

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТЕРНОВЫХ
ИВАН КОНСТАНТИНОВИЧ

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

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Алексеева Татьяна Михайловна

Санкт-Петербург
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 История развития сомнологии и ее методов	13
1.2 Расстройства спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта: определение, классификация, распространенность, известные механизмы развития, диагностика и общие алгоритмы лечения	18
1.3 Возможности и перспективы лабораторной диагностики расстройств бодрствования	26
1.3.1 Оценка диагностических возможностей различных биомаркеров	28
1.4 Современные возможности лучевой диагностики расстройств бодрствования	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1 Характеристика обследованных пациентов и критерии исследования	36
2.2 Методы исследования	39
2.2.1 Клинико-неврологическое исследование	39
2.2.2 Нейропсихологическое исследование	40
2.2.3 Инструментальное исследование	43
2.2.4 Лабораторное исследование	45
2.2.5 Методы статистической обработки и анализа	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1 Результаты неврологического и нейропсихологического обследования	48
3.2. Результаты нейрофизиологического исследования	81
3.3 Изменения уровней глутамата, гаммааминомасляной кислоты и ацетилхолина у пациентов в остром периоде ишемического инсульта	100
3.4 Результаты функциональной МРТ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта	109
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	127

ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138
ПРИЛОЖЕНИЕ А	164
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ В	166
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	168
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	172
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж.....	174
ПРИЛОЖЕНИЕ З	175
ПРИЛОЖЕНИЕ И	177
ПРИЛОЖЕНИЕ К	179
ПРИЛОЖЕНИЕ Л	181
ПРИЛОЖЕНИЕ М.....	182
ПРИЛОЖЕНИЕ Н	183

ВВЕДЕНИЕ

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; Almhdawi 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 неопределённой. Не до конца понятно – ассоциировано ли развитие этой группы расстройств бодрствования с каким-либо подтипом 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 HT., et al., 2023; Juvodden HT. 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 «сон-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 клинко-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 подтипом 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 гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта достоверно выше, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о диагностической перспективности этого биомаркера для верификации постинсультной гиперсомнии ($p < 0,05$).

По данным функциональной МРТ головного мозга получены изменения, характерные для гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в виде ослабления функциональных связей преимущественно медиальной префронтальной коры с передними отделами поясной и правой парацингулярной 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 гиперсомния 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 апное 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 гиперсомнией в остром периоде ИИ ($p < 0,03$) с целью верификации диагностической значимости этих лабораторных биомаркеров.

Определены нейровизуализационные маркеры гиперсомнии 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 парацингулярной извилинами, 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 (ПСТ, 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 апное 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 параингулярной 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 клиничко-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.).

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.

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.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История развития сомнологии и ее методов

Появление направления медицины сна, и ее главного метода оценки – ПСГ, во многом формировалось не только благодаря работам ученых и мыслителей с Древних времен и до XIX века, но и прорывами в области нейрофизиологии. Однако практическое применение ПСГ было бы невозможно без развития электроэнцефалографии (ЭЭГ) – одного из ведущих методов нейрофизиологического обследования. Изучение этой сферы исследований началось после работ В.Я. Данилевского и R. Caton, впервые описавших электрические потенциалы ГМ; а началом становления клинической ЭЭГ стало открытие Н. Berger регистрируемой у человека ритмической биоэлектрической активности (Danilevsky W.Y., 1891; Haas LF., 2003; Rayi A., Murr NI., 2022; Ojha P., 2024). Первые классические положения электрофизиологии живых организмов были сформулированы врачом и физиологом L. Galvani (Haas LF., 1993; Puette JA et al., 2022). Он считал, что наружная и внутренняя поверхности мышцы имеют противоположный заряд, а электрические разряды, вырабатываясь в коре ГМ, передаются к мышце с помощью нервов. Эти данные были проверены известным физиком и химиком А. Volta, который раскритиковал гипотезу Galvani, полностью отрицая существование биологического электричества (Isitan C. et al., 2020; Palm U. et al., 2021). В частности, сокращение мышц лягушачьей лапки в опыте Galvani Volta объяснял погрешностью исследования – работой электрического тока в биметаллической паре (Александров М.В. и соавт., 2020). Для того, чтобы доказать обоснованность своей теории, Galvani провел опыт по контактному соединению нерва одной лягушки с мышцей другой, показав сокращение мышцы и доказав, что живая ткань может быть источником электричества. К сожалению, дальнейшую судьбу этого научного спора решила политика – в то время как Volta присягнул новому государственному строю, основанному Наполеоном I Бонапартом, Galvani отказался это сделать и был подвергнут жестокой критике. Эти события, возможно, и

определили отношение к его теории как сомнительной вплоть до середины XIX в (Александров М.В. и соавт., 2020).

Впоследствии работу Galvani продолжал немецкий физиолог E. du Bois-Reymond, опыты которого ныне признаны классическими в современной электронейрофизиологии – им были зарегистрированы разность потенциалов между поверхностью и поперечным разрезом мышцы и нерва, и ее уменьшение при сокращении мышцы, названные впоследствии потенциалом покоя и потенциалом действия (Du Bois Reymond E., 1849; Finger S. et al., 2013). Интересно, что мировоззрение ученого основывалось на механистическом материализме – он считал, что процессы, лежащие в основе деятельности мозга, не могут быть познаны (Александров М.В. и соавт., 2020).

В середине XIX в. изучением основ физиологии мозга занимался И.М. Сеченов, впоследствии за свои труды в области электрофизиологии удостоенный Демидовской премии Петербургской Академии Наук (Ковшова О.С. и соавт., 2016; Михарева В.М., 2018). В своих работах И. М. Сеченов продемонстрировал ритмическую электрическую активность ствола ГМ, и впервые предложил и обосновал концепцию центрального торможения. В дальнейшем работы И.М. Сеченова были продолжены физиологами Н.Е. Веденским и И.Р. Тархановым, разработавшими способ регистрации электрической активности поперечнополосатых мышц (Александров М.В. и соавт., 2020).

Первая регистрация спонтанной активности коры больших полушарий с неповрежденного скальпа была проведена в начале XX в. отечественным физиологом В.В. Правдич-Неминским, который назвал проводимое исследование «электроцереброграммой» (Правдич-Неминский В.В., 1958; Александров М.В. и соавт., 2020). 1929 год стал значимым в истории электроэнцефалографии – немецкий психиатр Н. Berger представил научному миру свою работу «Об электроэнцефалограмме человека» (Berger H., 1929; İnce R et al., 2021; Caeira MW et al., 2023). Он не только предложил сам термин «электроэнцефалограмма», но и выделил альфа- и бета-ритмы, впервые представив их характеристики. Работу Berger активно поддержал выдающийся нейрофизиолог того времени E.D. Adrian,

позднее разделивший с С. Sherrington честь стать лауреатом Нобелевской премии по физиологии и медицине за исследования функциональной активности нейронов (Александров М.В. и соавт., 2020).

Широкое использование ЭЭГ в клинической практике началось с 1930-х гг., когда W.G. Walter и Н. Н. Jasper описали фундаментальные основы классической нейрофизиологии. Walter разработал и внедрил в практику метод триангуляции для поиска источника патологической активности (Leblanc R., 2023). Его книга «Живой мозг», написание которой, по его собственным словам, его вдохновили работы И.П. Павлова, остается весьма востребованной и до сих пор (Уолтер Г., 1965). Jasper принадлежит разработка классической системы «10—20 %», используемой для размещения скальповых электродов во время нейрофизиологических исследований (Leblanc R., 2023).

Становлением медицины сна наука и клиника обязаны «отцу сомнологии» N. Kleitman – автору первого учебника по нейрофизиологии сна «Sleep and Wakefulness» (Aserinsky E., Kleitman N., 1953; Le Bon O., 2021). В 1953 г. он, совместно со своим аспирантом E. Aserinsky впервые описал фазу быстрого сна (REM-sleep) (Aserinsky E., Kleitman N., 1953). А уже в 1968г. A. Rechtschaffen и A. Kales предложили стандартные критерии для деления сна на стадии и 30-секундные эпохи (Novelli L. et al., 2010; Lambert I., Peter-Derex L., 2023). Используемые в настоящее время критерии записи, оценки и интерпретации исследований сна зафиксированы в рекомендациях Американской Академии Медицины сна (AASM) (Malhotra RK., 2024). Это постоянно обновляемый документ, в котором подробно описаны более тонкие аспекты оценки сна, и описание наиболее точных критериев переходов между стадиями сна. Завершило эпоху официальное введение J.V. Holland и соавт. в 1974 г. термина «полисомнография» для описания комбинации записи ЭЭГ во сне с дополнительными физиологическими параметрами, такими как дыхательные движения, сила потока выдыхаемого воздуха, сатурация кислорода, положение тела и электрокардиография (ЭКГ) (Rundo JV., Downey R., 2019).

«Пионером отечественной экспериментальной сомнологии», по выражению В.М. Ковальзона, была русская ученая М.М. Манасеина (Ковальзон В.М., 2014). Несмотря на совершенные ею во время стажировки в Вене открытия в области спиртового брожения (к сожалению, не признанные в тот момент научным сообществом), она стремилась к глубокому изучению физиологии, и начала работать в лаборатории своего учителя И.Р. Тарханова (Ковальзон В.М., 2014). М.М. Манасеиной принадлежат первые в истории науки опыты по депривации сна, психологическим исследованиям сновидений, публикация фундаментального труда, объединяющего все знания того времени о физиологии сна – «Сон как треть жизни человека, или физиология, патология, гигиена и психология сна», таким образом, делая ее основателем экспериментальной сомнологии и подчеркивая приоритет российской науки в этом направлении (Ковальзон В.М., 2014).

Последующие успехи русских ученых связаны с описанием в 1926 г. М.П. Денисовой и Н.Л. Фигуриним периодических эпизодов учащения дыхания и движений глазных яблок во сне у детей. Представление о том, что до 1960-х годов отечественная сомнология переживала некоторый упадок относительно успехов западных ученых – М. Juvet, I. Oswald, A. Hobson и многих других, представляется нам неверным. Вопросы эволюционной сомнологии активно изучались с начала 1940-х годов И.Г. Кармановой под руководством П.К. Анохина (Аристакесян Е.А. и соавт., 2018). Особенно ценным в контексте нашей работы является повышенный интерес Иды Гавриловны к нарколепсии с катаплексией, подробно изучавшейся ею под руководством известного невролога и нейрогенетика С.Н. Давиденкова, и описанной в докторской диссертации и монографии. Также И.Г. Карманова долгое время возглавляла лабораторию эволюции сна и бодрствования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова в Ленинграде, под ее руководством научный коллектив изучал состояния каталепсии, катаплексии и кататонии (Аристакесян Е.А. и соавт., 2018). Примерно в это же время сформировались еще две крупных сомнологических школы: Тбилисская под руководством Т.Н. Ониани и Московская под руководством А.М. Вейна,

работавшие над изучением фундаментальных механизмов сна и влиянии расстройств сна на течение различных заболеваний (Вейн А.М., 1998).

Отдельная роль в возрождении научной сомнологии в СССР принадлежит А.Н. Шеповальникову, А.Б. Когану, Н.И. Гращенкову. Именно их стараниями в создании собственных лабораторий, где можно было работать, не отвлекаясь на гнет последствий «павловской сессии», определялись успехи в области отечественной научной сомнологии тогда еще молодых сотрудников Н.Н. Яхно и Л.И. Сумского, неустанно изучавших ночной сон пациентов неврологического профиля. Звание «отца советской и российской медицины сна» бесспорно, принадлежит ученику Н.И. Гращенкова А.М. Вейну, организовавшему первый в СССР и Российской Федерации Центр нарушений сна. Александр Моисеевич не просто руководил крупнейшим в стране сомнологическим центром, он сыграл важнейшую роль в деле сохранения и развития медицины сна в России, способствуя созданию новых клинических центров по нарушениям сна, которыми руководили Я.И. Левин, Р.В. Бузунов, А.Л. Калинин. А.М. Вейн – идейный вдохновитель и создатель Всероссийской конференции «Актуальные проблемы сомнологии», которые проводятся на регулярной основе. В настоящее время президентом Российского общества сомнологов и Национального общества специалистов по детскому сну является М.Г. Полуэктов, внесший неоценимый вклад в области изучения и лечения инсомнии, расстройств дыхания во сне, нарколепсии, нарушений сна у детей (Полуэктов М.Г. и соавт., 2023; Головатюк А.О. и соавт., 2024; Poluektov, M., 2024; Куц А.С., Полуэктов М.Г., 2024).

С точки зрения истории и философии науки, познание развивается по спирали в соответствии с принципами диалектики. Нейрофизиология в последние десятилетия активно развивается и приобретает новые сферы применения. Отчасти это происходит потому, что методы нейровизуализации, на которые возлагались большие надежды, оправдывают себя только в плане оценки структурных и метаболических изменений, в то время как регистрация ЭЭГ по-прежнему остается единственным способом прямой оценки функционального состояния нервной системы. Важным в технике регистрации электрических потенциалов мозга

явилось внедрение в научные исследования и клиническую практику компьютерной обработки ЭЭГ-сигнала, что позволило значительно упростить и автоматизировать статистическую обработку амплитудно-частотных параметров. Перспективы развития электрофизиологических методов связаны с разработкой принципиально новых технологических методов исследования, которые сделают возможным переход на новый уровень развития нейрофизиологии, либо произойдет переход нейрофизиологических методов в новое качество по мере накопления новых знаний о механизмах формирования биоэлектрической активности ГМ.

1.2 Расстройства спектра гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта: определение, классификация, распространенность, известные механизмы развития, диагностика и общие алгоритмы лечения

Определение и классификация

В последние годы терминология и критерии диагностики РСГ претерпели ряд существенных изменений. До недавнего времени четких рекомендаций по этому вопросу не существовало, и авторы исследований, равно как и клиницисты, использовали целый ряд терминов, используемых как синонимы и схожие понятия (Pasic Z. et al., 2011; Соколова Л.П., 2021; Остроумова Т.М. и соавт., 2021). К их числу относились «сонливость», «гиперсомния», «гиперсомноленция», «сонность», «избыточная дневная сонливость», «усталость», при этом четких критериев диагностики этих синдромов и состояний не существовало.

В 2020 году, когда возникла необходимость в пересмотре отдельных глав Международной классификации расстройств сна (МКРС), членами Европейского совета сомнологов были разработаны и опубликованы рекомендации по диагностике РСГ (Lammers GJ. et al., 2020). Авторы отмечали, что текущая классификация «...имеет недостатки, во многом отражающие дефицит знаний о точных нейробиологических механизмах, лежащих в основе большинства расстройств сна...; ...остаются важные ограничения, которые затрудняют ее применение в

повседневной клинической практике...». В этом консенсусном документе впервые было предложено объединить синдромы избыточной дневной сонливости (ИДС) и избыточной потребности во сне (ИПС) под обобщающим определением «гиперсомноленция». При условии объективного (инструментального) подтверждения гиперсомноленции, по предложению экспертов, устанавливается клинический диагноз «гиперсомния».

Тем не менее, новые дефиниции закрепляются в практике медленно, и пока еще не стали общеупотребимыми. В настоящем исследовании мы будем использовать терминологию, приведенную в этой главе, и описывать варианты РСГ, которые могут возникать у пациентов в остром периоде ИИ.

Распространенность

В течение последних 25 лет, на которые пришелся самый активный период изучения постинсультных РСГ, рядом исследователей был продемонстрирован очень широкий диапазон встречаемости РСГ среди пациентов в остром периоде ИИ — от 1,1 до 72%, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований для уточнения и детализации этих данных (Leppavuori A. et al., 2002; Bassetti C.L. et al., 2005; Sterr A. et al., 2008; Ferre A. et al., 2013; Ding Q. et al., 2016). Такой разброс данных может показаться удивительным, однако при детальном изучении этих работ стали очевидны существенные различия в методологии проведенных исследований; в частности, меньший процент распространенности постинсультных РСГ определялся при использовании в диагностике только сомнологических шкал и дневников сна, а больший процент — при проведении инструментальных методов диагностики: полисомнографии (ПСГ) и множественного теста латентности ко сну (МТЛС). Кроме того, мы считаем, что такие данные могли быть получены по причине отсутствия четких дефиниций и критериев диагностики РСГ на момент проведения исследований; нужно отметить, что это ограничение описал еще M. W. Johns (Johns MW, 2010). Самые последние работы в этой области, учитывающие особенности терминологии и классификации, представляют данные встречаемости РСГ в диапазоне 10-17% (Duss SB. et al., 2023; Iwuzo EU. et al., 2023).

ИДС в остром периоде ишемического инсульта

На рубеже XX-XXI в. двумя независимыми группами исследователей впервые была описана система орексинов (гипокретинов) и их рецепторов (De Lecea L. et al., 1998; Sakurai T. et al., 1998; Konofal E., 2024). Интересно, что к интенсивной работе ученых побудили полученные за год до этого данные японских коллег (Nishino S. et al., 1997), описывающие расстройство регуляции сна с быстрыми движениями глаз у пациентов с нарколепсией. Популяция орексинергических нейронов немногочисленна, однако она активно взаимодействует с холинергическими, глутаматергическими и нейронами латерального гипоталамуса и субталамической области, продуцирующими мелатонин-концентрирующий гормон; а также способна к активации норадренергических систем ГМ. На сегодняшний день к основным патофизиологическим механизмам развития ИДС относят дегенерацию орексиновых нейронов и орексинлигандную недостаточность. Альтернативную теорию предложили S. Nishino и S. Taheri (Nishino S. et al., 2004) выделяя нарушение регуляции быстрого сна как возможную основную причину ИДС, и подтвердив данные, полученные в 1997 году. Позднее С.В. Saper с соавторами (Saper C.B. et al., 2005) выдвинули и подтвердили гипотезу о влиянии снижения контроля мышечного тонуса на развитие ИДС. Еще одна теория появилась в 2009г., когда S. Nishino и T. Kanbayashi предположили нарушения во взаимодействии орексинергической и гистаминергической систем в качестве одной из причин развития ИДС (Nishino S. et al., 2009).

