

Влияние коррекции нарушений сна на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших мозговой инсульт

Е.В.Костенко^{✉1,2}, С.Н.Бобырева²

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения г. Москвы. 107140, Россия, Москва, ул. Верхняя Красносельская, д. 21

Цель исследования – изучить эффективность коррекции нарушений сна препаратом Мелаксен® с учетом уровня секреции мелатонина (6-сульфатоксимелатонина – 6-SOMT) у пациентов, перенесших инсульт.

Материал и методы. Наблюдался 141 пациент с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) с выявленными нарушениями сна. Все пациенты на протяжении 3 мес получали Мелаксен® по 3 мг/сут за 30–40 мин до сна. Обследование включало оценку неврологического, когнитивного и эмоционального статуса, определение суточного профиля ритма сердца и артериального давления, концентрацию 6-SOMT в моче.

Результаты. Установлено, что изменения циркадианного ритма ассоциированы с нарушениями сна, эмоциональными и когнитивными расстройствами и снижением экскреции 6-SOMT с мочой. Данные изменения наиболее выражены у пациентов с мозговым инсультом. Установлена эффективность включения в комплексную схему реабилитации Мелаксена по поводу нарушений сна.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать Мелаксен® как эффективное средство в составе комплексной реабилитации пациентов с ЦВЗ.

Ключевые слова: нарушение сна, циркадианные ритмы, реабилитация, мозговой инсульт, Мелаксен.

✉Ekostenko58@mail.ru

Для цитирования: Костенко Е.В., Бобырева С.Н. Влияние коррекции нарушений сна на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших мозговой инсульт. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 49–55.

Influence of correction of sleep disorders on the effectiveness of rehabilitation in patients after stroke

Е.В.Костенко^{✉1,2}, С.Н.Бобырева²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine of the Department of Health of Moscow. 107140, Russian Federation, Moscow, ul. Verkhniiaia Krasnosel'skaia, d. 21

The purpose of research – to study efficiency of correction of sleep disorders by Melaxen® taking into account the level of secretion of melatonin (6-SOMT) at patients with stroke.

Materials and methods. The study included 141 patients with CVD. Examination of patients included assessment of neurological status, psychometric scales, the definition of circadian rhythm of the heart and blood pressure, determination of 6-SOMT in urine.

Results. It was found that pathological changes in circadian rhythms affect sleep disturbances, emotional and cognitive disorders and are associated with a reduction in the level of 6-SOMT in the urine. These changes are most pronounced in patients with stroke. The efficiency of inclusion in a comprehensive rehabilitation regimen Melaxen® in respect of sleep disorders.

Conclusion. The data obtained allow us to consider Melaxen® as an effective tool in the complex rehabilitation of patients with cerebrovascular diseases.

Key words: insomnia, circadian rhythms, rehabilitation, stroke, Melaxen.

✉Ekostenko58@mail.ru

For citation: Kostenko E.V., Bobyreva S.N. Influence of correction of sleep disorders on the effectiveness of rehabilitation in patients after stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (9): 49–55.

Высокая социальная значимость эффективной медицинской реабилитации пациентов с мозговым инсультом обуславливает необходимость разработки оптимальных пациент-ориентированных программ с позиций биопсихосоциальной модели инвалидизации. Достижение поставленных реабилитационных целей у каждого конкретного пациента зависит от разнообразия анатомо-морфологических особенностей инсульта, его динамики, состояния органов и систем организма, процессов регуляции функций, вегетативного, нейропсихологического, эндокринного статуса, особенностей влияния нарушенных функций на качество жизни и социальную реинтеграцию пациента и является сложным и многогранным процессом [1–3].

Ограничение активности и независимости в повседневной жизни после мозгового инсульта отмечается более чем в 70% случаях и обусловлено моторными нарушениями, когнитивными и психоэмоциональными расстройствами, нарушениями сна [2, 4]. Качество сна может служить прогностическим критерием возможности восстановления таких больных [5]. Так, по данным Р.Л.Гасанова (2000 г.), если в течение 7–10 дней после инсульта не про-

исходит восстановления нормальных показателей сна, то это означает неблагоприятный прогноз для жизни этого больного [6].

Для инсомний после инсульта характерны изменения продолжительности сна, частые ночные пробуждения, неудовлетворенность ночным сном, нередко отмечаются повышенная утомляемость, повышенная дневная сонливость, синдром периодических движений конечностями во сне, нарушения дыхания во сне [7–9].

