

ТЕРНОВЫХ
ИВАН КОНСТАНТИНОВИЧ

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ СПЕКТРА
ГИПЕРСОМНОЛЕНЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

3.1.24. Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт Петербург
2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Алексеева Татьяна Михайловна

Официальные оппоненты: Повереннова Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ключева Елена Георгиевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Защита состоится «__» 2025г. в «__» час на заседании диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А. Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» 2025 г.

Ученый секретарь
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Согласно данным исследований последних лет независимыми факторами риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) могут являться расстройства сна (Krishnamurthi RV. et al., 2013; Mc Carthy CE et al., 2023). В ряде обзорных работ обсуждается актуальность проблемы двунаправленной связи диссомнии с ОНМК, с одной стороны, как фактора риска возникновения инсульта, с другой стороны – влияния нарушений сна на прогноз после перенесенного инсульта (McDermott M. et al., 2018; Pérez-Carbonell L. et al., 2020; Племянникова Е.В., 2023; Mayer-Suess L. et al., 2024) и необходимости максимально эффективно проводить мероприятия по нейрореабилитации (Тертышная Н.М. и соавт., 2020; Повереннова И.Е. и соавт., 2024). В этой связи особенный интерес вызывают расстройства спектра гиперсомноленции (РСГ), в частности, постинсультная гиперсомния (ПГ).

Одним из распространенных последствий ишемического инсульта (ИИ) является патологическая усталость, которая оказывает негативное влияние на исходы инсульта и снижает качество жизни пациентов (Katzan IL et al., 2020; Alghamdi I. et al., 2021; Schnitzer L et al., 2023). Постинсультная усталость развивается у 48-77% пациентов, перенесших ИИ (Gu M. et al., 2021; Chen W. et al., 2023; Schnitzer L. et al., 2023). С учетом дефиниций, указанных в рекомендациях 2020 года (Lammers GJ. et al., 2020), появляется необходимость корректировки полученных данных, поскольку в работах многих авторов термины «сонливость», «гиперсомния», «усталость», «сонность» используются как синонимы.

Постинсультная депрессия (ПД) в сочетании с постинсультной тревогой (ПТ) в 20 – 55% случаев оказывает негативное влияние на процесс реабилитации и качество жизни (Ibrahimagic OC. et al., 2019; Sharma GS. et al., 2021; Zhu BL et al., 2021; Almhhdawi KA et al., 2021; Wang J. et al., 2021; Zhou J. et al., 2023). С учетом этого, интерес представляет поиск взаимосвязи РСГ с эмоциональными

нарушениями.

Подавляющая часть исследований по биохимии сна является экспериментальной, в то время как клинические данные ограничены и опираются в большей степени на теоретические гипотезы, ввиду чего информация о конкретных нейротрансмиттерах требует уточнения (Scammell TE. et al., 2017; Wisden W. et al., 2019; Gompf HS., Anaclet C., 2020; Khroud NK. et al., 2022). Поскольку связь РСГ и ИИ является двунаправленной, особое значение имеет поиск лабораторных биомаркеров этой группы нарушений сна для осуществления как можно более ранних профилактических мероприятий.

Почти не встречаются работы, описывающие особенности функциональной лучевой диагностики гиперсомнии в остром периоде ИИ (Iwuozo E.U. et al., 2023; Kojic B. et al., 2022; Cai H. et al., 2021). В связи с этим, для понимания механизмов нарушений сна у пациентов в остром периоде ИИ важным является изучение структурных и функциональных изменений головного мозга (ГМ) с применением высокотехнологичных методов лучевой диагностики и поиск нейровизуализационных маркеров гиперсомнии.

Степень разработанности темы исследования

В диагностике и дифференциальной диагностике ПГ существует ряд нерешенных вопросов. С учетом принятых в 2020 году четких определений и критериев диагностики РСГ (Lammers GJ. et al., 2020), их представленность при ИИ остается неопределенной. Не до конца понятно – ассоциировано ли развитие этой группы расстройств бодрствования с каким-либо подтипов ИИ и локализацией очагов инфаркта в отдельных сосудистых бассейнах. ОНМК может сопровождаться большим спектром смежных с расстройствами сна состояний, например, эмоциональными расстройствами и усталостью, в связи с чем появляется необходимость разработки комплексного клинико-инструментального алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных РСГ.

В связи с необходимостью проведения как можно более ранних профилактических мероприятий, важно провести поиск лабораторных

биомаркеров постинсультных РСГ. В настоящий момент существует всего несколько работ, направленных на решение этой задачи (He W.M., et al., 2019; Rönnbäck L., Johansson B., 2021; Wang Z. et al., 2022; Kim J. et al., 2022), что диктует необходимость дальнейших исследований.

Существующие на сегодняшний день исследования по лучевой диагностике РСГ сосредоточены, главным образом, на первичных гиперсомниях (Trotti L.M., Bliwise D.L., 2017; Engström M. et al., 2018; Pomares F.B. et al., 2019; Juvodden H.T., et al., 2023; Juvodden H.T. et al., 2024), однако работы, описывающие нейровизуализационные биомаркеры вторичной ПГ вообще не встречаются в доступной литературе. При этом для поиска нейровизуализационных маркеров ПГ целесообразно использовать функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ), применение которой с указанной целью также не изучено.

Цель исследования

Улучшить дифференциальную диагностику постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции с учетом лабораторных биомаркеров и результатов инструментальных исследований.

Задачи исследования

1. Изучить расстройства спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, их связь с тревогой и депрессией с учетом патогенетического подтипа инсульта, размера и латерализации очага поражения головного мозга.