D.L. Bliwise с соавторами (Bliwise D.L. et al., 2002), проведя ряд клинических наблюдений, отметили, что у некоторых пациентов в раннем постинсультном периоде встречается симптом ИДС; эти данные были впоследствии подтверждены в других работах (Ding Q. et al., 2016). В 2003 г. благодаря исследованиям S. Narpe с соавторами расстройства бодрствования были впервые отнесены к факторам риска ИИ (Narpe S. et al., 2003). В 2008 году D.M. Hermann и A. Sterr опубликовали результаты своих исследований по изучению расстройств бодрствования у пациентов в остром периоде ИИ, в которых отметили уменьшение функциональной активности и снижение параметров когнитивных функций пациентов под влиянием

ИДС, что приводило к увеличению сроков восстановления после инсульта (Hermann D.M. et al., 2008). Изучение ИДС в остром периоде ИИ отечественными авторами проводилось с учетом, в большей степени синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) как фактора риска сосудистой катастрофы и отягощающего восстановление коморбидного состояния (Тазартукова А.Д., 2018; Лапаева Т.В., 2018; Сереброва Е.В., 2021; и другие), однако работ, описывающих характеристики постинсультной ИДС нами обнаружено не было.

Гиперсомния в остром периоде ишемического инсульта

Самые ранние исследования ПГ с использованием нейровизуализации и ПСГ были посвящены поиску связи между этой нозологической формой и структурными повреждениями ГМ при ИИ – так, впервые было доказано развитие ПГ у пациентов с инфарктами таламуса и гипоталамуса (Arpa J. et al., 1995; Hermann D.M. et al., 2008). Спустя несколько лет рядом авторов, использовавших ПСГ, независимо друг от друга было показано развитие вторичной гиперсомнии, ассоциированной со значительным объемом очага инсульта, повреждающего волокна ВРАС в большей степени левого полушария ГМ (Arzt M. et al., 2010; Ferre A. et al., 2013). Позднее этот возможный механизм развития ПГ был подтвержден китайскими коллегами на примере описания клинического случая тяжелой постинсультной ПГ у пациента с поражением области покрышки. Продолжая изучение механизмов ПГ, А. Ferre с коллегами обратились к фундаментальным патофизиологическим трудам Р. Passouant, и на их основе провели собственное исследование. По их мнению, даже незначительные очаги ишемии в таламусе, среднем мозге, верхних отделах моста и медиальной понтомедуллярной области могут привести к выраженной ПГ, что происходит из-за более компактного расположения нейроны и волокон ВРАС в этих областях ГМ.

На сегодняшний день механизмы патогенеза ПГ остаются до конца неизученными, а исследование патофизиологии этого феномена и дискуссии о дифференциальной диагностике ПГ с первичными гиперсомниями (нарколепсия, синдром Кляйне-Левина) по-прежнему актуальны. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что запуск механизмов засыпания инициируется

нейронами базальных ядер и переднего гипоталамуса при одновременном подавлении системы активации ГМ; при этом циркадианные и гомеостатические процессы обеспечивают контроль над регуляцией цикла «сон–бодрствование» (Bollu P.C. et al., 2018). Существуют данные о том, что механизмы ПГ в наибольшей степени контролируются орексинами и простагландином D2, которые на сегодняшний день являются доказанными эндогенными сомногенами (Bollu P.C. et al., 2018).

Несмотря на то, что существует несколько теорий, описывающих возможные причины развития гиперсомнии (повреждение ретикулярной формации ствола ГМ, орексиновая недостаточность, нарушение функционирования гистаминергических нейронов туберомаммилярного ядра, и другие), конкретные патофизиологические механизмы формирования ПГ остаются неизученными (Терновых И.К. и соавт., 2021).

Диагностика расстройств сна и бодрствования у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Диагностика расстройств сна у пациентов с ИИ проводится с использованием рутинных методов, применяемых в сомнологии – сбора жалоб и анамнеза, использования специализированных шкал, каждая из которых имеет свои особенности (Белова А.Н., 2018; Ibáñez V. et al., 2018), анализа дневника сна (Carney CE et al., 2012), выполнения инструментальных методов обследования (ПСГ и актиграфии).

К широко применяемым шкалам относятся Питтсбургский индекс качества сна, Эпвортская и Стэнфордская шкалы сонливости. Несомненным преимуществом всех описанных шкал является скорость получения результата, и возможность многократного применения для оценки динамики. При этом метод не лишен недостатков – заполнение опросников и шкал может быть затруднительным для пациентов с нарушением высших корковых функций или в условиях психоэмоционального истощения. Поэтому для повышения качества обследования и решения возможных разногласий между результатами других методик,

использование сомнологических шкал должно сопровождаться заполнением пациентом дневника сна, что позволяет оценить гигиену сна пациента в динамике.

Актиграфия является одним из самых эффективных методов диагностики расстройств сна в амбулаторных условиях, и позволяет в течение длительного времени проводить регистрацию двигательной активности пациента на основании собственных алгоритмов обработки данных (Бочкарев М.В. и соавт., 2019; Fekedulegn D. et al., 2020). К несомненным плюсам метода, позволяющим широко использовать его в амбулаторной практике, относятся компактность прибора, имеющего вид браслета или часов, возможность применения у пациентов с нарушением когнитивных функций, а также при недоступности других инструментальных исследований. Недостатками метода являются ограничения в применении актиграфии в России в связи с отсутствием рекомендаций по ее использованию в клинической практике, а также ограниченной доступностью и высокой стоимостью сертифицированного оборудования.

ПСГ – «золотой» стандарт оценки структуры сна и ведущий инструментальный метод диагностики в сомнологии, включающий в себя одномоментную запись целого ряда параметров: ЭЭГ, электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), ЭКГ, пульсоксиметрии и дыхательных движений; при необходимости возможна дополнительная аудио- и видеофиксация пациента (Iber C. et al., 2007; American Academy of Sleep Medicine, 2014). К отрицательным сторонам PSG, в ряде случаев затрудняющим его использование, относятся громоздкость оборудования и трудоемкость исследования; возможный дискомфорт пациента, эффект влияния окружающей обстановки; трудности организации сомнологической лаборатории в государственном учреждении. МТЛС и тест поддержания бодрствования (ТПБ) применяются в дополнение к PSG для оценки выраженности дневной сонливости и верификации первичных и вторичных гиперсомний (Sagaspe P. et al., 2019; Бабкина О.В. и соавт., 2016). Однако необходимость соблюдения достаточно жестких требований к условиям проведения исследования, а также невозможность выполнения PSG и ТПБ пациентам с выраженным двигательным дефицитом в остром периоде ИИ зачастую

существенно ограничивают выполнение этих методик в условиях сосудистого центра.

Дифференциальная диагностика гиперсомноленции, эмоциональных расстройств и усталости

Приблизительно у одной трети пациентов, перенесших ИИ, присутствуют симптомы тревоги и депрессии, в значительной степени замедляющие успехи нейрореабилитации (Тибекина Л.М., Шапошников А.Н., 2022). В ходе исследования, проведенного L. Ayerbe и соавторами (Ayerbe L. et al., 2013), было установлено, что у 29% больных в ранние и поздние сроки после инсульта были выявлены тревожно-депрессивные расстройства; а в работе M.L. Hackett и K. Pickles (Hackett M.L., Pickles K. Et al., 2014) показано, что в первые пять лет после ИИ частота возникновения ПД составляет 31%. Расстройства тревожного спектра среди пациентов в остром периоде ИИ встречаются реже – согласно данным A.J. Mitchell и соавторами (Mitchell A.J. et al., 2017), частота возникновения ПТ составляет 9,8%.

Депрессивные расстройства могут проявляться избыточной сонливостью, что является известным фактом. Поэтому особенное практическое значение имеет умение проводить этиологическую дифференциальную диагностику РСГ – представляют ли они результат ишемического поражения ГМ или же являются проявлениями тревожно-депрессивного расстройства в постинсультном периоде. В клинической практике важной также является дифференциальная диагностика ПГ, последствий гипоксической энцефалопатии и физической усталости, поскольку их симптомы зачастую очень похожи. Впервые на это указали C. Winward и соавторы (Winward C. et al., 2009), показав в своем исследовании сохранение симптомов усталости до конца позднего восстановительного периода ИИ – таким образом, усталость и ПГ существуют, взаимно маскируя свои проявления. Таким образом, очевидно, что ИИ, кроме РСГ, может сопровождаться большим спектром смежных состояний (инсомния, синдром обструктивного апноэ во сне, тревожно-депрессивные расстройства, усталость), и отсутствие эффективного алгоритма верификации постинсультных РСГ делает диагностику и дифференциальную

диагностику расстройств сна и смежных патологических симптомокомплексов – астении и усталости – весьма затруднительными.

Компенсаторная теория гиперсомнии

Известно, что функциональное назначение сна описывается двумя группами гипотез – «энергетическими», постулирующими восполнение энергетических затрат во время сна; и «информационными», описывающими процессы обработки информации, воспринятой в период активного бодрствования. Принято считать, что «энергетическая» гипотеза, является отражением функционирования фазы медленного сна (ФМС), в ходе которой восстанавливается электролитный гомеостаз ГМ и увеличивается концентрация клеточных белков, а также секреция соматотропина. Фаза быстрого сна (ФБС), наоборот, берет на себя «информационную» функцию, участвуя в освоении полученной информации и создании на основании ее моделей поведения и ситуационных прогнозов (Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г., 2015).

Связь процессов сна и механизмов нейропластичности в постинсультном периоде, по мнению А. Mensen и соавторов (Mensen A. et al., 2019), можно описать тремя теориями: изменение архитектуры сна очагом ИИ; в ФМС происходит как восстановление нарушенных функций, так и торможение нейропластичности, что зависит от параметров волн этой фазы; при оценке изменений архитектуры сна можно контролировать функциональное восстановление после ОНМК. Подтверждение этих теорий было получено в экспериментальной работе L. Facchin и соавторов (Facchin L. et al., 2020), показавших улучшение мелкой моторики пораженной конечности на модели ИИ у мышей с оптогенетически вызванным медленноволновым сном в зоне инфаркта ГМ. Авторы предположили, что эти данные лягут в основу разработки реабилитационных программ с использованием нейромодуляции во сне.

В начале XXI века исследовательской группой M. Nedergaard была открыта глимфатическая система (ГС) ГМ, показана ее роль в выведении продуктов метаболизма и токсических веществ из ЦНС (Pliff JJ et al., 2012; Nakada T., 2014). По мере накопления фактов о работе ГС появились гипотезы о ее связи с

восстановительной функцией сна. А сравнительно недавно было установлено, что изменение объема внеклеточного пространства во время сна отражает обменную динамику между ликвором и межклеточной жидкостью (Xie L. et al., 2013), и была отмечена связь восстановительных свойств сна с повышением глимфатического клиренса продуктов метаболизма, образующихся в ГМ во время бодрствования. В этой же работе было показано вызванное усилением глимфатического клиренса снижение уровня лактата в ГМ, происходящее в процессе засыпания. На основании этих данных можно предположить, что в остром периоде ИИ ГС также очищает паренхиму ГМ и интерстиций от патологических продуктов распада, образовавшихся в очаге инфаркта, и способствует ликвидации негативных последствий ИИ. Однако эта гипотеза нуждается в проверке путем проведения экспериментальных исследований на животных.

1.3 Возможности и перспективы лабораторной диагностики расстройств бодрствования

Изучение физиологии бодрствования началось в 1949 г. с описания ВРАС в классической работе G. Moruzzi и H. W. Magoun (Moruzzi G, Magoun HW., 1949). Понимание того, что корректная работа ВРАС обеспечивается активирующими подкорковыми структурами («центрами бодрствования») и их деполяризующими воздействиями, определило научные направления в этом разделе физиологии на многие десятилетия вперед (Шулешова Н.В. и соавт., 2016). Известно, что кора ГМ получает активирующую импульсацию по вентральному (аминергические и дофаминергические проекции к базальным ядрам, таламусу и гипоталамусу) и дорзальному (глутаматергические проекции ретикулярной формации (РФ) к таламусу) путям (Jones BE, 2005; Chen KS et al., 2018; Vanini G. et al., 2021). Оба этих пути связаны между собой – в составе дорзального пути идут аксоны холинергических нейронов педункулопонтинного ядра покрышки, которые соединяются с холинергическими ядрами переднего мозга.

Механизмы и медиаторы медленного сна

Медленный сон, сон без быстрого движения глаз (англ. Non-Rapid eye movement, NREM) обеспечивается тормозными нейронами вентролатеральной преоптической области (ВЛПО) гипоталамуса и базальной области переднего мозга (основной медиатор – ГАМК), воздействующими по механизму возвратного торможения на описанные выше центры бодрствования (Ковальзон В.М., 2011). При этом торможение происходит до момента активации триггерного механизма гипоталамуса, после чего либо наступает пробуждение, либо запускается быстрый сон (англ. Rapid eye movement, REM). Подавление же работы самих ГАМК-ергических нейронов ВЛПО обеспечивается действием серотонинергических и норадренергических клеточных групп.

В начале XX века R. Basheer с соавторами была сформулирована аденозиновая теория, согласно которой тормозный метаболит аденозин, накапливаясь в области расположения центров бодрствования, в определенной концентрации инициирует наступление NREM-сна (Basheer R. et al., 2004). Также авторами было установлено наличие аденозиновых рецепторов 1 типа (AP I) на холинергических нейронах центров бодрствования, что послужило подтверждением их теории. В то же время вышла другая работа, предлагающая противоположную точку зрения – С. Blanco-Centurion с соавторами, проведя ряд экспериментов на лабораторных животных, опровергли роль AP I и холинергических нейронов базальной области переднего мозга в регуляции медленного сна (Blanco-Centurion C. et al., 2006). Таким образом, на сегодняшний день прямое участие аденозина в патогенезе нарушений медленного сна остается спорным вопросом, создавая перспективы для дальнейших исследований.

Механизмы и медиаторы быстрого сна

Сегодня уже известно, что запуск быстрого сна обеспечивают клеточные группы, расположенные в области варолиева моста и продолговатого мозга и включающие в себя REM-on нейроны субдорсолатерального ядра (СДЛЯ) и REM-off нейроны околотоводопроводного серого вещества, голубого пятна и заднего шва (Kroeger D. et al., 2019). Недавние исследования (Peever J, Fuller PM et al., 2017)

показали, что REM-off нейроны находятся под тормозным контролем ГАМКергических нейронов СДЛЯ. При более подробном изучении REM-on нейронов и соавторы (Erickson E.T.M. et al., 2019) смогли выдвинуть теорию REM-сна, впервые доказав существование глутаматергических нейронов в СДЛЯ; эти нейроны способствуют наступлению быстрого сна, активируя кору, и отдавая проекции к мотонейронам спинного мозга, что способствует мышечной атонии. Однако несмотря на это важное открытие, актуальной по сей день считается модель регуляции быстрого сна по С.В. Saper и Р.Н. Luppi (Luppi PH et al., 2006), в которой быстрый сон реализуется за счет реципрокного взаимодействия глутамат- и ГАМКергической систем, а также системы орексиновых нейронов. Согласно этой модели, орексиновые нейроны посылают сигналы к ГАМК-нейронам и тормозят наступление быстрого сна, а в фазу медленного сна этот поток импульсации прекращается, и таким образом реализуется быстрый сон.

1.3.1 Оценка диагностических возможностей различных биомаркеров

Мелатонин

С момента открытия мелатонина исследовательской группой Aaron Lerner, он остается одним из важнейших биомаркеров циркадианного цикла (Захаров А.В. и соавт., 2017). Известно, что в печени свободный мелатонин крови преобразуется в метаболит 6-сульфатоксимелатонин, который затем экскретируется с мочой (Hardeland R., 2008). Начало оценке возможностей определения мелатонина в слюне, крови и моче было положено в начале XXI века с работой S. Benloucif с соавторами (Benloucif S. et al., 2008) – исследователи определяли уровень мелатонина в слюне и крови, а 6-сульфагидроксимелатонина в моче. В ходе этой важнейшей, ставшей классической, работы была впервые показана суточная динамика концентрации мелатонина, установлен его минимальный порог — для крови 10 пг/мл, для слюны 2 пг/мл.

Занимаясь оценкой диагностических возможностей мелатонина в отношении РСГ, мы обнаружили всего несколько работ. Так, К. Blazejova с соавторами

(Blazejova K. et al., 2008) изучали ритмы секреции мелатонина в слюне здоровых добровольцев и пациентов с нарколепсией, причем было установлено, что уровни ночного мелатонина в обеих группах оказались примерно одинаковы, днем же у больных нарколепсией отмечали его незначительное снижение по сравнению с ночными показателями. В исследовании коллег Чикагского университета, посвященном оценке уровней мелатонина у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) и диагностированной дневной сонливостью, A. Videnovic с соавторами (Videnovic A. et al., 2014) установили, что амплитуда мелатонинового ритма у пациентов с БП и РСГ по сравнению с пациентами с БП без РСГ была значительно ниже. А в вышедшей недавно большой обзорной работе D. Landzberg с соавторами (Landzberg D. Et al., 2019), дискутируя о возможности оценки уровней мелатонина для диагностики РСГ, поставили перед научным миром серьезный вопрос — можно ли считать идиопатическую гиперсомнию нарушением циркадных ритмов? Авторы сделали вывод, что пока эта проблема не имеет окончательного решения, использование мелатонина как биомаркера гиперсомноленции остается дискуссионным.