Клиническая картина особенностей нарушений сна у больных, перенесших мозговой инсульт, была подтверждена полисомнографическим исследованием, показавшим увеличение I и II стадий, уменьшение III и IV стадий фазы медленного сна и в ряде случаев уменьшение фазы быстрого сна [10]. В датском когортном популяционном исследовании, включавшем изучение заболеваемости у 20 432 мужчин и женщин в возрасте 20–65 лет на протяжении 12 лет, была показана высокая частота инсульта у лиц, имеющих недостаточную продолжительность и качество сна [11].

Известно, что манифестация таких заболеваний, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть и другие, тесно

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Группа	Пациенты	Число пациентов		Мужчины/женщины	Средний возраст, лет
		абс.	%		
1-я	Пациенты, перенесшие мозговой инсульт	63	36,8	29/34	53,4±6,9
2-я	Умеренные проявления ЦВЗ	78	45,7	37/41	52,8±9,5
	Всего	141	100	80/91	54,7±7,1

ассоциирована с определенными периодами суток [12, 13]. Суточные ритмы биохимических процессов и физиологических функций согласованы во времени или синхронны. Центральным элементом фотопериодической системы помимо сетчатки глаза являются супрахиазматические ядра – СХЯ (*nucleus suprachiasmaticus*) гипоталамуса, эпифиз и ряд других структур мозга. В центральной нервной системе существует несколько осцилляторов ритмических процессов. В каудальных отделах ствола головного мозга популяция клеток вблизи ядра солитарного тракта (*nucleus tractus solitarius*) и обоюдного ядра продолговатого мозга обеспечивает генерацию центральной инспираторной активности. Нервные клетки области *subcaeruleus* являются ключевым элементом понтомедуллярного комплекса, контролирующего смену быстрой и медленной фаз сна [14, 15]. Свет является основным фактором, определяющим деятельность СХЯ гипоталамуса как биологических часов. Информация о световом режиме поступает в СХЯ от сетчатки глаза и других отделов мозга (афферентные входы) и посылает импульсы к различным мозговым структурам (эфферентные входы). Через эфферентные пути СХЯ участвуют в регуляции ритмической деятельности эндокринной системы, кровообращения, пищевого поведения и других функций. Другой структурой, важной для ритмической организации функций, является эпифиз – нейроэндокринный трансдуктор, передающий информацию об освещенности среды от нервной системы к эндокринной. В клетках эпифиза синтезируется биологически активное вещество – мелатонин [16].

Большой интерес представляет изучение хронотропной активности мелатонина – ведущего биохимического маркера циркадианного ритма. На существование такой активности указывают четкая циркадианная ритмика его выработки в эпифизе и подавление его секреции на свету. Мелатонин (*N*-ацетил-5-метокситриптами) действует на циркадианные системы через *MT1*- и *MT2*-мелатониновые рецепторы, расположенные в СХЯ гипоталамуса [16–18]. Мелатонин участвует в синхронизации внутреннего биоритма циркадианного цикла к циклу день–ночь, передавая сигнальную информацию о суточном цикле циркадианному водителю ритма [16]. Циркадианная амплитуда концентрации мелатонина в крови и слюне, составляющая 200–300% мезора (среднесуточный уровень показателя) в зрелом возрасте, заметно снижается после 50 лет и становится едва различимой после 80 лет [16].

Нарушения цикла «сон–бодрствование» являются актуальной клинической проблемой у пациентов, перенесших мозговой инсульт, требующей специальной диагностики и лечения. Показана эффективность мелатонина для нормализации сна и циркадианного ритма у больных инсомнией при инсульте [17].

Цель исследования – изучить эффективность коррекции нарушений сна и связанных с ними когнитивных и эмоциональных расстройств препаратом мелатонина (Мелаксен®) с учетом уровня секреции мелатонина – (6-сульфатоксимелатонина – 6-COMT) у пациентов, перенесших мозговой инсульт.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 141 пациент, страдающий нарушениями сна. Первую группу составили 63 паци-

ента в позднем восстановительном периоде инсульта, в возрасте 45–60 лет, 29 мужчин, 34 женщины. Во 2-ю группу были включены пациенты с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) – 78 больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) II стадии. Группы пациентов были сопоставимы по возрастному и гендерному составу (табл. 1).

Для выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья. Состояние когнитивных функций оценивали по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Для оценки степени выраженности эмоциональных нарушений использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Оценку нарушений сна проводили посредством применения анкеты скрининга синдрома апноэ во сне, анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001), шкалы сонливости Эпворта. Для оценки качества жизни использовалась шкала Euro-QAL-5D (Euro Quality of Life – 5D dimensions).