2. Уточнить изменения уровней лабораторных биомаркеров цикла «сонт-бодрствование» – глутамата, гаммааминомасляной кислоты и ацетилхолина у пациентов с верифицированной гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта.

3. Выявить нейровизуализационные маркеры гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта по данным функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга.

4. Разработать клинико-инструментальный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции.

Научная новизна

Дополнены представления о клинических особенностях и частоте встречаемости расстройств спектра гиперсомноленции в исследованной выборке у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Установлено, что наиболее выраженная гиперсомноленция в первую неделю острого периода ишемического инсульта характерна для пациентов с неуточненным патогенетическим подтипов ишемического инсульта и поражением правого полушария головного мозга, показана ее связь с эмоциональными нарушениями при данном заболевании ($p < 0,05$).

Показано, что уровни ГАМК у пациентов с верифицированной гиперсомней в остром периоде ишемического инсульта достоверно выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о диагностической перспективности этого биомаркера для верификации постинсультной гиперсомнни ($p < 0,05$).

По данным функциональной МРТ головного мозга получены изменения, характерные для гиперсомнни у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в виде ослабления функциональных связей преимущественно медиальной префронтальной коры с передними отделами поясной и правой парасцингулярной извилинами, что может указывать на несостоятельность функционирования восходящей ретикулярной активирующей системы и снижение активирующих влияний на кору головного мозга ($p < 0,05$); восстановление этих связей в первые 2 недели от сосудистого события можно считать ранним положительным прогностическим нейровизуализационным паттерном ($p < 0,05$).

Впервые разработан и апробирован комплексный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, включающий нейропсихологическое и инструментальные

исследования.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования создана база данных «Комплексная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом», № 2024623021 от 11.07.2024 г.

Установлено, что постинсультная гиперсомноленция диагностируется у 53,7% пациентов. Постинсультная гиперсomnia может быть верифицирована лишь у 7,3% пациентов ($p < 0,05$).

Разработанный в процессе исследования клинико-инструментальный алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных РСГ, включающий сбор сомнологического анамнеза, определение риска развития апноэ во сне, оценку дневной сонливости по шкалам, ведение пациентом дневника сна, проведение полисомнографии (ПСГ) и множественного теста латентности сна (МТЛС) в остром периоде ИИ с последующей комплексной интерпретацией данных, позволяет ($p < 0,05$) проводить дифференциальную диагностику этиологии РСГ у пациентов в течение первой недели острого периода ИИ. Коррекция выявленных нарушений может способствовать более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с ОНМК.

Обоснована целесообразность дальнейшего предметного изучения концентраций ГАМК и ацетилхолина в сыворотке крови пациентов с гиперсомнзией в остром периоде ИИ ($p < 0,03$) с целью верификации диагностической значимости этих лабораторных биомаркеров.

Определены нейровизуализационные маркеры гиперсомнозии у пациентов в остром периоде ИИ, позволяющие объективно ($p < 0,05$) установить изменения функциональных связей между медиальной префронтальной корой и передними отделами поясной и правой парасцингулярной извилины, участвующих в поддержании функционирования восходящей ретикулярной активирующей системы (ВРАС). Продемонстрирована прогностическая ценность данных фМРТ,

которые могут свидетельствовать о степени повреждения структур ВРАС, сопровождающего расстройства бодрствования в остром периоде ИИ.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования основана на анализе отечественных и зарубежных публикаций, посвященных расстройствам сна и бодрствования у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями.

Тип исследования – открытое проспективное диагностическое. В ходе работы для решения поставленных в диссертационном исследовании задач применяли клинико-неврологическое, нейропсихологическое обследование (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, краткая шкала оценки психического статуса, батарея лобных тестов, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала депрессии Бека II, Европейский опросник качества жизни, шкала тяжести усталости, шкала влияния усталости, Питтсбургский индекс качества сна, Берлинский опросник, шкала сонливости Эпворта, Каролинская шкала сонливости), ведение дневника сна, нейровизуализационные (компьютерная томография, структурная магнитно-резонансная томография, функциональная магнитно-резонансная томография покоя), инструментальные (ПСГ, МТЛС) и лабораторные (оценка уровня глутамата, ГАМК, ацетилхолина) методы обследования. Полученные в ходе исследования данные подвергали статистическому анализу.

Объектом исследования явились 80 пациентов в остром периоде ИИ. Предмет исследования – функциональное состояние ГМ и цикла «сон–бодрствование» в остром периоде ИИ, клинико-инструментальные сопоставления.

Положения, выносимые на защиту

1. Постинсультные расстройства спектра гиперсомноленции, представленные постинсультной гиперсомнией, компенсаторной дневной сонливостью, гиперсомнией, связанной с синдромом апноэ во сне и субъективной гиперсомноленцией, возникают чаще на фоне неуточненного патогенетического

подтипа ишемического инсульта, поражения правого полушария головного мозга и обратно коррелируют с выраженностью тревоги и депрессии ($p < 0,05$).

2. Комплексный алгоритм диагностики, включающий оценку дневной сонливости по специализированным шкалам в динамике, ведение дневника сна в сочетании с данными полисомнографии и множественного теста латентности сна, способствует осуществлению ранней специфической диагностики постинсультной гиперсомнии и позволяет провести точную дифференциальную диагностику расстройств спектра гиперсомноленции со схожими патологическими состояниями у пациентов в течение первой недели острого периода ишемического инсульта.