Орексины

В конце XX века две исследовательские группы независимо друг от друга совершили одно из величайших открытий в сомнологии – L. De Lecea с соавторами (De Lecea L. et al., 1998; Milbank E, López M., 2019) при изучении гипоталамуса описали микро-рибонуклеиновую кислоту доселе неизвестного белка — предшественника двух новых нейропептидов (их назвали гипокретин-1 и –2); а T. Sakurai и соавторы (Sakurai T. et al., 1998; Shen YC et al., 2022) в ходе изучения G-белок ассоциированных рецепторов выделили два пептида, названных орексинами А и В. При более детальном изучении оказалось, что одновременно открытые соединения идентичны. Спустя всего лишь 2 года S. Nishino и соавторы (Nishino S. et al., 2000; Omori Y et al., 2018) в большой экспериментальной работе обнаружили резкое снижение уровня орексина А в ликворе пациентов с нарколепсией с катаплексией. Подтверждение роли орексинов в патогенезе нарколепсии дали J. M. Siegel и S. Nishino (Golden EC et al., 2018). В последующем F. Torrealba с

соавторами (Torrealba F. et al., 2003) показали, что орексиновые нейроны являются глутаматергическими. В настоящее время определение уровня орексинов в ликворе используется в клинической практике для верификации диагноза нарколепсии с катаплексией. Мы проанализировали исследования за последние 20 лет и установили, что почти во всех работах орексины использовались для диагностики центральных гиперсомний; лишь в нескольких исследованиях авторы ставили задачи анализа уровней орексинов при БП (Poryazova R. et al., 2010), миотонической дистрофии, деменции с тельцами Леви (Gan J. et al., 2021), однако описанные результаты неоднозначны. Исследование уровней орексинов в условиях ОНМК описано только в двух статьях — D. Kotan с соавторами (Kotan D. et al., 2013) установили снижение концентрации орексина-А в сыворотке крови и ликворе у пациентов с ИИ; а D. Xu с соавторами (Xu D. et al., 2021) в экспериментальном исследовании нейропротекторный эффект орексина-А за счет ингибирования ишемически-индуцированного стрессорного апоптоза. Обе работы и по сей день представляют большой интерес, и доказывают необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований в изучении диагностической роли орексинов у пациентов в условиях острой ишемии ГМ.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глутамат

Глутамат и ГАМК – основные активирующий и тормозный нейромедиаторы в центральной нервной системе (ЦНС), изучение их функций и роли в процессах сна и бодрствования продолжают уже несколько десятилетий (Wisden W. et al., 2019). Сравнительно недавно исследовательская группа X. Yu с соавторами (Yu X. et al., 2019) выполнила ряд экспериментов по хемогенной активации и записи ЭЭГ у крыс, показав, что активация глутаматергических нейронов вентральной покрышечной области вызывала бодрствование, а их деструкция – угнетение сознания; а активация ГАМК-ергических нейронов той же области приводила к седативному эффекту вплоть до длительного глубокого сна. В последние годы поиск взаимосвязи уровня глутамата и РСГ привлекал внимание исследователей – так, Chang-Rui Chen с соавторами (Chen C.R. et al., 2021) установили, что

паравентрикулярное ядро гипоталамуса (ПВЯГ), состоящее по большей части из глутаматергических нейронов, участвует в контроле реакций пробуждения. Авторам удалось добиться длительного периода бодрствования (9 часов) у мышей при хемогенетической активации нейронов ПВЯГ, а ингибирование нейронов этой области резко снижало уровень бодрствования, что было в дальнейшем подтверждено Z. Wang с соавторами (Wang Z. et al., 2022) в ходе клинического исследования. В это же время в работе L. Rönnbäck и B. Johansson (Rönnbäck L, Johansson B., 2022) при изучении причин усталости у пациентов с перенесенными ИИ, черепно-мозговой травмой и энцефалитом, была установлена способность провоспалительных цитокинов ослаблять передачу глутамата за счет разрушения гематоэнцефалического барьера и ослабления клиренса глутамата. Оценку взаимосвязи ГАМК с постинсультными нарушениями сна провели J. Kim с соавторами (Kim J. et al., 2022), показав, что при искусственном снижении уровня ГАМК качество сна после инсульта можно приблизить к физиологическим параметрам, что соответствовало ранним предположениям о значении подавления действия ГАМК в процессе восстановления после ОНМК. Все перечисленные работы представляются нам особенно интересными, поскольку они открывают новые перспективы в диагностике ПГ и диктуют необходимость проведения большего числа лабораторных исследований на выборках больных, перенесших ИИ.

Норадреналин и дофамин

Роль норадреналина (НА) и дофамина (ДА) в поддержании бодрствования была известна еще с первых исследований M. Jouvet, когда было установлено, что поражение проекций, использующих эти медиаторы, или покрывки среднего мозга, ведет к угасанию и торможению корковой активации, тем самым нарушая функцию бодрствования (Бонь Е.И., 2021; Jouvet M., 1972). Некоторые авторы объясняли такой активирующий эффект НА его тормозным воздействием на ГАМК-ергические нейроны, что влечет к пробуждению и сохранению стойкого бодрствования. Роль ДА в патогенезе РСГ активно изучалась, было показано, что дефицит БА обуславливает развитие ИДС при БП; а в экспериментальных

исследованиях обнаружена ассоциация более высоких уровней ДА в ГМ в процессе бодрствования, и наоборот – повреждение дофаминергических нейрональных групп приводило к седативному эффекту. В исследовании A. Eban-Rothschild (Eban-Rothschild A. et al., 2016), авторами показано, что во время бодрствования регистрируется высокая активность ДА-нейронов покрышки среднего мозга. Все указанные исследования однозначно подтверждают участие катехоламинов в регуляции бодрствования, но на сегодняшний день отсутствуют работы по анализу уровней НА и ДА при ПГ, и эта область научного знания остается сокрытой.

Ацетилхолин

В 1921 году немецкий ученый Otto Loewi, проводя эксперимент по изучению действия вагусной импульсации на сердечную деятельность, обнаружил выделение неизвестного медиатора, впоследствии названного ацетилхолином (АХ) (Grady FS et al., 2022). Работу по изучению АХ продолжил известный ученый-сомнолог M. Jouvet, продемонстрировав его роль как важного медиатора состояний сна и бодрствования и главного нейротрансмиттера ВРАС. Некоторое время существовала теория, согласно которой усиление холинергической передачи может углублять REM-сон и тем увеличивать клинические проявления нарколепсии с катаплексией, однако более поздних подтверждений этому обнаружено не было (Oz O. et al., 2022). М. Ху с соавторами (Xu M., 2015) в своей работе описывают современные представления о роли АХ, продемонстрировав высокую активность холинергических нейронов во время бодрствования. Также рядом авторов была показана стимуляция быстрой корковой активности, присущей бодрствованию, при хемогенетической активации АХ нейронов (Irmak SO, de Lecea L., 2014; Anacleit C. et al., 2015); некоторые работы описывали снижение уровней метаболитов холина в плазме крови у пациентов с РСГ по сравнению с контрольной группой (Pak VM. et al., 2018). Тем не менее проведенный нами научный поиск не выявил работ с убедительными доказательствами связи уровня АХ и ПГ, что указывает на актуальность проведения активных клинико-лабораторных исследований.

Серотонин

В конце XX века исследования D.J. McGinty и R. M. Harper (1976) положили начало изучению серотонинергических нейронов заднего шва и показали их высокую активность во время бодрствования с угнетением их работы в NREM-сне, по аналогии с НА нейронами. Позже выяснилось, что серотонинергические нейроны действительно модулируют реакции пробуждения, однако отличаются от НА нейронов синего пятна (Jones BE, 2020; Van Egroo M. et al., 2022). Такая точка зрения существовала длительное время, однако в последние десятилетия стали появляться спорные исследования, например, авторы нескольких работ показали увеличение продолжительности ортодоксальной стадии сна при участии серотонина, а снижение его концентрации в ГМ, по некоторым данным, приводит к инсомнии (Courtiol E. et al., 2021). В доказательство прежних представлений о роли серотонина J. Wisor провел исследование, доказывающее значимый положительный эффект от применения ингибиторов обратного захвата серотонина в терапии нарколепсии с катаплексией (Atkin T. et al., 2018; Wisor J., 2013). На сегодняшний день можно сказать, что роль серотонина в регуляции цикла «сон-бодрствование» достаточно всесторонне изучена — доказано увеличение его продукции во время бодрствования, и снижение в ходе медленного и быстрого сна. Однако работы, посвященные нейрофармакологии серотонина при ПГ все еще отсутствуют, что оставляет возможность для новых исследований в этом направлении.

1.4 Современные возможности лучевой диагностики расстройств бодрствования

При изучении данных и проработке теоретических аспектов исследования, в отечественной литературе нами не были обнаружены данные по нейровизуализации расстройств бодрствования в остром периоде ИИ; в то время как в зарубежных работах приводятся единичные случаи применения КТ МРТ и фМРТ для диагностики расстройств сна (Yousaf T. et al., 2018; Liu J. et al., 2019).

Несмотря на отдельно существующее в лучевой диагностике направление нейровизуализации, только несколько исследований на сегодняшний день описывают изменения ГМ при нарушениях сна у пациентов с ИИ (Kepplinger J. et al., 2014; Fisse AL et al., 2017). В частности, S. M. Stahl и соавторы (Stahl S.M. et al., 2015) изучали взаимосвязь локализации очага ИИ, выраженностью СОАС и степени гипоксического повреждения, а также количеством центральных и обструктивных респираторных событий. Локализация очага инфаркта ГМ авторами была классифицирована следующим образом: корковая, подкорковая, стволовая и/или мозжечок/мозжечковая ножка. Поскольку заключения нейровизуализационных исследований не предусматривали измерение размера очага инфаркта, исследователи описали этот параметр на основании количества вовлеченных долей. В ходе описанного исследования авторы показали высокую распространенность СОАС в выборке (она составила 79 %) (Stahl S.M. et al., 2015). Однако результаты этого исследования не показали достоверную взаимосвязь между топической локализацией очага ИИ в ГМ и формированием СОАС, причем выраженность неврологического дефицита и размеры зоны инфаркта не коррелировали с более высокой тяжестью СОАС.

В других исследованиях была отмечена некая взаимосвязь локализации очага ИИ в стволовых структурах с риском развития СОАС, что трактовалось как повреждение ретикулярной формации ствола ГМ (Chaudhary B. A. et al., 1982; Askenasy J. J. et al., 1988; Mohsenin V. et al., 1995). При этом, J. Harbison и соавторы (Harbison J. et al., 2002) показали, что у пациентов с лакунарными ИИ выраженность симптомов СОАС была больше, чем у пациентов с другими подтипами ИИ, поражающими корковые отделы ГМ. Однако более поздние исследования, выполненные S. M. Stahl и соавторами полностью опровергли связь между локализацией подкоркового/лакунарного инсульта и распространенностью СОАС.

На основании изученных нами доступных исследований становится очевидно, что основное внимание ученых обращено только к одному из возможных нарушений сна, а именно СОАС, за счет неоспоримой важности его диагностики и

лечения. При этом ПГ, несмотря на важность ее диагностики и дифференциальной диагностики со смежными патологическими состояниями у пациентов с ИИ, зачастую остается без должного внимания, а данные о лучевой диагностике этой группы расстройств бодрствования вовсе не встречаются в доступной литературе. В связи с этим, для изучения структурных и функциональных изменений головного мозга необходимо дальнейшее исследование нарушений сна у пациентов в остром периоде ИИ с применением высокотехнологичных доступных методов лучевой диагностики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика обследованных пациентов и критерии исследования

Открытое проспективное одноцентровое диагностическое исследование проведено на базе неврологического отделения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2021 по 2023 гг. с целью изучения характеристик постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции в сочетании с эмоциональными нарушениями у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Диагноз ОНМК устанавливали в соответствии с рабочими клиническими критериями (Гусев Е. И., Скворцова В. И., 2001). Определение патогенетического подтипа ОНМК проводили в соответствии с классификацией TOAST (Adams H. P. et al. 1993).

Критерии включения:

1. Пациенты в остром периоде ишемического инсульта полушарной локализации любого подтипа, кроме лакунарного (по классификации TOAST).
2. Возраст от 45 лет и старше.
3. Неврологический дефицит, выявленный клинически и по шкале NIHSS 3 и более баллов.
4. Подписанное добровольное информированное согласие пациента.

Критерии невключения:

1. Геморрагический инсульт или наличие любых признаков кровоизлияния на первичной компьютерной томографии (КТ) или МРТ.
2. Острый период ишемического инсульта стволовой локализации.
3. Наличие выраженной афазии, нарушающей восприятие информации и коммуникацию.
4. Врожденные и приобретенные пороки сердца и крупных сосудов в стадии декомпенсации.

5. Декомпенсированная соматическая патология (тяжелые формы сердечно-сосудистой, дыхательной, печеночной, почечной недостаточности, декомпенсированный сахарный диабет); онкологическая патология.

6. Необходимость в кислородной поддержке в объеме более 2 литров в минуту.

7. Состояния, требующие проведения интенсивной терапии.

8. Противопоказания к проведению МРТ (ферромагнитные конструкции в теле, клаустрофобия, установленный кардиостимулятор, электронные импланты среднего уха, имплантированные инсулиновые помпы и нейростимуляторы).

Критерии исключения:

1. Смерть или декомпенсация соматической патологии.

2. Отказ пациента от участия в исследовании.

В исследованную выборку вошли 80 пациентов – 48 (60 %) мужчин и 32 (40 %) женщины. Средний возраст составил для мужчин $66,7 \pm 8,8$ лет (от 46 до 85 лет); для женщин $71,4 \pm 12,4$ год (от 45 до 94 лет), различия статистически значимы ($p = 0,025$). Фиксировались такие показатели, как подтип инсульта; пораженное полушарие; размер очага инсульта; кратность ОНМК; метод реперфузии (тромболитическая терапия (ТЛТ), тромбэкстракция (ТЭ), сочетание этих методов); наличие или отсутствие инфаркта миокарда (ИМ) и сахарного диабета (СД) в анамнезе, факторов риска кардиоэмболии, гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий (ГЗС БЦА), вредных привычек. Распределение исследованной выборки по полу и описанным показателям представлено в таблице 1.

Все пациенты получили исчерпывающую информацию о цели, ходе и объеме обследования и выразили добровольное информированное согласие в письменном виде. Исследование выполнено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с согласия Этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (заключение от 21.12.2020).

Таблица 1 – Распределение пациентов исследованной выборки по полу и оцениваемым параметрам (n = 80)

Показатель	Категории	Пол	
		Женский	Мужской
Подтип ОНМК, абс. (%)	атеротромботический	3 (9,4%)	18 (37,5%)
	кардиоэмболический	11 (34,4%)	10 (20,8%)
	неуточненный	18 (56,3%)	20 (41,7%)
Пораженное полушарие, абс. (%)	левое	10 (31,3%)	18 (37,5%)
	правое	22 (68,8%)	30 (62,5%)
Размер очага, абс. (%)	малый (<20 мм)	16 (50,0%)	21 (43,8%)
	средний (20-50 мм)	14 (43,8%)	23 (47,9%)
	большой (>50 мм)	2 (6,3%)	4 (8,3%)
Эпизод, абс. (%)	первичный	19 (59,4%)	24 (50,0%)
	повторный	13 (40,6%)	24 (50,0%)
Метод реперфузии, абс. (%)	не проводилась	20 (62,5%)	36 (75,0%)
	ТЛТ	9 (28,1%)	5 (10,4%)
	ТЭ	2 (6,3%)	3 (6,3%)
	ТЛТ+ТЭ	1 (3,1%)	4 (8,3%)
ИМ в анамнезе, абс. (%)	есть	5 (15,6%)	5 (10,4%)
	нет	27 (84,4%)	43 (89,6%)
СД в анамнезе, абс. (%)	есть	9 (28,1%)	5 (10,4%)
	нет	23 (71,9%)	43 (89,6%)
Факторы риска кардиоэмболии, абс. (%)	есть	29 (90,6%)	30 (62,5%)
	нет	3 (9,4%)	18 (37,5%)
ГЗС БЦА, абс. (%)	есть	2 (6,3%)	10 (20,8%)
	нет	30 (93,8%)	38 (79,2%)
Вредные привычки, абс. (%)	есть	3 (9,4%)	21 (43,8%)
	нет	29 (90,6%)	27 (56,3%)

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинико-неврологическое исследование

Клинико-неврологическое обследование каждого пациента включало в себя сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, оценку соматического статуса, проведение неврологического осмотра при поступлении и выписке.

При сборе данных обращали внимание на факты применения методов реперфузии церебральных артерий, наличие в анамнезе ИМ, факторов риска кардиоэмболии (фибрилляция предсердий (ФП), протезы клапанов сердца, открытое овальное окно и др.), СД, ГЗС БЦА (свыше 50%).

Проведение неврологического осмотра в динамике осуществляли по классической методике (Михайленко А.А., 2000; Одинак М.М., 2014), оценивая менингеальные симптомы, функции черепно-мозговых нервов, двигательные функции, поверхностную и глубокую чувствительность, координаторные функции, тазовые функции. Наличие и степень выраженности парезов определяли по стандартной шкале Medical Research Council Weakness Scale, MRC (Hermans G. et al., 2012). Оценка мышечного тонуса проводили по модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, mAS) (Bohannon R.W., Smith M.B. et al., 1987), глубокие рефлексы оценивали по шкале сухожильных рефлексов (Masure H., 2004).

Для оценки тяжести неврологических нарушений использовалась шкала инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) (Brott T. et al., 1989). Шкала содержит 15 пунктов, характеризующих функции, нарушающиеся вследствие инсульта. Оценка функций производится в баллах – чем более выражены неврологические нарушения, тем выше балл. Для оценки степени независимости пациента в повседневной жизни использовался индекс повседневной активности Бартел (Barthel ADL Index) (Mahoney F., Barthel D., 1965; Wade D., 2000). Шкала включает в себя 10 пунктов, описывающих параметры самообслуживания и мобильности; оценка повседневной активности производится по сумме баллов, итоговый балл тем выше, чем ниже зависимость пациента от

посторонней помощи. Модифицированная шкала Рэнкин (Modified Rankin Scale) включает описание 5 степеней инвалидизации и применяется для оценки нарушений жизнедеятельности после инсульта (Rankin J., 1957; Wade D., 2000). С целью оценки уровня подвижности пациента использовался также индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index) (Collen F.M. et al., 1991; Wade D., 2000). Шкала содержит 15 вопросов, за каждый из которых дается 1 балл; чем выше балл, тем более активен пациент. Оценка всех пациентов по описанным шкалам производилась двукратно – в день поступления пациента в отделение и за день до выписки.

2.2.2 Нейропсихологическое исследование

В рамках нейропсихологического исследования всем пациентам двукратно за время госпитализации (на 2-3 и 12-14 сутки) проводилась оценка когнитивных функций, эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии), усталости, влияния усталости на повседневную активность, качества жизни, нарушений сна, дневной сонливости; на протяжении времени госпитализации пациенты ежедневно самостоятельно заполняли дневник сна; предварительно всех пациентов знакомили с инструкциями к заданиям.