Проводился суточный мониторинг артериального давления (АД) и сердечного ритма с оценкой циркадианного индекса (ЦИ). Наличие нарушений циркадианного ритма оценивали по следующим признакам: нарушение цикла «сон–бодрствование»; нарушение суточной регуляции АД по данным мониторинга АД («night-peaker», «non-dipper», «over-dipper»); нарушение суточного ритма сердца по значению ЦИ. За нормативные параметры ЦИ принимались значения $1,32 \pm 0,08$ (1,24–1,44) [19, 20].

Всем больным проводилось определение содержания 6-COMT в моче до и после лечения с помощью методики ВЖНLMANN 6-SMT ELISA, основанной на конкурентном иммуноферментном анализе 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 $51,9 \pm 7,1$ года), которые составили $26,8 \pm 11,6$ нг/мл.

В целях оценки эффективности проводимого лечения изучали копинг-стратегии у пациентов обеих групп исходно, через 3 мес приема Мелаксена и через 6 мес наблюдения (копинг-тест РЛазаруса).

Все пациенты, включенные в исследование, получали базовую терапию в соответствии со стандартами Минздрава России. В составе комплексной реабилитационной программы (лечебная физкультура, физиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, фототерапия) пациентам назначали препарат мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут за 30–40 мин до сна в течение 3 мес. Обследование проводили до начала терапии, через 1, 2 и 3 мес (по завершении курса терапии); 4, 5 и 6 мес (динамика изменений после отмены препарата). Длительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты исследований заносились в индивидуальную регистрационную карту пациента и подвергались статистической обработке с использованием стандартизованных функций программы Microsoft Excel и пакета программ Statistica, версия 7.0. Достоверность различий средних величин определяли с помощью параметрического метода (*t*-тест Стьюдента). Для выявления взаимосвязи двух признаков применялся непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Сравнительная характеристика расстройств сна у обследованных пациентов

Шкала	1-я группа (n=63)	2-я группа (n=78)	p
Анкета скрининга синдрома апноэ во сне	6,3±1,8*	4,1±2,5	0,037
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001)	8,0±7,1*	15,2±6,1	0,001
Шкала сонливости Эпворта	10,9±2,1*	7,5±4,9	0,035

*Здесь и далее в табл. 3–6, 8: достоверность различия для парных сравнений $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика характеристик сна на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	Оценка нарушений сна						
	исходно	через 1 мес	через 2 мес	через 3 мес	через 4 мес	через 5 мес	через 6 мес
<i>Анкета скрининга синдрома апноэ во сне</i>							
1-я (n=63)	5,8±1,4	5,3±1,4	5,1±1,4	5,0±1,4	5,1±2,2	5,3±2,1	5,4±1,9
2-я (n=78)	5,1±2,1	5,0±2,1	4,7±1,8	4,5±2,1	4,7±1,9	5,0±2,0	5,0±2,0
<i>Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (А.М.Вейн, 2001)</i>							
1-я (n=63)	10,5±5,8	11,1±3,5	12,5±2,9	14,8±2,1*	13,5±2,0*	12,5±2,6	10,6±4,4
2-я (n=78)	11,7±4,4	13,2±4,3	13,9±3,1	15,2±4,8*	13,4±2,1*	12,8±4,3	12,4±3,1
<i>Шкала сонливости Эпворта</i>							
1-я (n=63)	10,9±2,1	9,6±2,1	9,3±2,1*	8,7±2,1*	8,9±2,0	9,5±1,8	10,4±2,2
2-я (n=78)	9,9±2,2	9,2±2,3	7,8±3,1*	6,6±3,2*	7,9±3,1*	8,2±3,1	8,9±3,0

Таблица 4. Характеристика нарушений суточного профиля ритма сердца и АД у обследованных больных с цереброваскулярной патологией

Группа пациентов	«Night-peaker»		«Non-dipper»		«Over-dipper»		Всего пациентов с нарушением суточной регуляции АД		ЦИ < 1,2	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я (n=63)	7	11,1	9	14,3	12	19	28*	44,4*	14	22,2
2-я (n=78)	6	7,7	8	10,3	10	12,8	24	30,8	15	19,2

Результаты и обсуждение

При неврологическом осмотре у большинства больных 1-й группы выявлялись координаторные (84%), чувствительные (95%) и двигательные (75%) нарушения в виде умеренного правостороннего гемипареза у 30 (35%) пациентов, гемипареза – у 30 (35%). Пациенты 2-й группы предъявляли негрубые координаторные нарушения (легкая атаксия, дисдиадохокinesis, миопопадание при выполнении координаторных проб) в 70,5% случаев.