3. У пациентов с гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта при межгрупповом анализе данных фМРТ определяются изменения функциональной активности головного мозга в виде ослабления связей в сети пассивного режима между медиальной префронтальной корой и передними отделами поясной и правой парасингулярной извилинами ($p < 0,05$), что может использоваться в качестве диагностического нейровизуализационного маркера постинсультных расстройств бодрствования.

Личный вклад автора в исследование

Автором совместно с научным руководителем разработан план диссертационного исследования и его основные идеи, определена актуальность исследования, сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор научной литературы по теме исследования. Лично автором выполнено клиническо-нейропсихологическое и инструментальное обследование пациентов, составлена электронная база данных, осуществлен анализ, статистическая обработка, интерпретация и обобщение данных, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации. Автором написан текст диссертации и автореферат.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности и обоснованности результатов исследования

подтверждается достаточным количеством наблюдений ($n=80$), корректностью дизайна исследования, четкостью формулировки цели и задач, современными методами исследования, убедительностью сведений, основанных на фактических данных и подтвержденных адекватными методами статистического анализа, выполненными с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics v26 (IBM, США, 2018 г.), StatPlus:mac (AnalystSoft, США, 2022 г.), а также сопоставлением с данными источников литературы последних лет по исследуемой теме.

Апробация результатов

Основные результаты исследования были доложены и обсуждены на Алмазовском молодёжном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2021 г.), 9-м Конгрессе Европейской академии неврологии (2023 г.), научно-образовательной конференции «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 2022 г., 2024 г.), 4-м Клинико-лабораторном форуме специалистов лабораторной медицины (Санкт-Петербург, 2022 г.), заседании Ассоциации «Общество неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (Санкт-Петербург, 2023 г.), 5-м Клинико-лабораторном форуме специалистов лабораторной медицины (Санкт-Петербург, 2023 г.), Конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием и выездным заседанием Президиума правления Всероссийского общества неврологов (Санкт-Петербург, 2023 г.), научно-образовательной конференции «Нейрофорум-2024 с международным участием» (Москва, 2024 г.), II Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Коморбидная неврология 2024» (Москва, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практическую деятельность неврологического отделения №2 и отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функций центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; неврологического отделения №1 с блоком

интенсивной терапии и реанимации, неврологического отделения №2 с блоком интенсивной терапии и реанимации СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; отделения неврологии ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства». Результаты исследования внедрены в работу НИЛ неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в учебный процесс кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Научные публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, среди них – 5 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени, зарегистрирована одна база данных.

Структура и объём диссертации

Диссертация включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственного исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Список литературы содержит 41 отечественных и 224 зарубежных источников. Диссертация изложена на 191 странице машинописного текста, иллюстрирована 43 рисунками и 40 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В открытое проспективное одноцентровое диагностическое исследование вошли 80 пациентов – 48 (60 %) мужчин (средний возраст $66,7 \pm 8,8$ лет) и 32 (40 %) женщины (средний возраст $71,4 \pm 12,4$ лет) в остром периоде ИИ. Критериями включения являлись: ИИ полушарной локализации любого подтипа, кроме

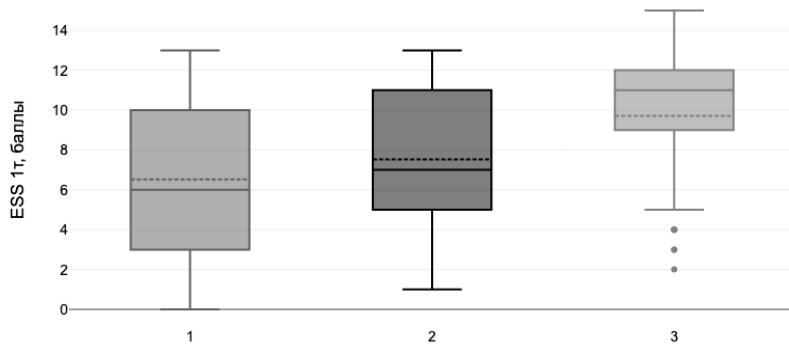
лакунарного (по классификации TOAST), возраст от 45 лет и старше, неврологический дефицит по шкале NIHSS 3 и более баллов. К критериям невключения относились геморрагический инсульт, ИИ стволовой локализации, выраженная афазия, декомпенсированная соматическая патология, противопоказания к проведению МРТ. Все пациенты выразили добровольное информированное согласие об участии в исследовании. Исследование выполнено с согласия Этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заключение от 21.12.2020). Методы исследования включали клинико-неврологическое, нейропсихологическое исследование; однократную оценку степени риска синдрома обструктивного апноэ сна (COAC) по шкале BQ; ежедневное заполнение дневника сна; лабораторное исследование; инструментальное исследование. В ходе нейропсихологического исследования выделили группы пациентов с диагностированной гиперсомноленцией «Гиперсомноленция» ($n=41$) и без расстройств бодрствования «Без гиперсомноленции» ($n=39$), которым выполняли ПСГ и МТЛС. По результатам этих исследований нами были выделены группы «Гиперсomnia» ($n=11$), «Компенсаторная сонливость» ($n=8$), «Другие диссомнии» ($n=20$). Сравнительный анализ концентраций биомаркеров проводили между группами «Гиперсomnia», «Другие диссомнии» и контрольной группой. Межгрупповой анализ результатов фМРТ проводили между группами «Гиперсomnia» и «Без гиперсомноленции».