Нейропсихологическое тестирование проводили в максимально комфортных для пациента условиях в удобное время с минимизацией внешних раздражителей. Если пациент предъявлял жалобы на общую слабость, усталость, или изъяслял свою неготовность проходить обследование, тестирование переносили на следующий день по договоренности с пациентом. Для оценки и анализа всех вышеописанных параметров использовались следующие шкалы и опросники:

1) Краткая шкала оценки психического статуса (англ. Mini – Mental State Examination, MMSE) (Folstein M. et al., 1975) относится к наиболее распространенным скрининговым тестам для оценки когнитивных функций (Приложение А). В рамках тестирования оцениваются память, внимание, ориентация. Интерпретация результата следующая: 30–28 баллов – норма, 27–24 баллов – когнитивные

нарушения, 23–20 баллов – деменция легкой степени выраженности, 19–11 баллов – деменция умеренной степени выраженности, 10–0 баллов – тяжелая деменция.

2) Монреальская Шкала оценки когнитивных функций (англ. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) (Nasreddine Z.S. et al., 2005) является более чувствительным по сравнению с MMSE инструментом диагностики когнитивных расстройств (Приложение Б). Шкала позволяет оценить память, счет, концентрацию, внимание, абстрактное мышление и эффективна для выявления сосудистых когнитивных нарушений. Максимальное количество баллов составляет 30, 26 баллов и менее считается патологией.

3) Батарея лобных тестов (англ. Frontal Assessment Battery, FAB) (Dubois B. et al., 2000; Захаров В.В., Вознесенская Т.Г., 2013) применяется для скрининга расстройств регуляторных функций, характерных преимущественно для процессов с поражением лобных долей (Приложение В). FAB состоит из 6 тестов, с максимальным баллом 18; сумма менее 12 баллов свидетельствует о грубых нарушениях.

4) Европейский опросник качества жизни (англ. EuroQuality of Life – 5 Dimensions, EQ-5D) (Walker S., Roser R., 1993) содержит описание 5 сфер здоровья (мобильность, самообслуживание, бытовая активность, боль, тревога/депрессия), каждую из которых можно охарактеризовать 3 градациями – норма, умеренное нарушение, тяжелое нарушение (Приложение Г). Также в структуре шкалы есть визуальная аналоговая шкала собственного состояния здоровья пациента. Результаты тестирования с помощью специальных таблиц конвертируются в конечный балл, составляющий от 5 (норма) до 15 (выраженные нарушения) баллов.

5) Шкала депрессии Бека II (англ. Beck Depression Inventory II, BDI II) (Beck A.T. et al., 1961; Beck A.T., Steer R.A. et al., 1996) включает в себя 21 пункт и определяет симптомы, связанные с депрессией (Приложение Д). Суммарный балл до 13 соответствует норме, 14–19, 20–28, 29–63 – легкой, умеренной и тяжелой степени депрессии соответственно.

6) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983) является скрининговым

самоопросником для быстрой оценки выраженности эмоциональных расстройств (Приложение Е). В опроснике 14 утверждений, четные пункты описывают субшкалу депрессии, а нечетные – субшкалу тревоги. Подсчет баллов ведется по шкале Ликерта, пороговое значение нормы составляет 7 баллов, 8-10 баллов соответствуют субклиническим нарушениям, 11 и более баллов – клинически выраженной тревоге/депрессии.

7) Шкала тяжести усталости (англ. Fatigue Severity Scale, FSS) (Krupp L. B. et al, 1989) содержит 9 утверждений, относящихся к физической усталости за последнюю неделю (Приложение Ж). Баллы подсчитываются по шкале Ликерта, итоговый балл считается как среднее арифметическое. Результат в 4 и более баллов указывает на клинически значимую усталость.

8) Шкала влияния усталости (англ. Fatigue Impact Scale, FIS) (Fisk J. D. et al, 1994) включает в себя 40 утверждений, распределенных по 3 подшкалам – физической, когнитивной, и психосоциальной (Приложение З). Баллы подсчитываются по шкале Ликерта. Максимальная сумма баллов по физической подшкале составляет 40, по когнитивной — 40 и психосоциальной подшкале — 80 баллов, общий балл — 160. У FIS отсутствует пороговое значение клинически значимой усталости, более высокие баллы указывают на большие нарушения.

9) Питтсбургский индекс качества сна (англ. Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) (Buysse D. J. et al, 1989) – непростой в использовании инструмент, учитывающий много количественных параметров, необходимый для оценки качества сна (Приложение И). Он состоит из 24 вопросов, 5 из которых заполняет исследователь. Итоговая оценка варьирует от 0 до 24 баллов, более высокие значения указывают на более низкое качество сна.

10) Берлинский опросник (англ. Berlin questionnaire, BQ) (Netzer N.C. et al., 1999) состоит из трех категорий вопросов, направленных на оценку храпа и дыхания во сне, дневной сонливости, индекса массы тела (ИМТ) и артериальной гипертензии соответственно (Приложение К). Первые две категории оцениваются как положительные при 2 и более утвердительных ответах на вопросы. Третья категория оценивается положительно при наличии ИМТ > 30 и/или артериальной

гипертензии. При наличии одной положительной категории риск СОАС оценивается как низкий, двух или трех – как высокий.

11) Шкала сонливости Эпворта (англ. Epworth Sleepiness Scale, ESS) (Johns M. W., 1991) представляет собой опросник для оценки уровня дневной сонливости, состоящий из 8 вопросов с вариантами ответа (Приложение Л). Гиперсомноленции соответствует 11 и более баллов, максимальный балл 24.

12) Каролинская шкала сонливости (англ. Karolinska Sleepiness Scale, KSS) (Akerstedt T., Gillberg M., 1990) оценивает степень сонливости по 9-балльной шкале за последние 10 минут, 7 и более баллов свидетельствуют гиперсомноленции (Приложение М).

13) Дневник сна – 2-недельный дневник, в котором отмечены все дни недели и все часы в сутках (Приложение Н). Дневник является дополнительным диагностическим инструментом, дополняющим данные опросников и ПСГ. Пациент ежедневно отмечал крестиком те часы, когда он спал; кружком – часы, когда возникало желание заснуть без наступления сна; часы бодрствования остаются пустыми.

По результатам оценки степени выраженности гиперсомноленции с помощью шкал ESS, KSS и дневника сна, выделили группы пациентов с диагностированной гиперсомноленцией «Гиперсомноленция» (n=41) и без расстройств бодрствования «Без гиперсомноленции» (n=39).

2.2.3 Инструментальное исследование

Всем пациентам выполнялась УЗДГ БЦА с применением сканера «Vivid S6» (General Electric Healthcare, США) в различных режимах сканирования, включая цветное доплеровское картирование, а также триплексные режимы. Оценка кровотока осуществлялась по аудиовизуальным и количественным показателям, которые сравнивались с нормальными значениями (Гайдар Б.В. и соавт., 2008). Оценка степени стенозов проводилась по методике NASCET.

Пациентам групп «Гиперсомноленция» и «Без гиперсомноленции»

последовательно выполняли ПСГ и МТЛС. По результатам этих исследований в группе «Гиперсомноленция» нами были выделены подгруппы «Гиперсомния» (n=11), «Компенсаторная сонливость» (n=8), «Другие диссомнии» (n=20). ПСГ проводили однократно за время госпитализации на 5-й – 7-й день острого периода ИИ. Исследование выполняли в условиях палаты с использованием аппарата «Нейрон-Спектр-СМ/ПСГ» (Нейрософт, Россия). Исследование включало одномоментную запись множественных физиологических параметров: ЭЭГ (6 каналов), ЭОГ (2 канала), ЭМГ с подбородочных (3 канала) и передних большеберцовых мышц (2 канала), ЭКГ (1 отведение), регистрацию движений грудной клетки и брюшной стенки, регистрацию назального дыхательного воздушного потока и пульсоксиметрию. Наложение электродов ЭЭГ проводили по общепринятой международной схеме «10–20». Для регистрации ЭОГ электроды накладывали у наружных углов глаз в проекции круговой мышцы глаза: с одной стороны выше горизонтального уровня, с другой – ниже. Длительность исследования для каждого пациента составляла 8 ч. Перед каждой записью проводили калибровку сигналов с измерением импеданса. Для обработки полисомнограмм использовали программное обеспечение Нейрон-Спектр.NET. Анализ полисомнограмм выполняли согласно стандартным критериям Американской Академии Медицины Сна (AASM). При расшифровке и анализе записей проводили вычисление следующих параметров: общее время сна (ОВС) – суммарная продолжительность всех стадий сна; эффективность сна (ЭС) – отношение ОВС ко времени, проведенному в кровати; латентность сна (ЛС) – время от выключения света до возникновения первой эпохи сна; относительная продолжительность стадий NREM-сна и REM-сна – процент стадии от общей продолжительности сна; продолжительность периодов бодрствования после засыпания (ППБЗ) – суммарная продолжительность периодов пробуждений в течение сна; индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов нарушений дыхания в час.

МТЛС проводили однократно за время госпитализации с использованием аппарата «EmblaN7000» (Embla Systems, Канада). Исследование выполняли в

течение дня, следующего на ночной записью ПСГ, в лаборатории сна, обеспечивающей необходимые условия для качественного проведения исследования. Начало записи осуществлялось не менее чем через 2 часа после утреннего пробуждения. В ходе исследования проводили 20-минутную запись попытки заснуть, всего выполнялось 4 таких подхода с 2-часовым интервалом; суммарная длительность исследования составляла до 7 ч. Перед каждой записью проводили калибровку сигналов с измерением импеданса. Для обработки записей МТЛС использовали программное обеспечение Embla RemLogic, анализ выполняли согласно стандартным критериям AASM. При расшифровке и анализе записей проводили вычисление средней латентности сна (среднее арифметическое за 4 подхода).

Компьютерную томографию ГМ проводили всем пациентам с дифференциально-диагностической целью и для определения изменений вещества ГМ на аппарате фирмы CT/eDual (General Electric Medical Systems, США). Магнитно-резонансно-томографическое исследование проводили на высокопольном томографе Magnetom Espree (Siemens, Германия) с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл. Функциональную МРТ покоя пациентам выполняли в начале и в конце госпитализации с использованием импульсных последовательностей Gre field mapping и ep2_120_bold_Rest. Межгрупповой анализ проводили между группами «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции». Статистическую обработку и оценку результатов фМРТ покоя осуществляли с помощью программного пакета CONN v.18.

2.2.4 Лабораторное исследование

У всех пациентов дважды в течение госпитализации выполняли забор венозной крови для исследования уровня медиаторных биомаркеров: глутамата, ГАМК и ацетилхолина. Забор крови в первой точке проводили в первые 72 часа с момента появления симптомов ИИ, во второй точке – на 11-14 сутки течения заболевания. У пациентов группы контроля (здоровые добровольцы, сопоставимые

по возрасту с пациентами исследуемой выборки, $n=9$) забор венозной крови осуществлялся дважды с интервалом 7-9 дней.

Кровь для измерения уровней биомаркеров забирали в пробирки с активатором свертывания для получения сыворотки. Дальнейшая пробоподготовка включала центрифугирование образцов со скоростью 2500 оборотов в минуту на протяжении 10 минут, отделение сыворотки, аликвотирование и хранение при температуре -80° по Цельсию в биобанке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России до проведения анализа.

Определение концентрации биомаркеров в сыворотке крови осуществляли на электрохемилюминисцентном анализаторе «Personal Lab» (Adaltis, Италия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Анализатор представляет собой полностью автоматическую открытую систему для выполнения методик микропланшетного иммуноферментного анализа. Для количественного анализа уровней глутамата, ГАМК и ацетилхолина использовались соответствующие ИФА наборы CLOUD-CLONE CORP. (CCC, USA). Референсные значения, по данным производителя, составляют 157,21 – 562,16 нг/мл для глутамата; 42,16 – 153,31 пг/мл для ГАМК; 84,26 -195,74 пг/мл для ацетилхолина. Сравнительный анализ концентраций биомаркеров проводили между группами «Гиперсомния», «Другие диссомнии» и контрольной группой.

2.2.5 Методы статистической обработки и анализа

Данные исследований всех пациентов сохраняли в электронную базу данных в программе Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США). Дальнейшую статистическую обработку проводили с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics v26 (IBM, США), StatPlus:mac (AnalystSoft, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и

стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполняли с помощью t-критерия Уэлча. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты неврологического и нейропсихологического обследования

При оценке данных клинико-неврологического и нейропсихологического обследования мы проводили анализ степени тяжести неврологического дефицита и когнитивных нарушений, оценку выраженности расстройств эмоционального спектра – тревоги и депрессии; анализ усталости и расстройств сна, в частности, гиперсомноленции.

В нашей работе проанализирована тяжесть симптомов инсульта и нарушений повседневной деятельности по шкалам NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead в динамике, выявленных по результатам неврологического осмотра (Таблица 2). В большинстве случаев в течение госпитализации была отмечена положительная динамика в виде регресса неврологического дефицита. Согласно данным корреляционного анализа показателей при поступлении и выписке, между значениями NIHSS ($r=0,6$; $p < 0,001^*$), Barthel ($r=0,52$; $p < 0,001^*$), Rankin ($r=0,57$; $p < 0,001^*$), Rivermead ($r=0,54$; $p < 0,001^*$) (таблица 3), была установлена прямая статистически значимая связь.

Таблица 2 – Значения шкал оценки неврологического статуса

Шкала	1т (Ме; $Q_1 - Q_3$), баллы	2т (Ме; $Q_1 - Q_3$), баллы
NIHSS	5,00; 4,00 – 7,00	3,00; 2,00 – 5,00
Barthel	60,00; 40,00 – 80,00	87,50; 80,00 – 91,25
Rankin	3,00; 3,00 – 4,00	3,00; 2,00 – 3,00
Rivermead	6,00; 3,00 – 9,00	11,00; 7,75 – 12,00

Примечание: 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 3 – Корреляционные связи между показателями выраженности последствий ИИ при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
NIHSS 1т – NIHSS 2т	0,60	<0,001*
Barthel 1т – Barthel 2т	0,52	<0,001*
Rankin 1т – Rankin 2т	0,57	<0,001*
Rivermead 1т – Rivermead 2т	0,54	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Реперфузионная терапия пациентам с легкой выраженностью симптомов ИИ (3 – 8 баллов по NIHSS, 14 человек) выполнялась чаще, чем пациентам с умеренными (9 – 12 баллов по NIHSS, 7 человек) и тяжелыми (13 – 15 баллов по NIHSS, 3 человека) инсультами ($p < 0,01^*$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Анализ тяжести симптомов инсульта по шкале NIHSS в зависимости от вида выполненной реперфузионной терапии

Степень тяжести ИИ (балл NIHSS)	Вид реперфузионной терапии (число пациентов)				χ^2	p
	нет	ТЛТ	ТЭ	ТЛТ+ТЭ		
Легкий (3-8) ₁	54	10	2	2	37,9	$p_{1-2} < 0,01^*$ $p_{1-3} = 0,001^*$ $p_{2-3} = 0,241$
Средний (9-12) ₂	2	4	1	2		
Тяжелый (13-15) ₃	0	0	2	1		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами была выполнена оценка уровня когнитивных функций пациентов при поступлении и выписке по шкалам MMSE, MoCA, и FAB, их описание отражено в таблице 5. За время госпитализации в исследуемой выборке была отмечена положительная динамика в виде прироста когнитивных функций и оперативности мыслительных процессов. Степень корреляционной связи показателей оказалась высокой для всех шкал – MMSE ($r=0,89$; $p < 0,001^*$), MoCA ($r=0,85$; $p < 0,001^*$), FAB ($r=0,80$; $p < 0,001^*$) (Таблица 6). Установлено, что 25 (28,09%) пациентов имели

деменцию легкой или умеренной степени выраженности, наиболее тяжелая степень когнитивного дефицита отмечена у пациентов пожилого возраста ($p < 0,05^*$) (Таблица 7); различия по полу не были статистически значимы ($p > 0,05$).

Таблица 5 – Значения шкал оценки когнитивных функций

Шкала	1т (Me; $Q_1 - Q_3$), баллы	2т (Me; $Q_1 - Q_3$), баллы
MMSE	25,00; 1,75 – 27,00	26,00; 24,00 – 28,00
МОСА	24,00; 21,00 – 26,00	26,00; 22,00 – 27,25
FAB	16,00; 14,00 – 17,00	17,00; 15,00 – 18,00

Примечание: 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 6 – Корреляционные связи между показателями когнитивных функций при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
MMSE 1т – MMSE 2т	0,89	$< 0,001^*$
МОСА 1т – МОСА 2т	0,85	$< 0,001^*$
FAB 1т – FAB 2т	0,80	$< 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Нами исследована степень выраженности тревоги и депрессии по шкалам BDI II и HADS в динамике, описательные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 7 – Анализ тяжести когнитивных нарушений по шкале MMSE в зависимости от возраста пациентов исследуемой выборки

Степень тяжести когнитивных нарушений	Возраст, лет			F	p
	$M \pm SD$	95% ДИ	n		
Норма ₁	$62,67 \pm 10,16$	56,21 – 69,12	12	2,63	$p_{1-2} = 0,080$ $p_{1-3} = 0,223$ $p_{1-4} = 0,008^*$ $p_{2-3} = 0,867$ $p_{2-4} = 0,113$ $p_{3-4} = 0,173$
Легкие и умеренные икогнитивные нарушения ₂	$68,49 \pm 10,55$	65,24 – 71,73	43		
Легкая деменция ₃	$68,55 \pm 7,58$	63,45 – 73,64	11		
Умеренная деменция ₄	$74,00 \pm 11,15$	67,56 – 80,44	14		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 8 – Значения шкал оценки эмоциональных расстройств

Шкала	1т (M ± SD; 95% ДИ / Me; Q ₁ – Q ₃), баллы	2т (M ± SD; 95% ДИ / Me; Q ₁ – Q ₃), баллы
BDI II	7,00; 5,00 – 12,25	6,50; 4,75 – 10,25
HADS депрессия	7,00; 5,00 – 11,00	7,12 ± 3,45; 6,36 – 7,89
HADS тревога	7,00; 5,00 – 11,00	6,00; 4,00 – 10,00

Примечание: 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Установлено, что эмоциональные расстройства у пациентов исследуемой выборки за время нахождения в стационаре регрессировали ($p < 0,05^*$), отмечена положительная динамика (Таблица 8). Теснота корреляционной связи уровней тревожно-депрессивных расстройств при поступлении и выписке оказалась высокой для BDI II ($r=0,89$; $p < 0,001^*$), и обеих подшкал HADS – «HADS депрессия» ($r=0,9$; $p < 0,001^*$), «HADS тревога» ($r=0,93$; $p < 0,001^*$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляционные связи между показателями эмоциональных расстройств при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
BDI II 1т – BDI II 2т	0,89	$<0,001^*$
HADS депрессия 1т – HADS депрессия 2т	0,90	$<0,001^*$
HADS тревога 1т – HADS тревога 2т	0,93	$<0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Принимая во внимание сравнительно редкое использование модифицированной версии BDI (BDI II) в аналогичных исследованиях, нами был выполнен корреляционный анализ между итоговыми значениями BDI II и подшкалы «HADS депрессия» в динамике (таблица 10) и установлена заметная связь между BDI II и «HADS депрессия» в первой точке ($r=0,67$; $p < 0,001^*$); и во второй точке ($r=0,62$; $p < 0,001^*$) (Рисунок 1).