Частота инсомнии, как в 1-й, так и во 2-й группе, составила в среднем 4,1 раза в неделю. Исследование ночного сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна выявило у всех больных обеих групп выраженные нарушения засыпания (2,1 балла), снижение продолжительности сна (2,4 балла), частые ночные пробуждения (1,9 балла), ухудшение общего самочувствия после пробуждения утром (2,1 балла). В 1-й группе 90,5% больных чаще жаловались на трудности засыпания и 79,4% – на поверхностный сон. Во 2-й группе 94,8% пациентов отмечали трудности засыпания; 74,3% – жаловались на поверхностный сон и трудности засыпания после раннего пробуждения, 84,6% – на раннее пробуждение (табл. 2).

Согласно результатам анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна наиболее выраженные расстройства наблюдались в 1-й группе ($p < 0,05$). Синдром апноэ во сне статистически значимо чаще выявлялся у пациентов, перенесших инсульт, в этой же группе чаще наблюдалась дневная сонливость (см. табл. 2).

При оценке нарушений сна по результатам полуколичественных шкал и опросников на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявлено, что уже через 1 мес после начала терапии прослеживалась положительная динамика в виде улучшения субъективных характеристик сна и уменьшения дневной сонливости. К концу 3-месячного курса данные изменения достигали степени ста-

тистической 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), появление более ярких и эмоционально насыщенных сновидений ($p < 0,05$); табл. 3. Через 1 мес после отмены препарата данные анкеты по изучению субъективных характеристик ночного сна также достоверно отличались от показателей, полученных до лечения ($p < 0,05$). К концу периода наблюдения (6 мес) показатели не достигали исходных значений, сохранялось улучшение общего качества сна (см. табл. 3).

Анализ суточного профиля ритма сердца показал, что среди пациентов 1 и 2-й групп по данным холтеровского мониторирования ЭКГ частота встречаемости пациентов со сниженным ЦИ составила 22,2 и 19,2% больных соответственно (ЦИ < 1,2). Нарушение суточной регуляции АД статистически значимо чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов 1-й группы – в 44,4% случаев (табл. 4).

Статистически значимые изменения циркадианного профиля ритма сердца в сторону нормативных параметров (1,32±0,08) к концу 3-го месяца терапии отмечены у пациентов 2-й группы с умеренными проявлениями ДЭ ($p < 0,05$). Положительная динамика циркадианного профиля ритма сердца у пациентов 1-й группы не достигала статистической значимости после 3-месячного курса терапии ($p > 0,05$); табл. 5. К концу 6-го месяца наблюдения сохранялась положительная динамика изменений суточного профиля ритма сердца у пациентов обеих групп, более выраженная у пациентов 2-й группы (см. табл. 5).

Результаты исследования продемонстрировали снижение уровня мелатонина у большинства пациентов с выявленными нарушениями сна и циркадианного ритмов. Содержание 6-COMT в моче различалось у пациентов 1 и

Таблица 5. Динамика циркадного профиля ритма сердца (ЦИ) на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	Циркадианный индекс				
	до лечения	3 мес (завершение терапии)	p (исходно – 3 мес)	6 мес наблюдения	p (исходно – 6 мес)
1-я (n=63)	1,22±0,07	1,25±0,08	0,84	1,23±0,09	0,87
2-я (n=78)	1,27±0,08	1,36±0,07*	<0,05	1,31±0,08	0,65

Таблица 6. Динамика экскреции метаболита мелатонина 6-COMT в суточной моче пациентов с ЦВЗ на фоне комплексной терапии с применением мелатонина

Группа пациентов	6-COMT, нг/мл				
	до лечения	3 мес (завершение терапии)	p (исходно – 3 мес)	6 мес наблюдения	p (исходно – 6 мес)
1-я (n=63)	8,7±5,9	15,8±3,8*	<0,005	11,1±4,6	0,63
2-я (n=78)	11,8±4,8	18,6±6,1*	<0,05	13,2±4,7	0,87

Таблица 7. Распределение обследованных пациентов по выраженности когнитивных расстройств

Шкала КШОПС	Баллы	Группа пациентов				p
		1-я		2-я		
		абс.	%	абс.	%	
Нет нарушения когнитивных функций	28,0±1,0	18	28,6	25	32,1	0,87 x ² =0,27
Додементные нарушения	26,0±1,0	22	34,9	26	33,3	
Деменция легкой степени	22,0±1,0	12	19	14	17,9	
Деменция умеренной степени	18,0±2,0	11	17,5	13	16,7	