По результатам исследования нами установлено, что уровень эмоциональных расстройств не зависел от объема очага поражения и кратности ИИ, тогда как для пациентов с неуточненным подтипов ИИ ($p <0,05$) и правосторонней локализацией инсульта ($p <0,05$) была характерна меньшая выраженность тревоги и депрессии. Качество жизни было выше у пациентов с правосторонней локализацией очага ИИ ($p <0,02$), что может быть связано с меньшей представленностью эмоциональных расстройств у этой группы больных. Проявления усталости напрямую зависели от степени тяжести симптомов ИИ – были ниже у пациентов с инсультом легкой степени тяжести без значимых

ограничений ($p=0,012$).

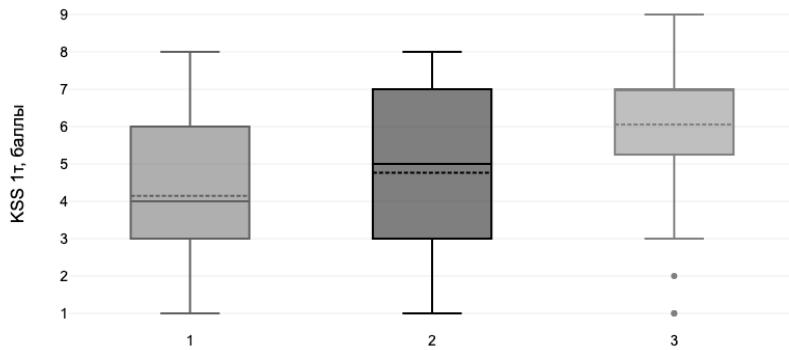
Более выраженная гиперсомноленция обнаружена у пациентов с неуточненным патогенетическим подтипов ИИ (Рисунок 1, $p <0,05$) и правосторонней локализацией очага поражения ($p <0,05$).

А. $p_{1-2}=0,417$; $p_{1-3}=0,003^*$; $p_{2-3}=0,04^*$



Подтип ИИ (1-атеротромботический, 2-кардиоэмбolicкий, 3-неуточненный)

Б. $p_{1-2}=0,36$; $p_{1-3}=0,002^*$; $p_{2-3}=0,047^*$



Подтип ИИ (1-атеротромботический, 2-кардиоэмбolicкий, 3-неуточненный)

Рисунок 1 – А, Б – диаграммы зависимости показателя гиперсомноленции по шкалам ESS и KSS от подтипа ИИ при поступлении. 1_t (1 точка) – показатель при поступлении; 2_t (2 точки) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p <0,05$)

Более высокий уровень гиперсомноленции обнаружен у пациентов с наличием факторов риска кардиоэмболии ($p <0,05$), ведущим из которых была фибрилляция предсердий.

Наше исследование показало, что уровень тревоги и депрессии был обратно пропорционален степени выраженности гиперсомноленции – более «сонливым» пациентам был свойственен меньший уровень эмоциональных расстройств, менее «сонливым» – больший (Рисунок 2, $p <0,05$).

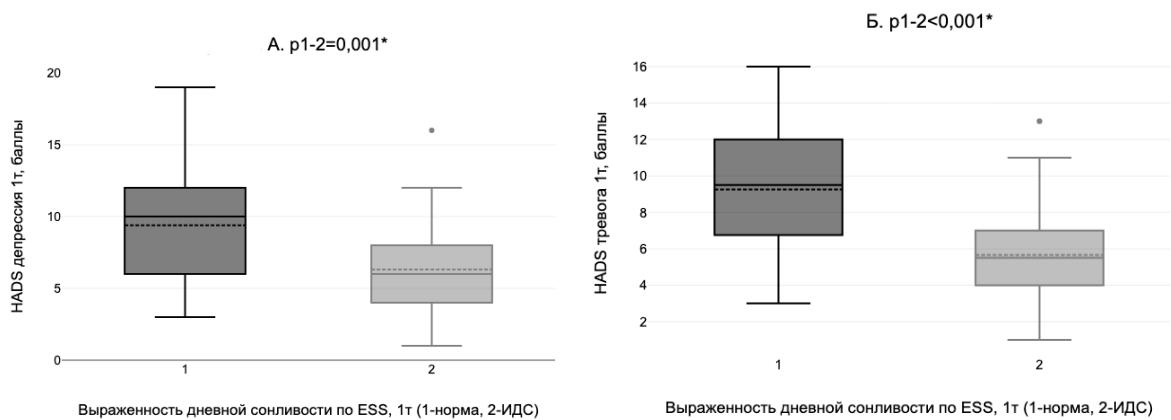


Рисунок 2 – А, Б – диаграммы зависимости показателей депрессии и тревоги по шкалам «HADS депрессия» и «HADS тревога» от степени выраженности гиперсомноленции по шкале ESS при поступлении. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

С целью объективизации информации о структуре сна, в исследуемой выборке 39 пациентам была выполнена ночная ПСГ, из них 34 пациентам был проведен МТЛС. В исследованной выборке (34 пациента) медиана латентности сна МТЛС составила 10 минут. Показана высокая согласованность данных ESS и KSS с результатами МТЛС – меньшее время засыпания во время МТЛС соответствовало патологическому уровню дневной сонливости ($p < 0,001$). Также время латентности сна было значимо ниже у пациентов группы высокого риска СОАС ($p < 0,05$), что учитывалось при дифференциальной диагностике ПГ с гиперсомнией, обусловленной нарушениями дыхания во время сна. У пациентов с гиперсомноленцией был значимо выше индекс апnoe-гипопnoe (ИАГ) ($p < 0,001$), что объясняется высоким процентом пациентов с диагностированным СОАС в нашей выборке – 25 человек (31,25%).