Таблица 10 – Корреляционные связи между показателями депрессии по шкалам BDI II и HADS при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
BDI II 1т – BDI II 2т	0,89	<0,001*
HADS депрессия 1т – HADS депрессия 2т	0,90	<0,001*
HADS тревога 1т – HADS тревога 2т	0,93	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

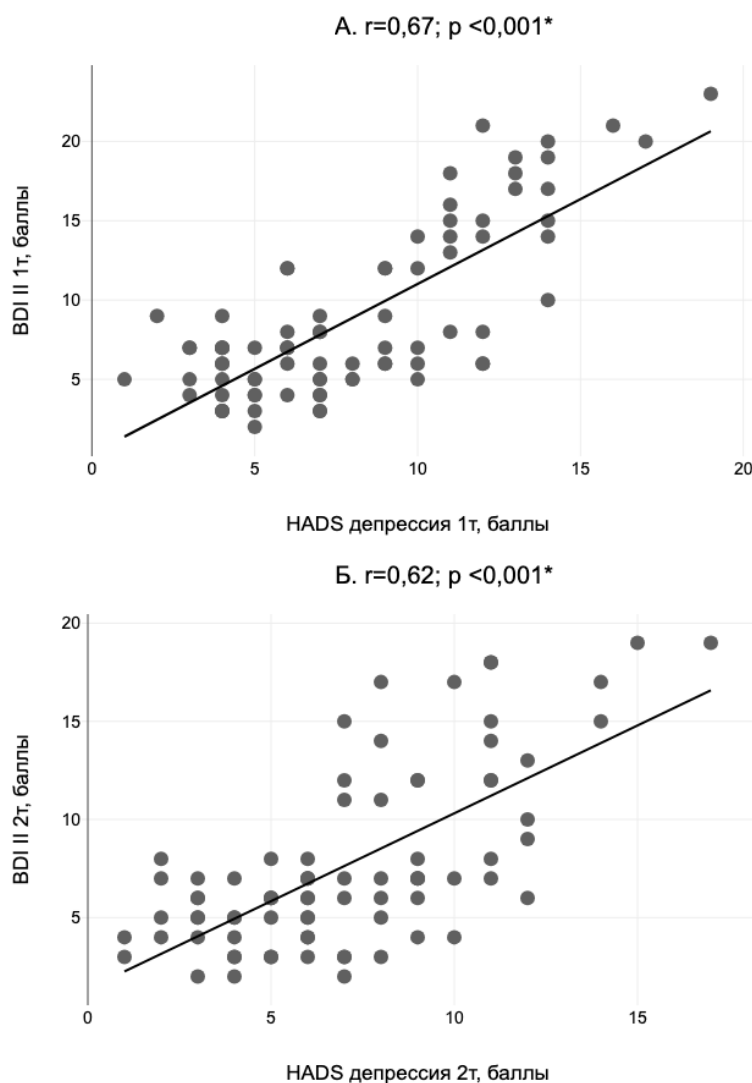


Рисунок 1 – (А) – график корреляции значений по шкалам BDI II и «HADS депрессия» при поступлении; (Б) – график корреляции значений по шкалам BDI II и «HADS депрессия» при выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В таблице 11 представлены результаты зависимости эмоциональных расстройств от подтипа ИИ.

Таблица 11 – Сравнение степени выраженности депрессии и тревоги в зависимости от подтипа ИИ

Шкалы	Подтип инсульта	М ± SD/ Me, балл	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	p
BDI II 1т	атеротромботический ₁	7	5,00 – 13,00	p ₁₋₂ = 0,316 p ₁₋₃ = 0,339 p ₂₋₃ = 0,036*
	кардиоэмболический ₂	9	6,00 – 17,00	
	неуточненный ₃	6	5,00 – 9,00	
BDI II 2т	атеротромботический ₁	7	5,00 – 9,00	p ₁₋₂ = 0,355 p ₁₋₃ = 0,757 p ₂₋₃ = 0,174
	кардиоэмболический ₂	7	5,00 – 15,00	
	неуточненный ₃	6	4,25 – 8,00	
HADS депрессия 1т	атеротромботический ₁	7	6,00 – 11,00	p ₁₋₂ = 0,852 p ₁₋₃ = 0,601 p ₂₋₃ = 0,462
	кардиоэмболический ₂	7	6,00 – 12,00	
	неуточненный ₃	7	5,00 – 10,75	
HADS депрессия 2т	атеротромботический ₁	7,48 ± 3,16	6,04 – 8,91	p ₁₋₂ = 0,808 p ₁₋₃ = 0,257 p ₂₋₃ = 0,159
	кардиоэмболический ₂	8,05 ± 4,26	6,11 – 9,99	
	неуточненный ₃	6,42 ± 3,03	5,43 – 7,42	
HADS тревога 1т	атеротромботический ₁	7,86 ± 3,50	6,27 – 9,45	p ₁₋₂ = 0,402 p ₁₋₃ = 0,474 p ₂₋₃ = 0,096
	кардиоэмболический ₂	9,00 ± 4,21	7,08 – 10,92	
	неуточненный ₃	7,13 ± 3,16	6,09 – 8,17	
HADS тревога 2т	атеротромботический ₁	7,43 ± 3,57	5,80 – 9,05	p ₁₋₂ = 0,489 p ₁₋₃ = 0,179 p ₂₋₃ = 0,033*
	кардиоэмболический ₂	8,24 ± 3,90	6,46 – 10,01	
	неуточненный ₃	6,13 ± 3,17	5,09 – 7,17	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

При сравнении степени проявлений депрессии по BDI II в зависимости от подтипа ИИ нами было установлено, что в начале госпитализации наибольший уровень депрессивного расстройства характерен для пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ (p=0,036*), а наименьший – с неуточненным подтипом ИИ

(Рисунок 2); в остальном же различия были статистически незначимы ($p > 0,05$). Также мы установили, что при выписке у пациентов с неуточненным подтипом ИИ выраженность тревоги была достоверно ниже, чем у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ($p=0,033^*$).

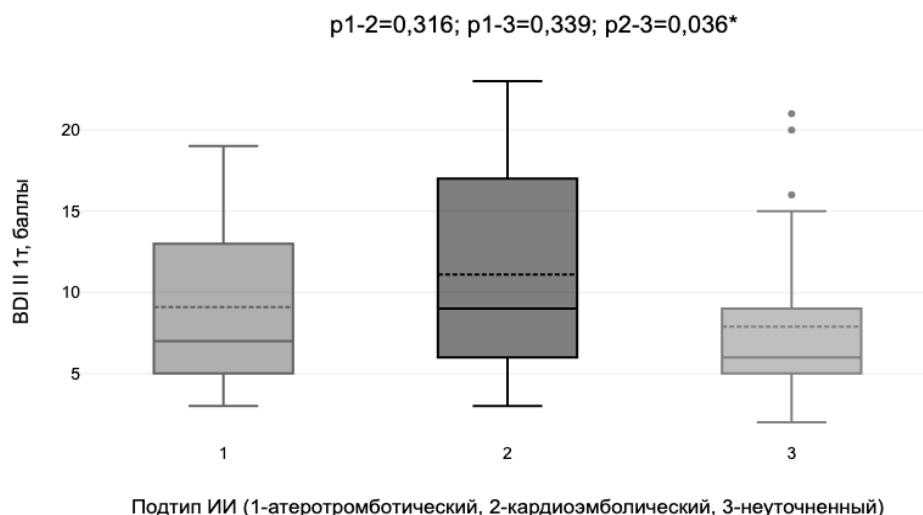


Рисунок 2 – Диаграмма зависимости уровня депрессии по шкале BDI II от подтипа ИИ при поступлении. 1т (1 точка) – показатель при поступлении. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Результаты зависимости выраженности тревожно-депрессивных расстройств от латерализации очага ИИ представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение степени выраженности депрессии и тревоги в зависимости от пораженного полушария ГМ

Шкала	Полушарие	Me, баллы	$Q_1 - Q_3$	p
BDI II 1т	левое	9,5	6,00 – 14,25	0,119
	правое	7	5,00 – 9,00	
BDI II 2т	левое	7,5	5,75 – 12,00	0,053
	правое	6	4,00 – 7,25	
HADS депрессия 1т	левое	9	7,00 – 12,25	0,009*
	правое	6	4,00 – 10,00	
HADS депрессия 2т	левое	8	6,00 – 11,00	0,017*
	правое	6	4,00 – 9,00	
HADS тревога 1т	левое	10	6,75 – 12,00	0,011*
	правое	6	4,75 – 9,00	
HADS тревога 2т	левое	8,5	6,00 – 10,25	0,01*
	правое	6	3,75 – 8,00	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Согласно полученным данным, уровни депрессии (Рисунок 3) и тревоги (Рисунок 4) в начале и в конце госпитализации, оцененные по субшкалам HADS, у пациентов с правосторонними очагами были представлены в меньшей степени, чем у пациентов с поражением левого полушария ГМ ($p < 0,05^*$). Как видно из таблицы 12, для шкалы BDI II при поступлении и выписке достоверных различий не было обнаружено, однако мы отметили, что средние значения этих показателей также оказались несколько ниже в подгруппе с поражением правого полушария (Рисунок 5).

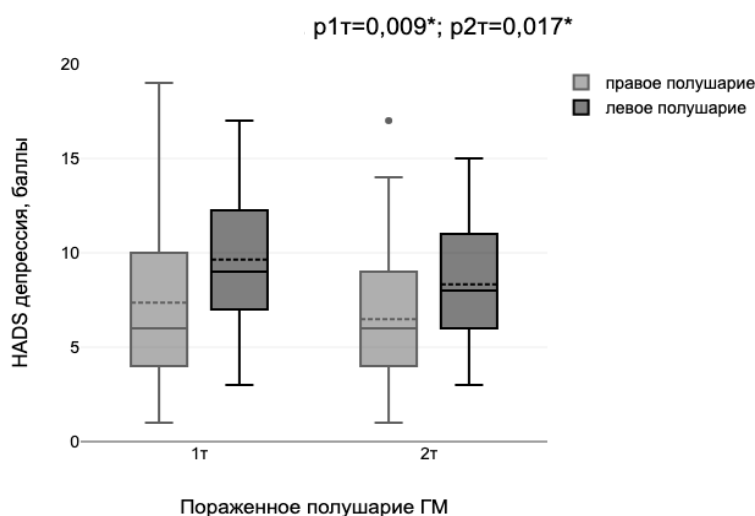


Рисунок 3 – Диаграмма зависимости уровня депрессии по субшкале HADS от латерализации очага ИИ при поступлении и выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

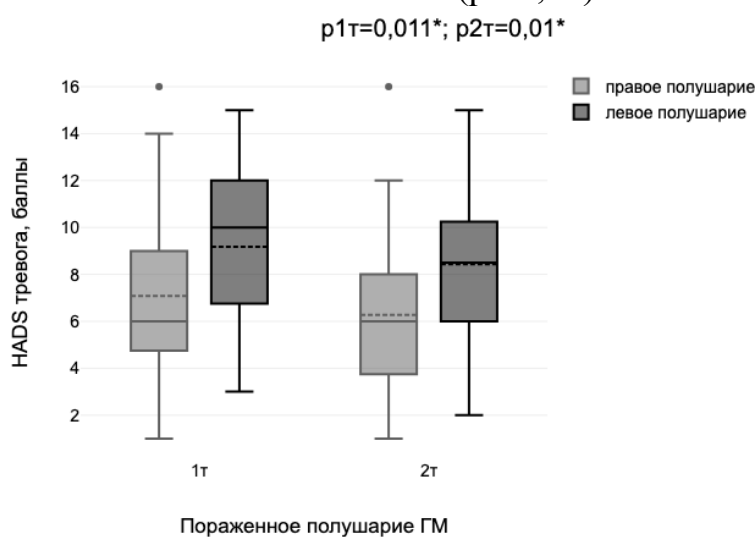


Рисунок 4 – Диаграмма зависимости уровня тревоги по субшкале HADS от латерализации очага ИИ при поступлении и выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

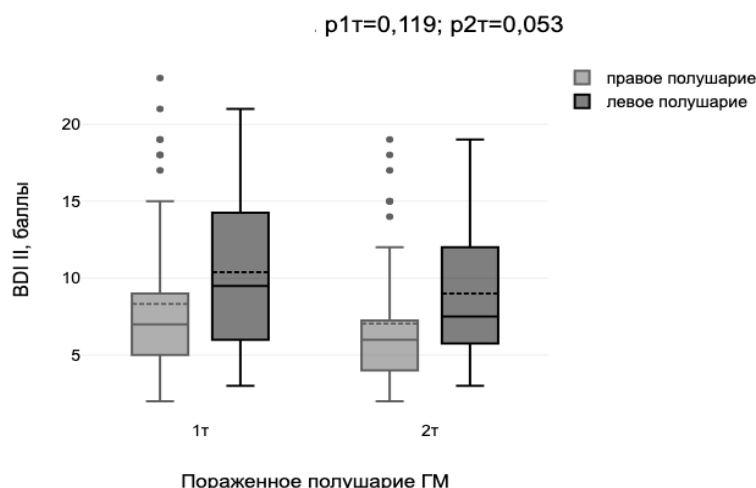


Рисунок 5 – Диаграмма зависимости уровня депрессии по шкале BDI II от латерализации очага ИИ при поступлении и выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Качество жизни пациентов в исследуемой выборке оценивали по шкале EQ-5D, значения при поступлении – 7,00; 6,00-9,00 (Me; Q1-Q3) и выписке – 7,00; 5,00-8,00 (Me; Q1-Q3) были сопоставимы, значимые различия не были обнаружены. Мы определили, что пациенты с правосторонней локализацией очага ИИ имели лучшее качество жизни при поступлении ($p=0,013^*$) и выписке ($p=0,017^*$) по сравнению с качеством жизни пациентов с левополушарной локализацией инсульта (Рисунок 7).

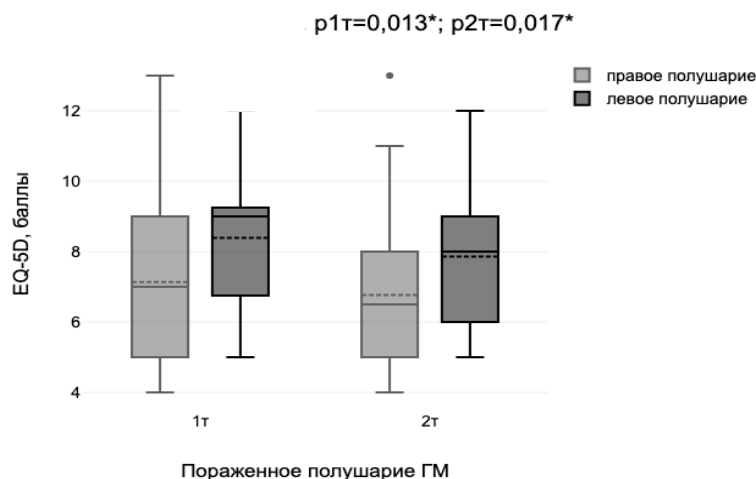


Рисунок 6 – Диаграмма зависимости показателя качества жизни по шкале EQ-5D от латерализации очага ИИ при поступлении и выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При проведении анализа качества жизни по EQ-5D в динамике в зависимости от уровня эмоциональных расстройств по BDI II (норма – 1-13 баллов,

легкая депрессия – 14-19 баллов, умеренная депрессия – 20-28 баллов) (Таблица 13) и HADS (норма – 0-7 баллов, субклиническая тревога/депрессия – 8-10 баллов, клиническая тревога/депрессия – 11-21 баллов) (Таблицы 14, 15), было установлено, что качество жизни имеет обратную зависимость с уровнем эмоциональных расстройств – оно тем выше, чем ниже степень выраженности депрессии и тревоги (рисунки 7-9, $p < 0,001^*$).