Таблица 8. Динамика эмоциональных и психических нарушений на фоне комплексной терапии с применением мелатонина у пациентов 1 и 2-й групп

Показатель, баллы	Исходно			3 мес			
	1-я группа	2-я группа	p	1-я группа	p (1–4-й визиты)	2-я группа	p (1–4-й визиты)
КШОПС	23,8±0,65	25,0±0,66	0,088	25,4±0,4	0,052	26,9±0,38	0,055
<i>HADS</i>							
• тревога	9,47±1,8	9,1±1,3	0,85	7,4±2,1	0,05	7,0±1,4*	0,048
• депрессия	9,79±1,6	9,2±1,3	0,8	7,69±2,2*	0,47	7,0±1,4*	0,048
Качество жизни (опросник EQ-5D)	62,2±6,7	56,8±8,1	0,832	72,1±5,6	0,225	66,38±6,56	0,445

2-й групп: у больных с инсультом концентрация 6-COMT была статистически значимо ниже ($p<0,05$); табл. 6. Анализ экскреции метаболита мелатонина в моче на фоне комплексной терапии с применением мелатонина выявил статистически значимое повышение уровня экскреции 6-COMT во всех группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения ($p<0,05$); см. табл. 6.

При проведении корреляционного анализа отмечалась сильная обратная корреляционная взаимосвязь между возрастом и уровнем 6-COMT в моче, что указывает на снижение продукции мелатонина с возрастом ($R=-0,54$; $p<0,01$). Выявлена корреляционная зависимость между уровнем 6-COMT и наличием неврологического дефицита по шкале NIHSS ($R=0,27$; $p=0,024$). Установлена связь между уровнем 6-COMT и наличием когнитивного дефицита ($R=0,39$; $p=0,027$), что может указывать на связь между уровнем гормона и функцией стратегически важных для когнитивных функций отделов головного мозга. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем 6-COMT и показателями шкалы сонливости Эпворта ($R=0,44$; $p=0,042$), обнаружена корреляционная зависимость между уровнем 6-COMT, ЦИ и нарушением суточного профиля АД ($R=0,52$; $p=0,018$).

Исследование психоэмоциональной сферы по шкалам КШОПС, HADS выявило, что в обеих группах отмечались нарушения в виде расстройств когнитивных процессов, снижения памяти на текущие события, беспокойства, усталости, снижения настроения, эмоциональной лабильности. Когнитивные изменения в виде деменции легкой и

умеренной степени выраженности, а также додементные расстройства были отмечены у 98 (69,5%) больных со средним баллом по шкале КШОПС 23,6±0,5 (табл. 7).

Психометрическая оценка после комплексной терапии с применением Мелаксена выявила положительное влияние на когнитивные функции по шкале КШОПС (табл. 8). Несмотря на различия между группами в исходном периоде, было установлено, что в каждой из групп наблюдается положительная динамика в виде увеличения общего показателя теста преимущественно по критериям внимания, счета и памяти. Статистически значимого различия в темпах восстановления когнитивных функций между группами не отмечено. К 6-му месяцу наблюдения прослеживается постепенное снижение суммарного показателя шкалы КШОПС.

Перед началом исследования уровень тревоги и депрессии по шкале HADS в обеих группах был практически одинаков и составлял 8–10 баллов (субклиническая тревога/депрессия), что также не могло не влиять на качество сна, бодрствования и качество жизни. Средний показатель выраженности тревоги у пациентов 1-й группы до начала лечения Мелаксеном составлял 9,47 балла, причем у 13 больных результаты позволили диагностировать «явную» тревогу (более 12 баллов). Средний показатель тревоги у пациентов 2-й группы – 9,1 балла; «явная» тревога прослеживалась у 8 человек. Уже после 30 дней применения Мелаксена средний балл тревоги по шкале HADS у пациентов обеих групп снизился и составил 8,69 и 8,4 соответственно. К концу 3-го месяца приема препарата наблюда-

Таблица 9. Сравнение средних значений копинг-стратегий у пациентов с ЦВЗ на фоне терапии Мелаксеном