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики РСГ (Рисунок 3), включающий в оценку анамнеза РСГ с оценкой риска СОАС по BQ, степени выраженности гиперсомноленции и усталости по шкалам ESS, KSS, FIS и FSS и дневнику сна с последующим выполнением ПСГ и МТЛС при подозрении на РСГ с формированием представления об истинной ПГ, гиперсомнии, ассоциированной с СОАС или компенсаторной дневной сонливости. Учитывая тот факт, что

среднее время латентности сна по МТЛС (ЛСМТЛС) не обладает абсолютной специфичностью для верификации гиперсомний, мы считаем целесообразным комплексный подход, сочетающий в себе нейропсихологический и инструментальный методы.

Уровни лабораторных биомаркеров находились в пределах референсных интервалов, соответствующих установленным производителем границам нормы. Однако в первые 3 суток ИИ уровни глутамата и ГАМК изменились одновременно, и их динамика имела прямую зависимость ($p=0,034$).

Значения глутамата в динамике не коррелировали со степенью выраженности ПД и ПТ у пациентов исследуемой выборки ($p >0,05$). При оценке взаимосвязи уровня ГАМК и эмоциональных расстройств мы показали, что значения нейромедиатора у пациентов основной группы в динамике достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p <0,05$).

Аналогичные данные получены нами и в отношении ацетилхолина, однако отметили, что несмотря на отсутствие достоверно значимых различий ($p >0,05$), абсолютные значения биомаркера у пациентов в подгруппах с тревожно-депрессивными синдромами на протяжении госпитализации были ниже, чем у пациентов без эмоциональных расстройств.

Для оценки показателей исследуемых биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия инструментально подтвержденной гиперсомнии и сравнения их с результатами, полученными в контрольной группе, мы выполнили межгрупповой анализ, который показал, что уровни ГАМК при выписке и ацетилхолина в обеих точках в группах «Гиперсомния» и «Другие диссомнии» достоверно выше, чем в группе контроля (Таблица 1, $p <0,03$). Хотя статистически значимых различий между группами сравнения обнаружено не было ($p>0,05$), при анализе значений медиан наше внимание привлекли несколько более высокие уровни ацетилхолина при поступлении и выписке в группе «Гиперсомния» по сравнению с группой «Другие диссомнии» (148,15 пг/мл против 131,80 пг/мл; 135,30 пг/мл против 125,20 пг/мл соответственно).

Таблица 1 – Описание средних значений биомаркеров в группах сравнения и контроля

Биомаркер	Группы			p
	Гиперсomnia ₁ (n=11)	Другие диссомнии ₂ (n=20)	Контроль ₀ (n=9)	
Глутамат 1т, нг/мл, Ме [Q1-Q3]	338,70 [261,38; 437,30]	370,35 [298,57; 431,90]	288,50 [168,10; 415,40]	p ₀₋₁ = 0,393 p ₀₋₂ = 0,158 p ₁₋₂ = 0,531
Глутамат 2т, нг/мл, Ме [Q1-Q3]	342,05 [314,05; 484,45]	370,10 [328,57; 475,38]	297,00 [207,50; 431,00]	p ₀₋₁ = 0,316 p ₀₋₂ = 0,095 p ₁₋₂ = 0,453
ГАМК 1т, пг/мл, M±SD	94,39±32,18	92,26±31,13	74,44±12,40	p ₀₋₁ = 0,103 p ₀₋₂ = 0,102 p ₁₋₂ = 0,785
ГАМК 2т, пг/мл, Ме [Q1-Q3]	105,00 [90,00; 115,45]	102,60 [89,80; 113,00]	75,50 [72,40; 79,60]	p ₀₋₁ = 0,001* p ₀₋₂ < 0,001* p ₁₋₂ = 0,920
Ацетилхолин 1т, пг/мл, Ме [Q1-Q3]	148,15 [109,40; 175,47]	131,80 [99,40; 158,00]	88,60 [76,90; 121,60]	p ₀₋₁ = 0,025* p ₀₋₂ = 0,080 p ₁₋₂ = 0,286
Ацетилхолин 2т, пг/мл, Ме [Q1-Q3]	135,30 [109,33; 197,00]	125,20 [101,58; 151,88]	85,40 [79,50; 127,10]	p ₀₋₁ = 0,022* p ₀₋₂ = 0,051 p ₁₋₂ = 0,395

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,03); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