Таблица 13 – Анализ качества жизни в зависимости от тяжести депрессии по шкале BDI II

Степень тяжести депрессии, баллы по BDI II	Качество жизни, баллы				p
	1т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	2т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	
Норма, 1-13	6,00; 5,00 – 8,00	61	7,00; 5,00 – 8,00	68	<0,001*
Легкая, 14-19	9,00; 9,00 – 10,75	14	9,00; 7,75 – 11,00	12	
Умеренная, 20-28	12,00; 9,00 – 12,00	5	–		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 14 – Анализ качества жизни в зависимости от тяжести депрессии по шкале HADS

Степень тяжести депрессии, баллы по HADS	Качество жизни, баллы				p
	1т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	2т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	
Норма, 0-7	6,00; 5,00 – 7,00	42	6,00; 5,00 – 7,00	46	<0,001*
Субклиническая, 8-10	8,50; 7,25 – 9,75	14	8,00; 7,00 – 9,00	18	
Клиническая, 11-21	9,00; 9,00 – 11,25	24	9,00; 7,75 – 11,00	16	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 15 – Анализ качества жизни в зависимости от тяжести тревоги по шкале HADS

Степень тяжести тревоги, баллы по HADS	Качество жизни, баллы				p
	1т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	2т (Me; Q ₁ – Q ₃)	n	
Норма, 0-7	6,00; 5,00 – 7,00	46	6,00; 5,00 – 7,00	49	<0,001*
Субклиническая, 8-10	9,00; 7,75 – 9,00	12	8,00; 8,00 – 9,00	18	
Клиническая, 11-21	10,00; 9,00 – 11,75	22	9,00; 8,00 – 11,00	13	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

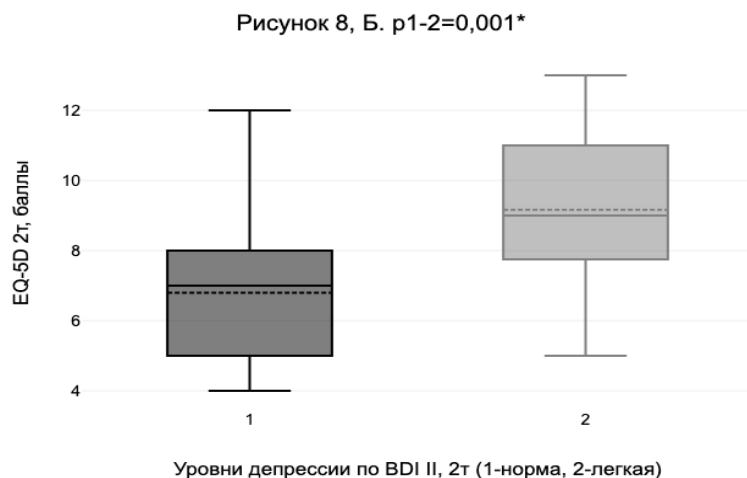
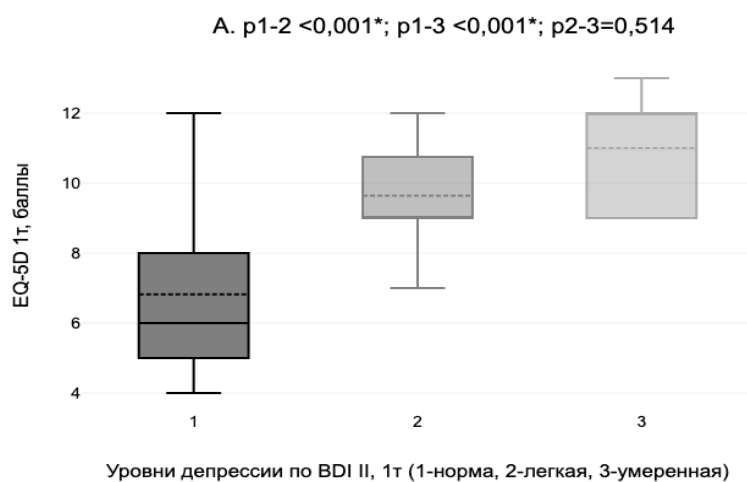


Рисунок 7 – А, Б – диаграммы межгруппового анализа качества жизни по шкале EQ-5D в зависимости от уровня депрессии по шкале BDI II в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

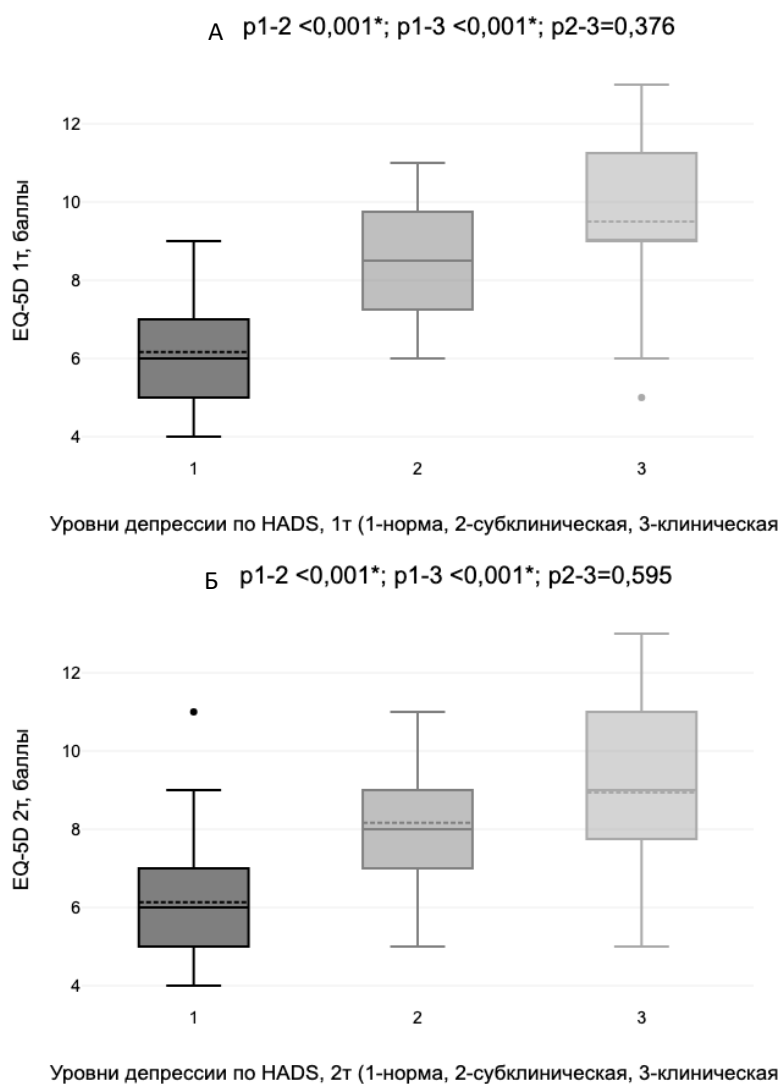


Рисунок 8 – А, Б – диаграммы межгруппового анализа качества жизни по шкале EQ-5D в зависимости от уровня депрессии по шкале «HADS депрессия» в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

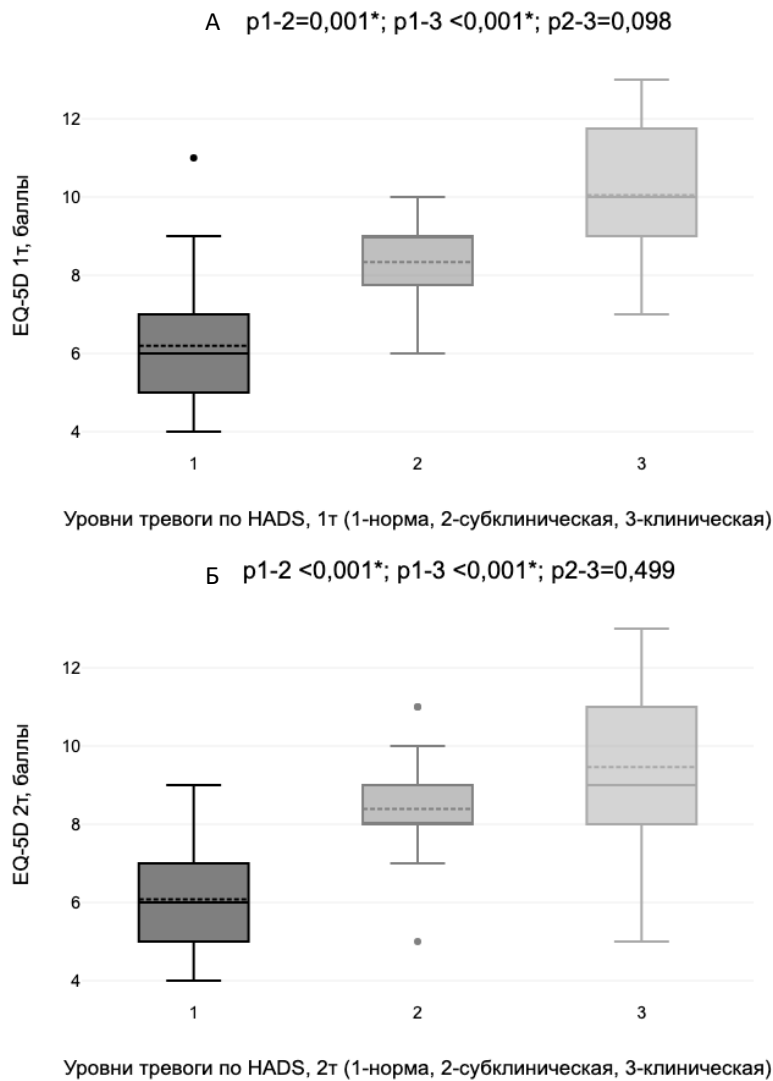


Рисунок 9 – А, Б – диаграммы межгруппового анализа качества жизни по шкале EQ-5D в зависимости от уровня депрессии по шкале «HADS тревога» в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке.
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами был проведен анализ степени выраженности усталости и сонливости по шкалам FIS, FSS, ESS, KSS при поступлении и выписке (таблица 16). При оценке влияния усталости отдельно анализировали когнитивную (FIS-ког), физическую (FIS-физ) и психосоциальную (FIS-псих) подшкалы, описывающие соответствующие группы симптомов. В большинстве случаев в течение госпитализации отметили положительную динамику в виде регресса всех описанных компонентов усталости. Согласно данным корреляционного анализа показателей при поступлении и выписке, между значениями FIS-ког ($r=0,97$; $p < 0,001^*$), FIS-физ ($r=0,96$; $p < 0,001^*$), FIS-псих ($r=0,97$; $p < 0,001^*$), FIS-общ ($r=0,97$;

$p < 0,001^*$), FSS ($r=0,97$; $p < 0,001^*$), ESS ($r=0,91$; $p < 0,001^*$), KSS ($r=0,79$; $p < 0,001^*$), была установлена прямая заметная связь (Таблица 17).

Таблица 16 – Значения шкал оценки усталости и сонливости

Шкала	1т ($M \pm SD$; 95% ДИ / Me; $Q_1 - Q_3$), баллы	2т ($M \pm SD$; 95% ДИ / Me; $Q_1 - Q_3$), баллы
FIS-когнитивная	$12,53 \pm 7,77$; 10,80 – 14,25	$11,71 \pm 7,31$; 10,08 – 13,34
FIS-физическая	$19,09 \pm 9,16$; 17,05 – 21,13	16,00; 9,75 – 25,25
FIS-психическая	$26,01 \pm 14,34$; 22,82 – 29,20	$23,12 \pm 13,84$; 20,04 – 26,21
FIS-общая	$57,62 \pm 24,87$; 52,09 – 63,16	$51,94 \pm 24,85$; 46,41 – 57,47
FSS	21,50; 14,75 – 29,50	20,00; 12,00 – 25,25
ESS	10,00; 12,00 – 25,25	9,00; 4,00 – 11,00
KSS	6,00; 3,75 – 7,00	6,00; 3,00 – 7,00

Примечание: 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 17 – Корреляционные связи между показателями усталости и сонливости по шкалам FIS, FSS, ESS и KSS при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Пирсона/Спирмена	p
FIS-ког 1т – FIS-ког 2т	0,97	$<0,001^*$
FIS-физ 1т – FIS-физ 2т	0,96	$<0,001^*$
FIS-псих 1т – FIS-псих 2т	0,97	$<0,001^*$
FIS-общ 1т – FIS-общ 2т	0,97	$<0,001^*$
FSS 1т – FSS 2т	0,97	$<0,001^*$
ESS 1т – ESS 2т	0,91	$<0,001^*$
KSS 1т – KSS 2т	0,79	$<0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

При выполнении корреляционного анализа для определения степени связи между итоговыми баллами FIS и FSS в динамике была установлена высокая степень прямой связи ($r=0,86$, $p < 0,001^*$ при поступлении; $r=0,85$; $p < 0,001^*$ при выписке) (Таблица 18). Мы выявили, что у пациентов с легкой степенью тяжести ИИ (3-8 баллов по NIHSS) физический компонент усталости был достоверно ниже по сравнению с пациентами, имеющими более выраженный неврологический дефицит (9-15 баллов по NIHSS) ($p=0,012^*$); на момент выписки достоверно

значимых различий обнаружено не было ($p=0,176$) (Таблицы 19, 20; Рисунок 10).

Таблица 18 – Корреляционные связи между показателями усталости по шкалам FIS-общая и FSS при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
FIS-общ 1т – FSS 1т	0,86	<0,001*
FIS-общ 2т – FSS 2т	0,85	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 19 – Анализ физического компонента усталости по шкале FIS в зависимости от степени тяжести инсульта при поступлении

Степень тяжести ИИ (балл NIHSS)	Балл физического компонента усталости по FIS ($M \pm SD$; 95% ДИ)	n	F	p
Легкий (3-8) ₁	$17,82 \pm 8,73$; 15,71 – 19,94	68	4,72	$p_{1-2} = 0,012^*$ $p_{1-3} = 0,011^*$ $p_{2-3} = 0,94$
Средний (9-12) ₂	$26,22 \pm 9,67$; 18,79 – 33,65	9		
Тяжелый (12-15) ₃	$26,33 \pm 5,13$; 13,59 – 39,08	3		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 20 – Анализ физического компонента усталости по шкале FIS в зависимости от степени тяжести инсульта при выписке

Степень тяжести ИИ (балл NIHSS)	Балл физического компонента усталости по FIS ($M \pm SD$; 95% ДИ)	n	t	p
Легкий (3-8)	$17,64 \pm 9,39$; 15,40 – 19,88	70	4,72	0,176
Средний (9-12)	$13,30 \pm 7,65$; 7,83 – 18,77	10		

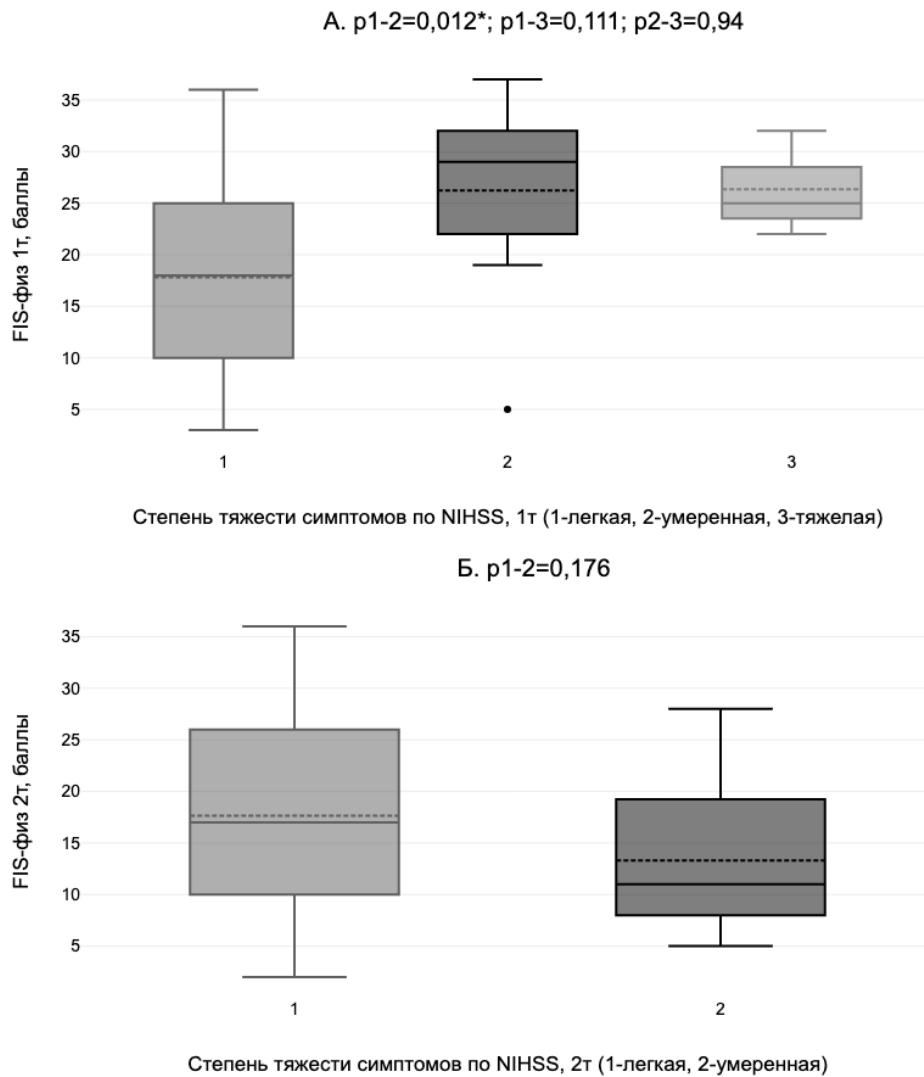


Рисунок 10 – (А), (Б) – диаграммы межгруппового анализа физического компонента усталости по шкале FIS в зависимости от степени тяжести симптомов инсульта по шкале NIHSS в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Аналогичный межгрупповой анализ усталости по шкале FSS в зависимости от степени тяжести симптомов инсульта по шкале NIHSS и повседневной активности по шкале Barthel в динамике показал, что пациенты с большими неврологическим дефицитом и нарушениями активности отмечали более высокую степень физической усталости и утомляемости ($p < 0,04^*$).

Нами был проведен сравнительный анализ баллов FIS-физ, NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead при поступлении в стационар, и выявлены заметные связи: r FIS-физ/NIHSS = 0,58; r FIS-физ/Barthel = -0,54; r FIS-физ/Rankin = 0,54; r FIS-физ/Rivermead = -0,51 ($p < 0,001^*$) (таблица 21). Аналогичные данные с заметной и

умеренной связью были получены и при сравнении вторых точек данных шкал: r FIS-физ/NIHSS =0,50; r FIS-физ/Rankin =0,41 ($p < 0,001^*$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Корреляционные связи между показателями физической усталости и степенью выраженности неврологического дефицита при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
FIS-физ 1т – NIHSS 1т	0,58	<0,001*
FIS-физ 2т – NIHSS 2т	0,50	<0,001*
FIS-физ 1т – Barthel 1т	-0,54	<0,001*
FIS-физ 2т – Barthel 2т	-0,17	0,135
FIS-физ 1т – Rankin 1т	0,54	<0,001*
FIS-физ 2т – Rankin 2т	0,41	<0,001*
FIS-физ 1т – Rivermead 1т	-0,51	<0,001*
FIS-физ 2т – Rivermead 2т	-0,29	0,009*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Степень корреляционной связи между FIS-физ и Rivermead при выписке оказалась слабой ($r = -0,29$, $p < 0,02^*$), а между FIS-физ и Barthel – статистически не значимой ($p > 0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о средне выраженной силе связи физического компонента FIS со степенью выраженности неврологического дефицита. Напротив, результаты сопоставления баллов, полученных с помощью FIS-ког, MMSE, MoCA и FAB при поступлении и выписке (Таблица 22) не выявили статистически значимых корреляционных связей ($p > 0,05$), что отражает различия между собственно когнитивными функциями и утомляемостью при решении интеллектуальных задач.