Стратегия совладания	Исходно	Через 3 мес терапии	p (исходно – 3 мес)	6 мес наблюдения	p (исходно – 6 мес)
Конфронтация	43,1±18,9	47,6±15,2	0,75	44,16±16,3	0,88
Дистанцирование	44,4±14,8	51,2±12,0	0,07	50,39±12,8	0,1
Самоконтроль	73,7±13,6	84,9±9,8	<0,05	79,83±11,1	<0,05
Поиск социальной поддержки	73,5±17,4	82,9±13,7	<0,05	79,81±14,9	<0,05
Принятие ответственности	66,7±15,3	71,8±14,6		68,23±14,7	
Бегство-избегание	42,7±8,6	48,3±9,5	<0,05	47,03±10,1	<0,05
Планирование решения	70,8±12,3	74,3±11,04		74,3±11,04	
Положительная переоценка	77,4±18,1	85,6±12,3	<0,05	84,53±13,8	<0,05

лось снижение показателей до 7,4 у пациентов 1-й группы и 7,0 – 2-й группы, что ниже диагностического показателя субклинической и «явной» тревоги (8 и 12 баллов соответственно); при этом «явная» тревога была диагностирована только у 6 больных.

Аналогичная динамика отмечалась по показателю депрессии шкалы HADS. Средний балл выраженности депрессии у больных 1-й группы до начала комплексной терапии с мелатонином составил 9,79, у 13 больных диагностирована «явная» депрессия (более 12 баллов). Средний показатель выраженности депрессии у больных 2-й группы исходно равнялся 9,2; «явная» депрессия выявлялась у 10 человек. После 3 мес применения Мелаксена средний балл у пациентов обеих групп достоверно снизился ($p<0,05$) и составил 7,69 и 7,0 соответственно (см. табл. 8). Это ниже диагностического показателя субклинической и «явной» депрессии (8 и 12 баллов соответственно); «явная» депрессия определялась лишь у 8 больных 1-й группы и 7 – 2-й группы. К 6-му месяцу наблюдения отмечалось постепенное возвращение показателей тревоги и депрессии к значениям, не достигавшим исходных.

Таким образом, после 4 нед лечения все больные отмечали положительные изменения в самочувствии, уменьшение выраженности подавленности, общей слабости, утомляемости. Наблюдалось уменьшение или исчезновение тягостных мыслей о бесцельности существования, утрате смысла жизни. Редукция симптомов депрессивного и тревожного спектра наступала у большинства пациентов к концу 3-го месяца лечения мелатонином. Статистически значимое уменьшение показателя шкалы HADS обнаруживали к 3-му месяцу приема препарата у пациентов обеих групп ($p<0,05$), однако динамика более выражена у пациентов 2-й группы.

Исследование качества жизни больных до и после начала приема Мелаксена выявило улучшение показателей по всем пунктам опросника EQ-5D (см. табл. 8). В целях оценки эффективности терапии применялся копинг-тест Р.Лазаруса (табл. 9). Больные с ЦВЗ активно используют разные стратегии совладания – принятие ответственности, поиск социальной поддержки, наблюдается слабая тенденция к бегству от проблем. Через 3 мес терапии Мелаксеном у больных усиливается осознание проблем и противоречий, которые могли быть связаны с возникновением заболевания, повышается потребность в психологической поддержке и помощи, актуализируются защитные (эмоциональные) формы реагирования на стресс, вызванный болезнью. Через 6 мес сохраняется способность к осознанию своих внутриличностных проблем и своей роли в обострении болезни, сохраняются положительная переоценка и поиск социальной поддержки.

Переносимость препарата

Ухудшения соматического состояния и психического статуса у исследованных больных во время приема Мелаксена не зарегистрировано. В качестве побочного эффекта у 8 (5,7%) пациентов 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.

Сравнительный анализ нарушений сна показал, что в целом выраженность расстройств сна преобладает среди пациентов, перенесших инсульт, а не среди пациентов с ДЭ. Было отмечено, что терапия Мелаксеном в дозе 3 мг однократно на ночь у больных с инсомниями нормализует нарушенный цикл «сон–бодрствование». Это проявляется в улучшении засыпания, снижении числа ночных пробуждений, увеличении продолжительности ночного сна и улучшении общего самочувствия при утреннем пробуждении. У пациентов, перенесших инсульт, выявлена наибольшая частота встречаемости апноэ во сне с достоверной положительной динамикой после комплексной терапии с включением мелатонина. Назначение препарата Мелаксен® оказало положительное влияние на интеллектуально-мнестические функции и эмоционально-личностную сферу у пациентов с инсультом и ДЭ. Это выражалось в снижении эмоциональной лабильности и тревожности, улучшении настроения, памяти на текущие события, уменьшении чувства усталости, повышении социальной активности и контактности.