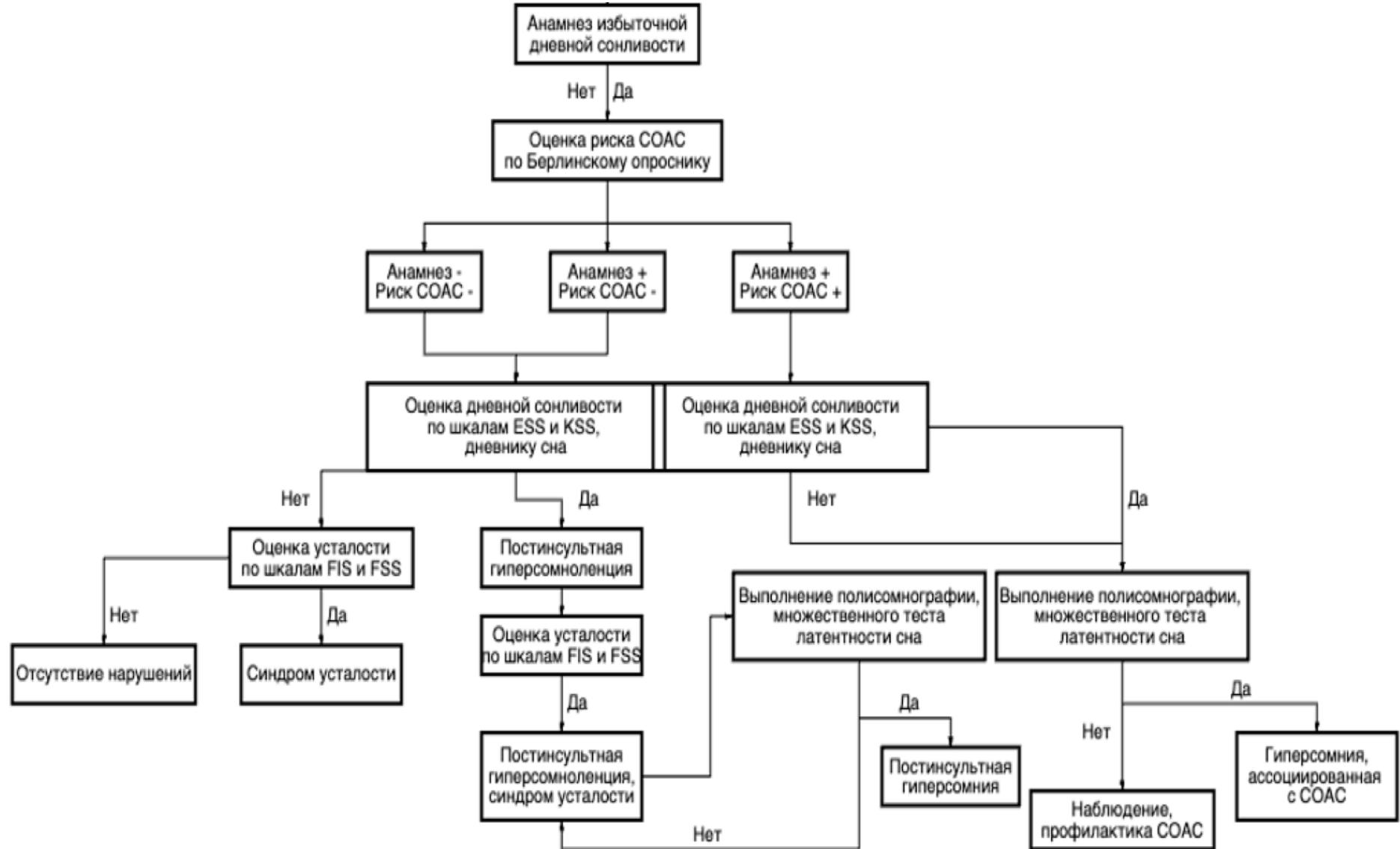


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсоноленции

Хотя статистически значимых различий между группами сравнения обнаружено не было ($p>0,05$), при анализе абсолютных значений медиан наше внимание привлекли несколько более высокие уровни ацетилхолина при поступлении и выписке в группе «Гиперсомния» по сравнению с группой «Другие диссомнии» (148,15 пг/мл против 131,80 пг/мл; 135,30 пг/мл против 125,20 пг/мл соответственно).

В проведенном нейровизуализационном исследовании с выполнением анализа состояния функциональных связей ГМ между группами «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» были получены следующие данные: в первые 3 суток с момента ИИ у пациентов с гиперсомнией определялось достоверное ($p <0,05$) ослабление связей между медиальной префронтальной корой, передними отделами поясной извилины и правой паракингулярной извилиной, что может указывать на нестабильность функционирования ВРАС, снижение ее активирующих влияний на кору ГМ (Рисунок 4).

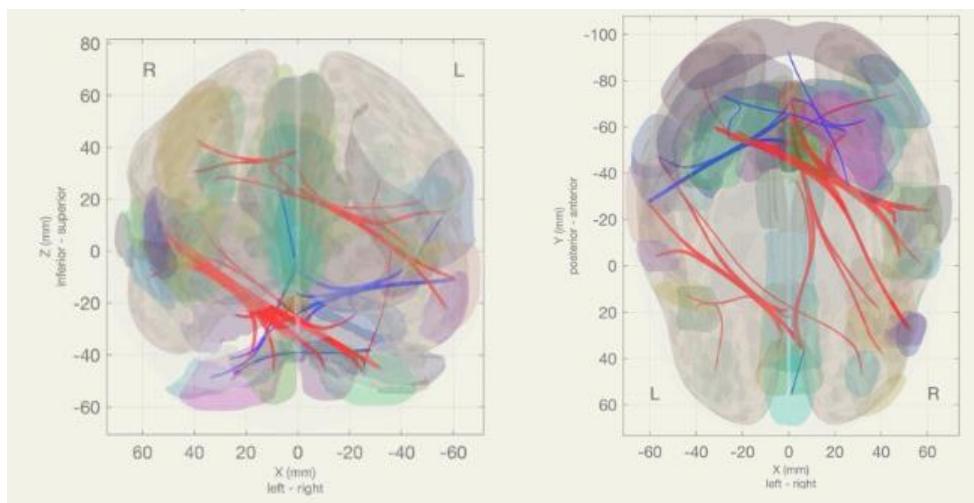


Рисунок 4 – Трехмерная реконструкция функциональных связей по данным межгруппового анализа пациентов групп «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» ($p <0,05$) на 3 сутки госпитализации. Синим обозначены отрицательные функциональные связи между структурами ГМ, красным – положительные ($p <0,05$)

Межгрупповой анализ пациентов с гиперсомнией и пациентов с ИИ без расстройств бодрствования в динамике на 10-12 сутки после ИИ выявил улучшение функциональных связей между миндалевидным телом и островковой корой с двух сторон, правым миндалевидным телом и правой центральной