Таблица 22 – Корреляционные связи между показателями когнитивной усталости и уровнем когнитивных функций при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
FIS-ког 1т – MMSE 1т	-0,06	0,58
FIS-ког 2т – MMSE 2т	-0,15	0,19
FIS-ког 1т – MoCA 1т	-0,03	0,82
FIS-ког 2т – MoCA 2т	-0,13	0,24
FIS-ког 1т – FAB 1т	-0,18	0,11
FIS-ког 2т – FAB 2т	-0,11	0,36

Примечание: 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

С целью подтверждения данных Европейского совета экспертов от 2020 года о том, что усталость и гиперсомноленция представляют собой различные состояния, а также для разработки собственного диагностического алгоритма, нами был выполнен корреляционный анализ результатов шкал ESS, FSS и FIS-общей в динамике (Таблица 23). Интерпретация данных анализа, представленного в виде графиков на рисунках 11 – 12, показала появление слабой обратной связи между ESS и FSS во второй точке; в остальных случаях симптомы гиперсомноленции и усталости не были связаны между собой ($p > 0,05$), подчеркивая их принадлежность к разным симптомокомплексам.

Таблица 23 – Корреляционные связи между показателями усталости и гиперсомноленции при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
ESS 1т – FSS 1т	-0,18	0,113
ESS 2т – FSS 2т	-0,25	0,028*
ESS 1т – FIS-общ 1т	-0,16	0,155
ESS 2т – FIS-общ 2т	-0,17	0,143

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

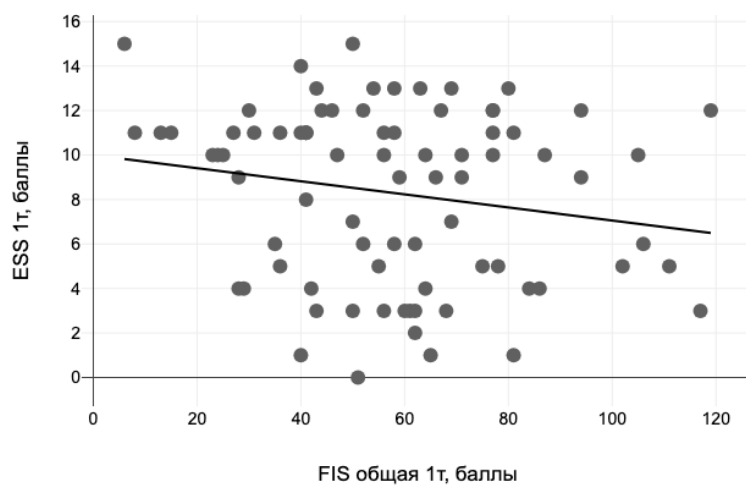
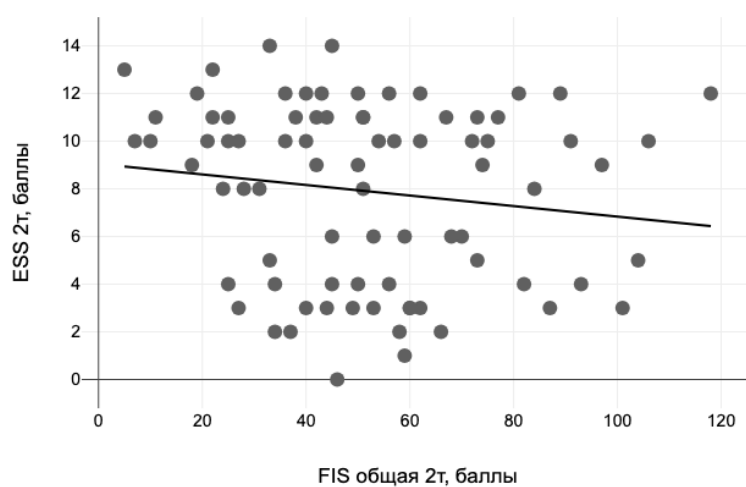
Рисунок 10, А. $r=-0,16$; $p=0,155$ Б. $r=-0,17$; $p=0,143$ 

Рисунок 11 – (А), (Б) – графики корреляции значений по шкалам ESS и FIS-общая в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

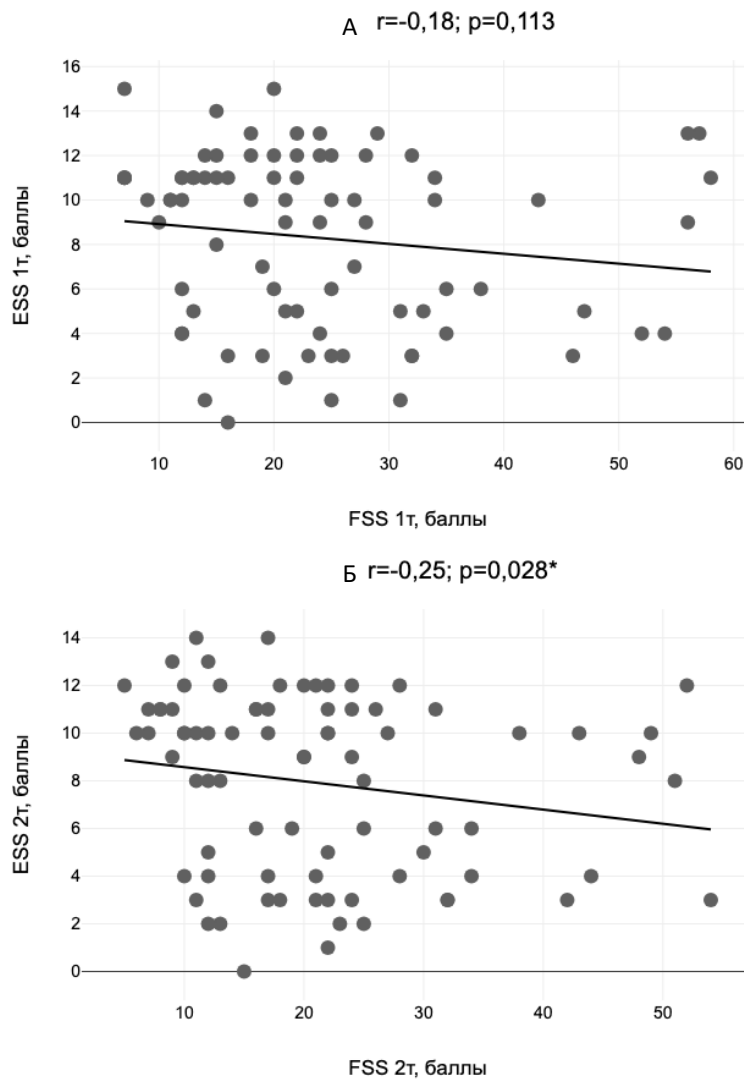


Рисунок 12 – (А), (Б) – графики корреляции значений по шкалам ESS и FSS в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Мы провели сравнение выраженности гиперсомноленции при поступлении и выписке и отметили динамику в виде снижения уровня сонливости к концу госпитализации ($p < 0,05^*$). Оценка гиперсомноленции в динамике в зависимости от пола, возраста, факта и методов применения реперфузионной терапии, объема очага ИИ и кратности ОНМК не выявила статистически значимых различий ($p > 0,05$). Интересной оказалась тенденция к росту степени гиперсомноленции в зависимости от наличия факторов риска кардиоэмболии ($p < 0,05^*$).

При проведении анализа гиперсомноленции по шкалам ESS и KSS в динамике в зависимости от подтипа ИИ, было установлено, что гиперсомноленция была характерна для пациентов с неуточненным подтипом инсульта, данные

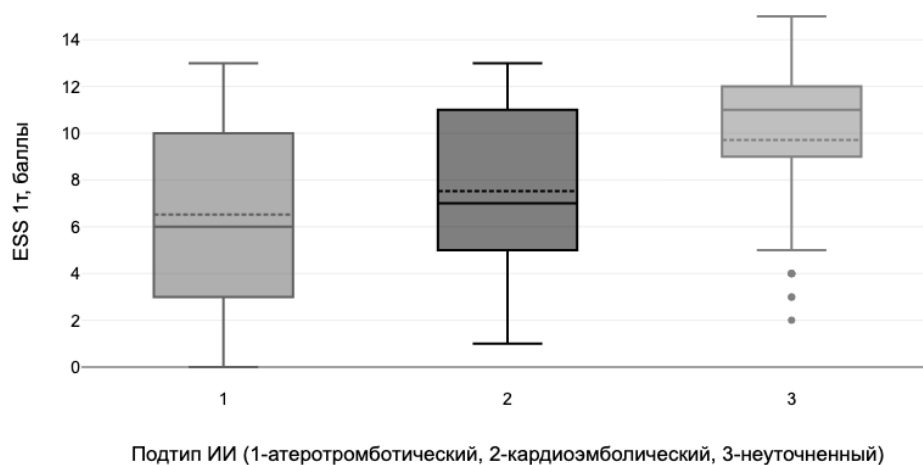
представлены в таблице 24 и на рисунках 13 – 14 ($p < 0,05^*$).

Таблица 24 – Значения шкал оценки выраженности гиперсомноленции в зависимости от подтипа ИИ

Шкала	Подтип инсульта	Описание количественных данных			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ESS 1т	атеротромботический ₁	6,00	3,00 – 10,00	21	p ₁₋₂ = 0,417 p ₁₋₃ = 0,003* p ₂₋₃ = 0,040*
	кардиоэмболический ₂	7,00	5,00 – 11,00	21	
	неуточненный ₃	11,00	9,00 – 12,00	38	
ESS 2т	атеротромботический ₁	5,00	3,00 – 10,00	21	p ₁₋₂ = 0,532 p ₁₋₃ = 0,014* p ₂₋₃ = 0,008*
	кардиоэмболический ₂	8,00	4,00 – 10,00	21	
	неуточненный ₃	10,00	8,00 – 11,00	38	
KSS 1т	атеротромботический ₁	4,00	3,00 – 6,00	21	p ₁₋₂ = 0,360 p ₁₋₃ = 0,002* p ₂₋₃ = 0,047*
	кардиоэмболический ₂	5,00	3,00 – 7,00	21	
	неуточненный ₃	7,00	5,25 – 7,00	38	
KSS 2т	атеротромботический ₁	3,00	2,00 – 6,00	21	p ₁₋₂ = 0,413 p ₁₋₃ = 0,011* p ₂₋₃ = 0,104
	кардиоэмболический ₂	5,00	3,00 – 7,00	21	
	неуточненный ₃	6,50	4,25 – 7,00	38	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

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



Б. $p_{1-2}=0,532$; $p_{1-3}=0,014^*$; $p_{2-3}=0,08$

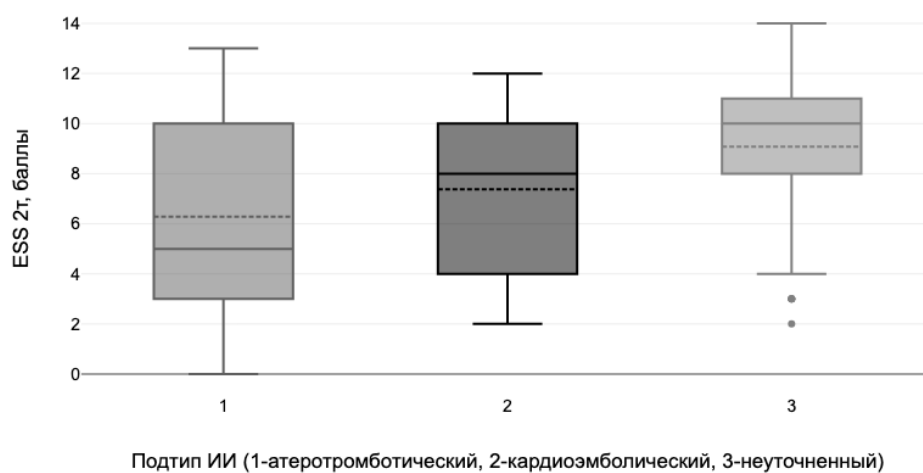


Рисунок 13 – А, Б – диаграммы зависимости показателя гиперсомноленции по шкале ESS от подтипа ИИ в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

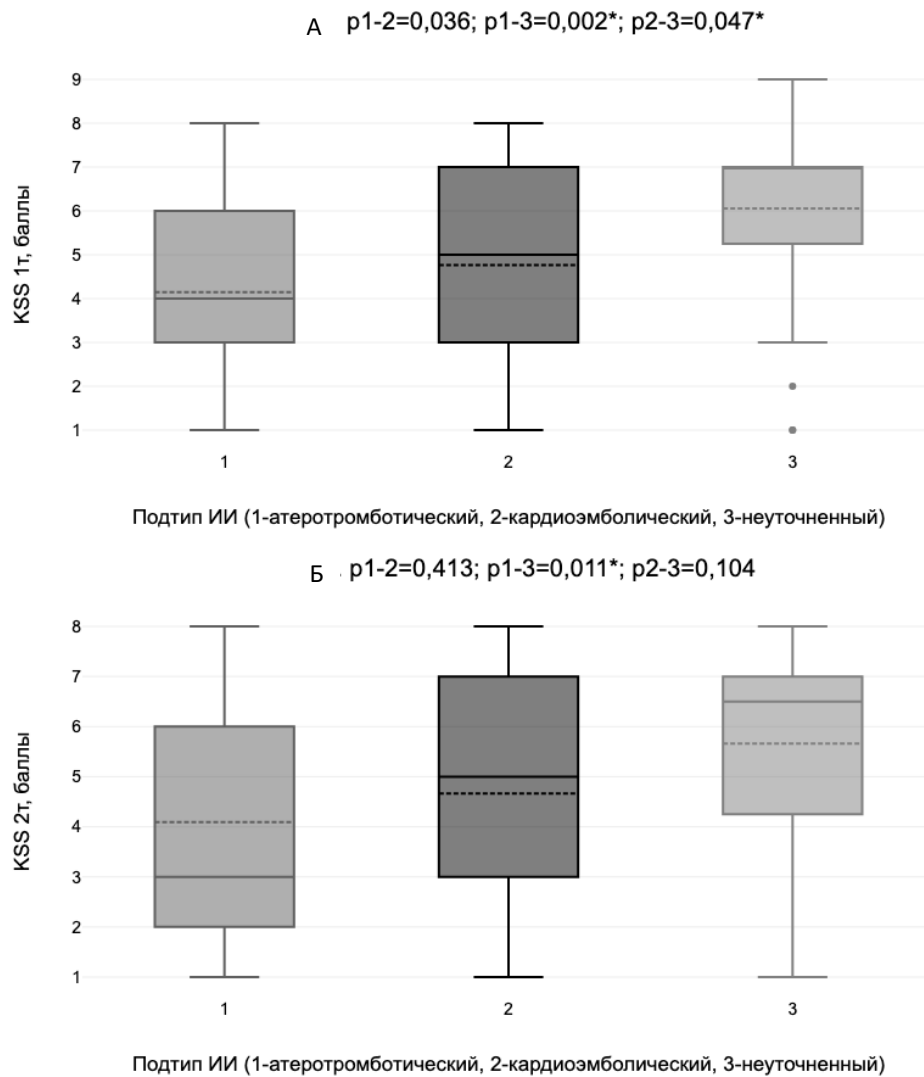


Рисунок 14 – (А), (Б) – диаграммы зависимости показателя дневной сонливости по шкале KSS от подтипа ИИ в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателей гиперсомноленции в подгруппах пациентов с поражением разных полушарий в динамике, статистически значимых различий при оценке по шкалам ESS и KSS при поступлении ($p > 0,05$) установлено не было – результаты представлены в таблице 25. Однако при сравнении средних значений нами было показано, что у пациентов с правосторонней локализацией очага ИИ была тенденция к большей выраженности гиперсомноленции по сравнению с таковой у пациентов с левополушарным ИИ.

Таблица 25 – Значения шкал оценки гиперсомноленции в зависимости от пораженного полушария ГМ

Шкала	Полушарие	Описание количественных данных			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
ESS 1т	левое	5,50	3,75 – 11,25	28	0,078
	правое	10,00	6,75 – 11,00	52	
ESS 2т	левое	5,50	3,00 – 11,00	28	0,092
	правое	10,00	6,00 – 11,00	52	
KSS 1т	левое	4,50	3,00 – 7,00	28	0,058
	правое	6,00	4,00 – 7,00	52	
KSS 2т	левое	4,00	2,75 – 6,25	28	0,046*
	правое	6,00	3,75 – 7,00	52	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

С учетом различий в методологии использования шкал ESS и KSS, нами был проведен анализ взаимосвязи их значений в динамике. Была установлена высокая степень корреляции этих шкал – $r=0,83$; $p < 0,001^*$ при поступлении, $r=0,8$; $p < 0,001^*$ при выписке соответственно (Таблица 26). При этом необходимо принимать во внимание, что шкала ESS обладает большей клинико-диагностической значимостью, поскольку охватывает больший временной период в ходе оценки.

При оценке зависимости показателей гиперсомноленции в динамике в зависимости от баллов, полученных при оценке неврологического дефицита, мобильности и когнитивных функций, статистически значимые различия не были установлены ($p > 0,05$). Мы обнаружили, что степень выраженности гиперсомноленции оказывала влияние на уровень качества жизни – у пациентов в группе «Гиперсомноленция» качество жизни было достоверно выше в сравнении с группой «Без гиперсомноленции» ($p < 0,05^*$, Рисунки 15 – 16).