В ходе проведенного исследования было выявлено снижение уровня 6-COMT в моче, причем более выраженное – у пациентов, перенесших инсульт, что согласуется с результатами других исследований [21]. Наличие когнитивных нарушений, нарушений сна и циркадианных расстройств (суточной регуляции сердечного ритма и АД) было взаимосвязано с низким уровнем 6-COMT в моче у обследованных больных. На фоне комплексной терапии с применением Мелаксена динамика экскреции 6-COMT в моче у пациентов выявила достоверное повышение уровня экскреции 6-COMT в обеих группах пациентов к концу 3-месячного периода наблюдения, что было сопряжено с положительной динамикой клинико-неврологических показателей.

В проведенном исследовании выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между нарушением циркадианного ритма и инсультом ($R=0,39$; $p=0,013$). Это позволяет высказать предположение о том, что нарушение циркадианного ритма можно рассматривать как прогностический фактор риска развития инсульта у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Выводы

В проведенном исследовании показана эффективность препарата Мелаксен® в комплексной реабилитации при коррекции нарушений сна у пациентов, перенесших инсульт: отмечены достоверные улучшения основных параметров ночного сна, уменьшение дневной сонливости. Применение Мелаксена значительно уменьшает выраженность психоэмоциональных нарушений и улучшает качество жизни. Уменьшается выраженность астенического,

тревожного и депрессивного синдромов, улучшаются показатели в сфере когнитивных, мнестических процессов, субъективно большинство больных отмечают уменьшение общей слабости, утомляемости, улучшение настроения. Включение препарата Мелаксен® в дозе 3 мг/сут в комплексную терапию пациентов, перенесших инсульт, является патогенетически обоснованным, эффективным и безопасным.

Таким образом, представляется важным практическое использование хронодиагностических и хронотерапевтических подходов в комплексных реабилитационных программах у пациентов, перенесших инсульт. Целесообразно проводить скрининговое анкетирование для выявления нарушений сна (в том числе синдрома апноэ во сне), анализировать ведущий циркадианный ритм пациента, суточный профиль АД и ритма сердца.

При выявлении нарушений сна и циркадианных ритмов у пациентов, перенесших инсульт, можно использовать следующие хронотерапевтические подходы: изменение режима дня с учетом хронотипа пациента; приведение режима труда и отдыха в соответствие с природными фотопериодами; использование диеты и физиологически целесообразного режима питания; прогулки на свежем воздухе и умеренная инсоляция; назначение препаратов мелатонина; применение препаратов ацетилсалициловой кислоты целесообразно назначать перед ночным сном, так как наибольший риск развития ишемических нарушений приходится на утренние часы; у пациентов «нон-дипперов» (с недостаточным снижением АД ночью по данным мониторинга) показано назначение гипотензивных препаратов в вечерние часы или увеличение вечерней дозы препарата; физиотерапевтические процедуры должны назначаться с учетом хронотипа пациента; целесообразно проведение фототерапии и цветотерапии.

Нарушения сна при инсульте развиваются вследствие разрушения звеньев системы биологических часов и нарушения систем регуляции нейрогормонов, что приводит к системным метаболическим изменениям. Своевременная диагностика, лечение и профилактика этих расстройств имеет важное значение для повышения эффективности реабилитационных мероприятий и прогрессирования цереброваскулярных расстройств.

Комплексная реабилитация пациентов, перенесших инсульт, проводимая с учетом хронобиологических расстройств, позволяет нивелировать неблагоприятное влияние нарушений сна и циркадианных ритмов на регуляцию сердечно-сосудистой системы, повысить качество жизни пациентов и эффективность проводимой терапии.