покрышкой, скорлупой справа и правой веретенообразной извилиной, правым полушарием мозжечка, скорлупой справа и левым гиппокампом ($p <0,05$). Восстановление коннективности между правыми миндалевидным телом и скорлупой с островковой корой и гиппокампом у пациентов с гиперсомнией происходит в первые 2 недели от момента формирования очага ишемии ($p <0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования обусловлена значимостью факторов риска и последствий острого ИИ с позиций своевременной диагностики, профилактики и наиболее полного восстановления утраченных функций. В ходе исследования впервые была создана и зарегистрирована база данных «Комплексная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом», которая включила 80 пациентов и данные их клинического, нейропсихологического, инструментального и лабораторного обследования. Согласно нашим данным, распространенность постинсультных РСГ составила 51% от выборки, нами были выделены характеристики ИИ, ассоциировавшиеся с постинсультными РГС, а именно неуточненный патогенетический подтип и правосторонняя локализация ИИ. Для пациентов с постинсультной гиперсомноленцией и ПГ, согласно нашим данным, был характерен более низкий уровень ПТ и ПД по сравнению с пациентами без симптомов дневной сонливости. В процессе поиска новых лабораторных маркеров гиперсомнии нами установлено, что в группе пациентов с верифицированной гиперсомнией уровни ГАМК достоверно превышали таковые в контрольной группе. В исследовании была показана диагностическая ценность фМРТ ГМ – установлено, что гиперсомния сопровождается ослаблением функциональных связей медиальной префронтальной коры с поясной и правой парасингулярной извилинами. В качестве прогностических функциональных маркеров восстановления нарушенного цикла «сон-бодрствование» у пациентов с гиперсомнией в остром периоде ИИ выявлено восстановление коннективности между правыми миндалевидным телом и скорлупой с островковой корой и

гиппокампом.

Таким образом, в ходе проведенного исследования нами был разработан и апробирован алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных РСГ, состоящий из комплекса клинического, нейропсихологического и инструментального обследования, получены новые перспективные данные о возможностях применения для этой цели лабораторных биомаркеров, а также определены функциональные изменения коннектома ГМ, сопровождающие гиперсомнию.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта расстройства спектра гиперсомноленции встречаются в 51% случаев, обратно коррелируют с выраженной тревогой и депрессией ($p < 0,02$), ассоциированы с неуточненным патогенетическим подтипов ишемического инсульта, поражением правого полушария головного мозга ($p < 0,05$) и представлены постинсультной гиперсомнией вследствие очага инфаркта в зоне восходящей ретикулярной активирующей системы (7,3%), компенсаторной дневной сонливостью вследствие недостаточности или ухудшения ночного сна (19,5%), гиперсомнией, связанной с синдромом апноэ во сне (19,5%) и гиперсомноленцией, отражающей субъективную оценку пациентом своей степени бодрствования (53,7%).

2. Повышение уровня гаммааминомасляной кислоты у пациентов с верифицированной гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта ($p < 0,03$) свидетельствует о диагностической перспективности этого биомаркера для подтверждения постинсультной гиперсомнии; при этом изменения сывороточной концентрации глутамата и ацетилхолина диагностической значимости не показали ($p > 0,05$).

3. По данным межгруппового анализа фМРТ покоя головного мозга в остром периоде инсульта у пациентов с гиперсомнией установлено ослабление функциональных связей медиальной префронтальной коры с передними отделами поясной и правой парасингулярной извилиной по сравнению с пациентами без

расстройств спектра гиперсомноленции ($p <0,05$). Восстановление коннективности между структурами, участвующими в поддержании бодрствования (правыми миндалевидным телом и скорлупой с островковой корой и гиппокампом) у пациентов с гиперсомней происходит в первые 2 недели от момента формирования очага ишемии ($p <0,05$).

4. Разработанный комплексный алгоритм дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции достоверно позволяет проводить дифференциальную диагностику постинсультной гиперсомнни со сходными состояниями у пациентов в течение первой недели острого периода ишемического инсульта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется пациентам в течение первой недели острого периода ишемического инсульта при наличии жалоб и анамнеза, указывающих на нарушение бодрствования, применять комплексное клинико-нейропсихологическое (неврологический осмотр, ведение дневника сна пациента, проведение тестирования по шкалам PSQI, BQ, ESS, KSS для оценки выраженности дневной сонливости в динамике) и инструментальное (полисомнография и множественный тест латентности сна) обследование пациентов в динамике для проведения точной дифференциальной диагностики постинсультной гиперсомнни с другими вторичными причинами этого состояния.

2. Для ранней диагностики постинсультных тревожно-депрессивных расстройств пациентам в период нахождения в стационаре следует проводить нейропсихологическое тестирование по шкалам BDI II и HADS с учетом патогенетического подтипа инсульта и латерализации очага, а также результатов оценки функции сна.

3. Рекомендуется с целью полноценного сомнологического обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта для диагностики постинсультной гиперсомнни проводить клинико-нейропсихологическое и инструментальное обследование, оценку сывороточной концентрации

гаммааминомасляной кислоты на момент поступления в стационар и в течение первой недели госпитализации, а также функциональную МРТ покоя при поступлении и выписке с использованием импульсных последовательностей GRE field mapping и BOLD.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования развития темы диссертационного исследования могут быть направлены на подробное изучение хронобиологических характеристик инсульта и процесса влияния ПГ на течение ИИ. Кроме клинических исследований, возникает необходимость в экспериментальных работах, способных дать ответ на вопрос, являются ли РСГ компенсаторными или патологическими симптомокомплексами у пациентов в остром периоде ИИ. Актуальность решения этих вопросов крайне важна для улучшения понимания механизмов ИИ, а также выбора адекватной медикаментозной терапии.

