovascular diseases in geriatric population. *J Assoc Physicians India*. 2001 Nov; 49: 1066–9.
32. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2009 Mar 26; 40 (5): 1557–63. doi.org/ 10.1161/strokeaha.108.535088.
33. Костенко Е.В., Маневич Т. М., Разумов Н. А. Десинхроноз как один из важнейших факторов возникновения и развития цереброваскулярных заболеваний. *Лечебное дело*. 2013; 2: 104–118. / Kostenko E.V., Manevich T. M., Razumov N. A. Desinkhronoz kak odin iz vazhnejshikh faktorov vznikhoveniya i razvitiya tserebrovaskulyarnykh zabolevanij. *Lechebnoe delo*. 2013; 2: 104–118. [in Russian]
34. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J.J., Kaski J.C., Reiter R.J. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *Journal of Pineal Research* [Internet]. Wiley-Blackwell; 2010 May; no–no. doi.org/10.1111/j.1600-079x.2010.00773.
35. Jain S., Namboodri K., Kumari S., Prabhakar S. Loss of circadian rhythm of blood pressure following acute stroke. *BMC Neurology* [Internet]. Springer Nature. 2004 Jan 6; 4 (1). doi.org/10.1186/1471-2377-4-1.
36. Palatini P. Non-dipping in hypertension. *Journal of Hypertension* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2004 Dec; 22 (12): 2269–72. doi.org/10.1097/00004872-200412000-00007
37. Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. *Журнал неврол. и психиатр.* Kostenko E.V., Manevich T. M., Razumov N. A. Desinkhronoz kak odin iz vazhnejshikh faktorov vznikhoveniya i razvitiya tserebrovaskulyarnykh zabolevanij. *Lechebnoe delo*. 2013; 2: 104–118, 2013; 4: 24–28.
38. Kerkhof G.A. Epidemiology of sleep and sleep disorders in The Netherlands. *Sleep Medicine* [Internet]. Elsevier BV. 2017 Feb; 30: 229–39. doi.org/10.1016/j.sleep.2016.09.015.
39. Suh M., Choi-Kwon S., Kim J.S. Sleep Disturbances at 3 Months after Cerebral Infarction. *European Neurology* [Internet]. S. Karger AG. 2016; 75 (1–2): 75–81. doi.org/10.1159.
40. Joa K.-L., Kim W.-H., Choi H.-Y. et al. The Effect of Sleep Disturbances on the Functional Recovery of Rehabilitation Inpatients Following Mild and Moderate Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). 2017 Oct; 96 (10): 734–40. doi.org/10.1097/phm.0000000000000744.
41. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*. 1999; 10: 34–37. / Yakhno N.N. Otchet o klinicheskoy ehffektivnosti preparata «MELAKSEN» firmy Unipharm-USA (SSHA) pri lechenii insomnij. *Lechashchij vrach*. 1999; 10: 34–37. [in Russian]
42. Shi L., Chen S.-J., Ma M.-Y., Bao Y.-P., Han Y., Wang Y.-M. et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* [Internet]. Elsevier BV. 2017 Jul. doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.010.

Сведения об авторах:

Костенко Елена Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», Москва

Петрова Людмила Владимировна – к.м.н., заведующая отделением нейрореабилитации ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», Москва