Литература/References

- Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2.1): 9–13. / Ivanova G.E. Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy razvitiya. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2.1): 9–13. [in Russian]
- Скворцова В.И. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 1 (29): 3–10. / Skvortsova V.I. Analiz medikoorganizatsionnykh meropriyatii po profilaktike insultov i reabilitatsii postinsultnykh sostoyanii na sovremennom etape. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2013; 1 (29): 3–10. [in Russian]
- Пусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации. *Неврологический вестн.* 2007; 39 (Вып. 1): 128–13. / Gusev E.I., Skvortsova V.I., Krylov V.V. Snizhenie smertnosti i invalidnosti ot osudistykh zabolevaniy mozga v Rossiiskoi Federatsii. *Nevrologicheskii vestn.* 2007; 39 (Vyp. 1): 128–13. [in Russian]
- Фаррахов А.З. Комплексная реабилитация больных, перенесших ишемический инсульт, на этапах стационар – реабилитационный центр – поликлиника. *Неврологический вестн.* 2012; 44 (Вып. 4): 3–8. / Farrakhov A. Z. Kompleksnaya reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh ishemicheskii insult, na etapakh statsionar – reabilitatsionnyi tsentr – poliklinika. *Nevrologicheskii vestn.* 2012; 44 (Vyp. 4): 3–8. [in Russian]
- Гехт А.Б. Качество жизни и лечение больных, перенесших инсульт. М.: Эхо, 2002. / Gekht A.B. Kachestvo zhizni i lechenie bol'nykh, perenesshikh insult. M.: Ekho, 2002. [in Russian]
- Гасанов Р.Л. Функционирование мозга в цикле «бодрствование – сон» у больных, перенесших мозговой инсульт. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. / Gasanov R.L. Funktsionirovanie mozga v tsikle «bodrstvovanie – son» u bol'nykh, perenesshikh mozgovoi insult. Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. [in Russian]
- Артюхова М.Г., Шанаева И.А. Структура и особенности лечения нарушений сна у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РМЖ*. 2010; 26: 1573–9. / Artyukhova M.G., Shanaeva I.A. Struktura i osobennosti lecheniya narushenii sna u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *RMZh* 2010; 26: 1573–9. [in Russian]
- Полужков М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара. *Журн. неврол. и психиатр.* 2009; 109 (4): 59–6. / Poluektov M.G., Rusakova I.M., Levin Ya.I. Otsenka rasprostranennosti narushenii sna sredi bol'nykh nevrologicheskogo statsionara. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2009; 109 (4): 59–6. [in Russian]
- 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: 1677–81. / Markin S.P. Vliyaniye narushenii sna na effektivnost' vosstanovitel'nogo lecheniya bol'nykh, perenesshikh insult. *RMZh*. 2008; 12: 1677–81. [in Russian]
- Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D et al. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep* 2011; 34 (11): 1487–92.
- Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology* 2010; 74 (7): 588–93.
- Maemura K. Sleep rhythm and cardiovascular diseases. *Nihon Rinsho* 2012; 70 (7): 1195–9.
- Зиминая С.В. Дорсальные ядра шва и сезонные аффективные расстройства. *Психиатрия*. 2009; 1: 67–74. / Zimina S.V. Dorsal'nye yadra shva i sezonnyye affektivnye rasstroistva. *Psikhiatriya*. 2009; 1: 67–74. [in Russian]
- Слесарев С.М. Эпифизарная и тканевая регуляции временной организации пролиферации обновляющихся тканей. Дис. д-ра биол. наук. М., 2009. / Slesarev S.M. Epifizarnaya i tkanevaya regulyatsii vremennoi organizatsii proliferatsii obnovlyayushchikhsya tkanei. Dis. d-ra biol. nauk. M., 2009. [in Russian]
- Kostoglou-Athanassiou Ifigenia. Therapeutic Applications of Melatonin. *Ther Adv Endo Metab* 2013; 4 (1): 13–24.
- Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «МЕЛАКСЕН» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*. 1999; 10: 34–7. / Yakhno N.N. Otchet o klinicheskoi effektivnosti preparata «MELAKSEN» firmy Unipharm-USA (SShA) pri lechenii insomni. *Lechashchii vrach*. 1999; 10: 34–7. [in Russian]
- Mazzoccoli G, Giuliani A, Carughi S et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and melatonin in humans: possible interactions in the control of body temperature. *Neuro Endocrinol Let* 2004; 25 (5): 368–72.
- Разумов А.Н., Оранский И.Е. Природные лечебные факторы и биологические ритмы в восстановительной хрономедицине. М.: Медицина, 2004. / Razumov A.N., Oranskiy I.E. Prirodnye lechebnye faktory i biologicheskie ritmy v vosstanovitel'noi khronomeditsine. M.: Meditsina, 2004. [in Russian]
- Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Медпрактика, 2000. / Makarov L.M. Kholterovskoe monitorirovanie. M.: Medpraktika. [in Russian]
- Кулеш А.А., Шестаков В.В. Хронобиологические показатели, когнитивный, эмоциональный статус и качество сна в остром периоде инсульта. *Журн. неврол. и психиатр.* 2013; 4: 24–8. / Kulesh A.A., Shestakov V.V. Khronobiologicheskie pokazateli, kognitivnyi, emotsional'nyi status i kachestvo sna v ostrom periode insulta. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2013; 4: 24–8. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Костенко Елена Владимировна – д-р мед. наук, каф. неврологии и нейрохирургии лечебного фак-та ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, вед. науч. сотр. ГАУЗ МНПЦ МРВСМ. E-mail: Ekostenko58@mail.ru
Бобырева Светлана Николаевна – зам. зав. филиалом №7 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