Рациональным подходом является исследование ПГ в раннем и позднем восстановительных периодах инсульта, что позволит расширить представления о клинической динамике постинсультных расстройств бодрствования, их патофизиологических механизмах и влиянии на восстановление пациентов.

Целесообразным является проведение работы по дальнейшему изучению лабораторных и нейровизуализационных маркеров ПГ как в остром периоде ИИ, так и в отдаленном промежутке времени (через 3 месяца и более), а также изучение влияния методов лечения ИИ (в том числе реперфузионных) и осложнений, возникающих на фоне терапии, что позволит дополнить информацию о ценности изучаемых маркеров.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Терновых, И.К. Гиперсомноленция у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и ее влияние на развитие тревожно-депрессивных расстройств. / И.К. Терновых, М.П. Топузова, Т.А. Шустова и соавт. / **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2024. –**

T. 16, №1. – C. 84-97.

2. Терновых, И.К. Гиперсомноленция у пациентов в остром периоде ишемического инсульта и ее связь с развитием постинсультных тревожно-депрессивных расстройств / И. К. Терновых, Т. М. Алексеева // Коморбидная неврология. – 2024. – Т. 1, № 4. – С. 125-126.
3. Терновых, И.К. Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсomniaей в острый период ишемического инсульта / Л. И. Трушина, И. К. Терновых, Я. А. Филин и соавт. / **Известия Российской военно-медицинской академии.** – 2024. – Т. 43, № 3. – С. 279-289.
4. Терновых, И.К. Поиск лабораторных биомаркеров гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. / Т.А. Шустова, И.К. Терновых, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева. // Материалы конгресса с международным участием XXV Давиденковские чтения. – 2023. – С. 396-397.
5. Терновых, И.К. Сывороточные биомаркеры поражения мозга как диагностический и прогностический инструмент при ишемическом инсульте. / А.Д. Чайковская, М.П. Топузова, И.К. Терновых и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2023. – Т. 123, № 8- 2. – С. 37- 46.
6. Ternovykh, I. Hypersomnolence in patients in the acute period of ischemic stroke / I. Ternovykh, T. Shustova, M. Topuzova et al. // European journal of neurology. – 2023. – Vol. 30. – P. 752.
7. Ternovykh, I. Panel of serum biomarkers of brain damage in acute ischemic stroke / A. Chaykovskaya, M. Topuzova, I. Ternovykh et al. // European journal of neurology. – 2023. – Vol. 30. – P. 752.
8. Терновых, И.К. Диагностика гиперсомноленции и аффективных расстройств у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / И.К. Терновых, Т.А. Шустова, А.Д. Чайковская и соавт. // Материалы конгресса с международным участием XXIV Давиденковские чтения. – 2022. – С. 288-289.
9. Терновых, И.К. Результаты оценки гиперсомноленции и тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / И.К. Терновых, Т.А. Шустова, А.Д. Чайковская, Т.М. Алексеева // Коллективная

монография конференции с международным участием. Болезни мозга: инновационные подходы к диагностике и лечению; под редакцией Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ООО «Сам Полиграфист», 2022. – С. 353-355.

10. Терновых, И.К. Перспективы применения панели биомаркеров ишемического повреждения мозга при инсульте / А.Д. Чайковская, И.К. Терновых, Д.С. Короткова и соавт. // Материалы конгресса с международным участием XXIV Давиденковские чтения. – 2022. – С. 318-320.

11. Терновых, И.К. Медиаторы сна и бодрствования как лабораторные биомаркеры постинсультной гиперсомноленции (обзор литературы) / И.К. Терновых, М.П. Топузова, О.А. Портник и соавт. / **Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.** – 2022. – Т. 14, №4. – С. 133-143.

12. Ternovykh, I. The role of biochemical markers in the early diagnostics of ischemic stroke / D. Korotkova, A. Chaykovskaya, I. Ternovykh et al. // European journal of neurology. – 2022. – Vol.29. – P. 540.

13. Терновых, И.К. Методы лучевой диагностики нарушений сна у пациентов с острым ишемическим инсультом / А.А. Боршевецкая, Л.И. Трушина, И.К. Терновых и соавт. / Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, № 6. – С. 44-58.

14. Терновых, И.К. Гиперсomnia и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте / И.К. Терновых, Т.М. Алексеева, Л.С. Коростовцева и соавт. / **Артериальная гипертензия.** – 2021. – Т. 21, № 45 – С. 488-498.

15. Терновых, И.К. Расстройства гиперсомнического спектра при остром ишемическом инсульте / И.К. Терновых, Т.М. Алексеева / Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. – 2021. – Т. 13, №S1. – С. 48-49.

16. Ternovykh, I. Diagnostics of hypersomnolence disorders in patients with acute ischemic stroke – condition and perspectives / I. Ternovykh, A. Mikheeva, T. Alekseeva. // Journal of neurological sciences. – 2021. – Vol. 429. – P. 118654.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГМ – головной мозг

ГС – гиперсомния

ИИ – ишемический инсульт

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТЛС – множественный тест латентности сна

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПД – постинсультная депрессия

ПСГ – полисомнография

ПТ – постинсультная тревога

РСГ – расстройства спектра гиперсомноленции

ЦНС – центральная нервная система