Таблица 26 – Корреляционные связи между показателями гиперсомноленции по шкалам ESS и KSS в динамике

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
ESS 1т – KSS 1т	0,83	<0,001*
ESS 2т – KSS 2т	0,80	<0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

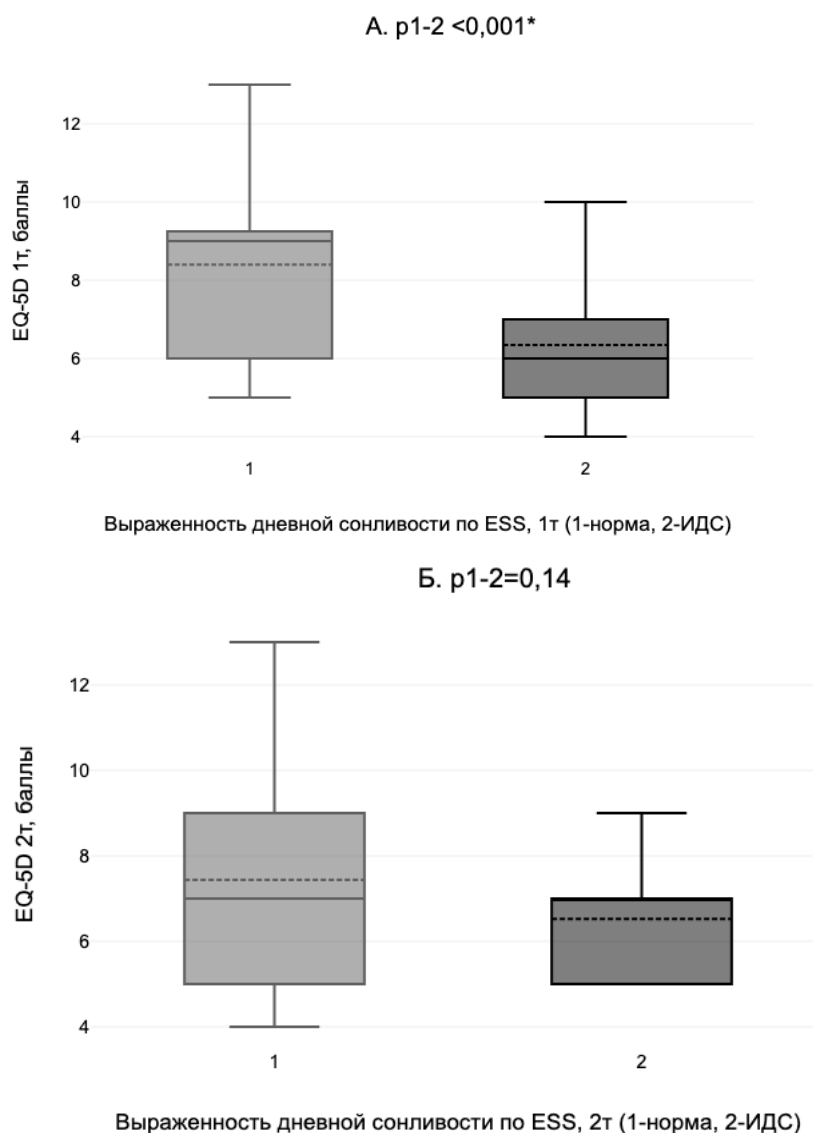


Рисунок 15 – А, Б – диаграммы зависимости показателя качества жизни по шкале EQ-5D от степени выраженности гиперсомноленции по шкале ESS в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

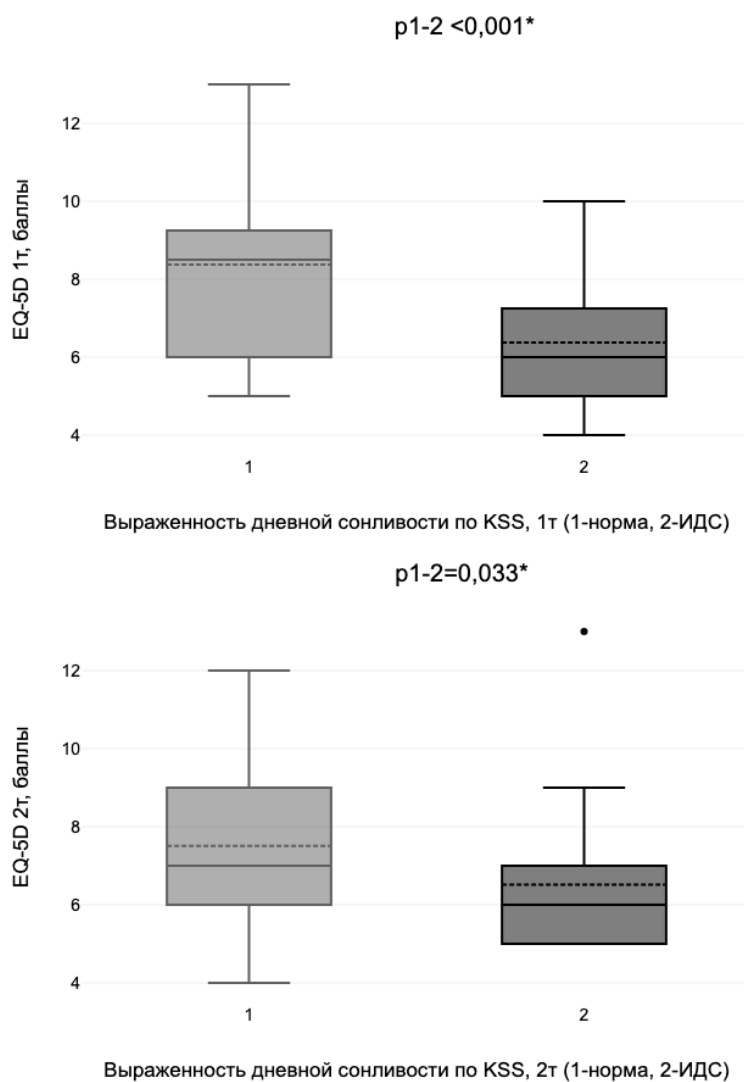


Рисунок 16 – (А), (Б) – диаграммы зависимости показателя качества жизни по шкале EQ-5D от степени выраженности гиперсомноленции по шкале KSS в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нам представлялся интересным поиск взаимосвязи между гиперсомноленцией и тревожно-депрессивными расстройствами у пациентов с ИИ. Были получены данные о том, что более выраженные симптомы гиперсомноленции сочетаются с низким уровнем тревоги и депрессии – данные представлены в таблице 27, $p < 0,05^*$.

Таблица 27 – Результаты корреляционного анализа показателей гиперсомноленции и эмоциональных расстройств.

Шкала	ESS 1т	ESS 2т	KSS 1т	KSS 2т
BDI II 1т	-0,63**	-	-0,49*	-
BDI II 2т	-	-0,47*	-	-0,31*
HADS депрессия 1т	-0,43*	-	-0,40*	-
HADS депрессия 2т	-	-0,35*	-	-0,33*
HADS тревога 1т	-0,54**	-	-0,48*	-
HADS тревога 2т	-	-0,43*	-	-0,44*

Примечание: в таблице указаны значения коэффициента корреляции Спирмена; * - умеренная теснота связи, ** - заметная теснота связи; $p < 0,005$; 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

На рисунках 17 – 18 приводим диаграммы межгруппового анализа депрессии и тревоги в зависимости от уровня гиперсомноленции по шкале ESS в динамике.

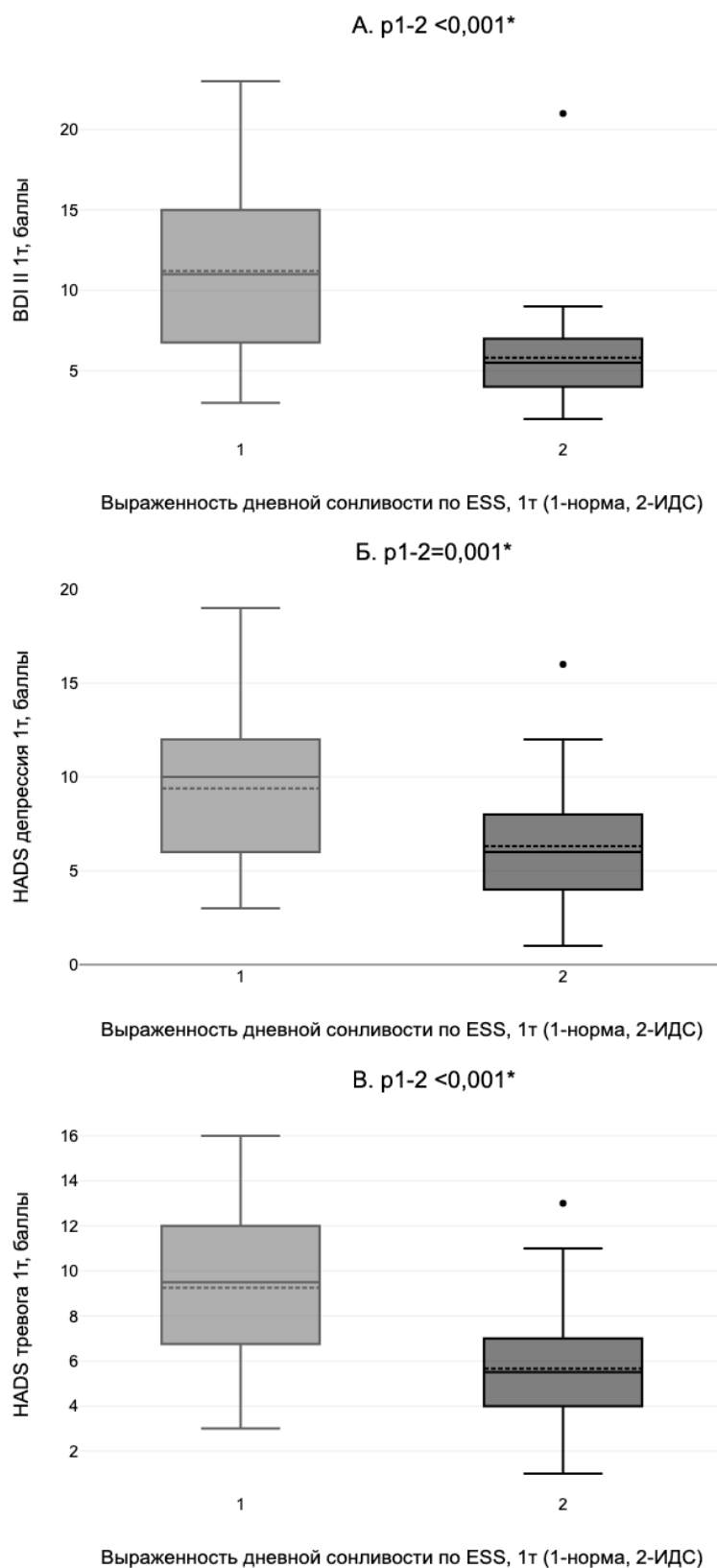
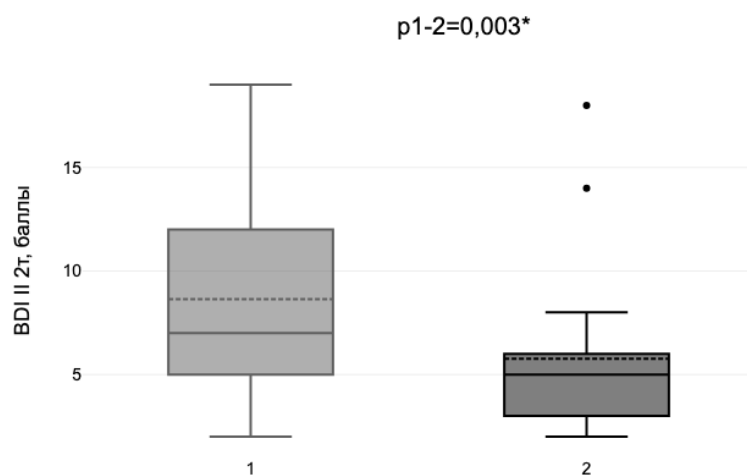
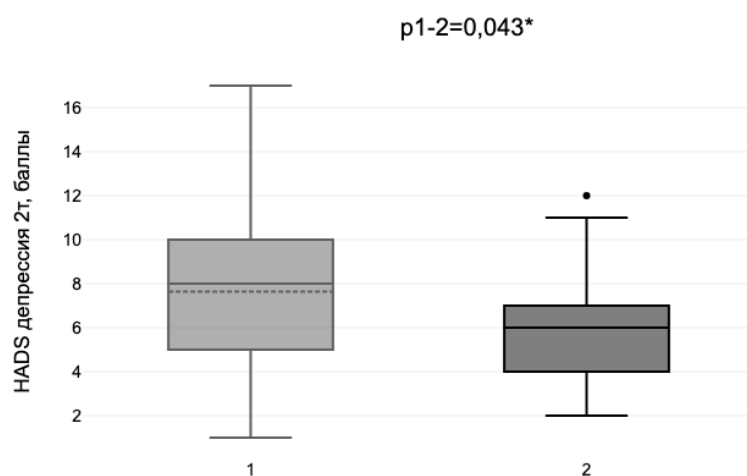


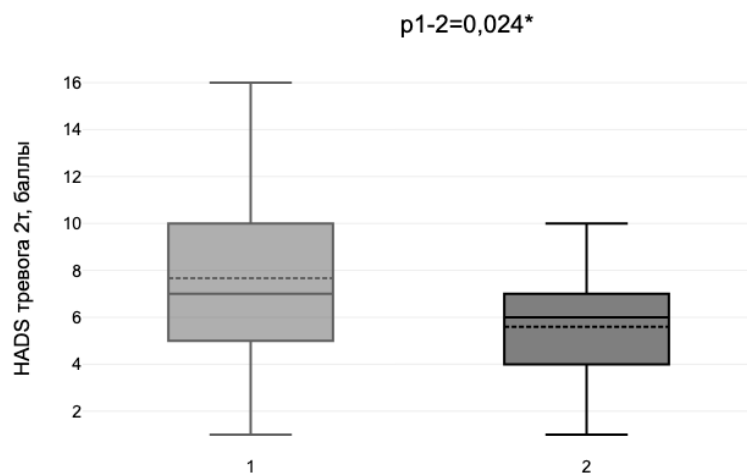
Рисунок 17 – (А), (Б), (В) – диаграммы зависимости показателей депрессии и тревоги по шкалам BDI II, «HADS депрессия» и «HADS тревога» от степени выраженности гиперсомноленции по шкале ESS при поступлении. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)



Выраженность дневной сонливости по ESS, 2т (1-норма, 2-ИДС)



Выраженность дневной сонливости по ESS, 2т (1-норма, 2-ИДС)



Выраженность дневной сонливости по ESS, 2т (1-норма, 2-ИДС)

Рисунок 18 – (А), (Б), (В) – диаграммы зависимости показателей депрессии и тревоги по шкалам BDI II, «HADS депрессия» и «HADS тревога» от степени выраженности гиперсомноленции по шкале ESS при выписке. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Индекс качества сна, определяемый с помощью PSQI, оценивался отдельно в силу комплексности опросника, неоднородности его параметров и сложности обсчета итогового балла. В нашей работе сопоставлены результаты опросника при поступлении и выписке, медиана составила 4 балла (3-5), значения тесно коррелировали ($r=0,89$, $p < 0,001^*$). Оценка итоговых баллов Питтсбургского опросника в динамике в зависимости от пола, возраста, подтипа ИИ, латерализации очага ИИ, факта и методов применения реперфузионной терапии, объема очага ИИ, кратности ОНМК, а также в зависимости от показателей по шкалам NIHSS, Barthel, Rankin, Rivermead, шкал оценки когнитивных функций, качества жизни, тревожно-депрессивных расстройств и усталости не выявила статистически значимых различий ($p > 0,05$). В таблице 28 отражены результаты сравнения показателей гиперсомноленции с данными PSQI ($p < 0,05^*$).

Таблица 28 – Результаты корреляционного анализа показателей гиперсомноленции и качества сна

Шкала	ESS 1т	ESS 2т	KSS 1т	KSS 2т
PSQI 1т	-0,29*	-	-0,22*	-
PSQI 2т	-	-0,36**	-	-0,34**

Примечание: в таблице указаны значения коэффициента корреляции Спирмена; * - слабая теснота связи, ** - умеренная теснота связи; $p < 0,05$; 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Как видно из таблицы 28, степень гиперсомноленции слабо или умеренно коррелировала с индексом качества сна, поскольку ESS и KSS являются более специализированными шкалами, направленными на диагностику исключительно гиперсомноленции, в то время как PSQI представляет собой универсальный опросник, оценивающий качество сна в целом.

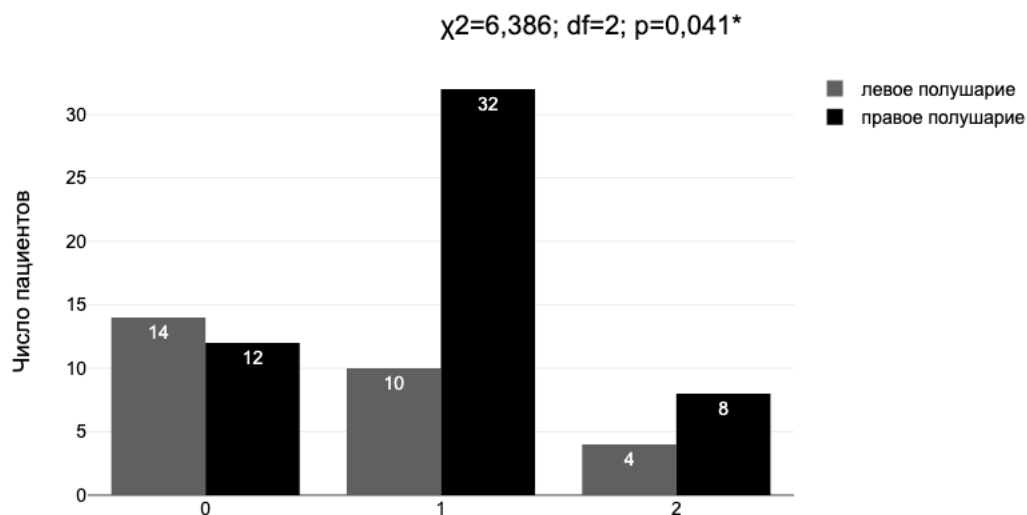
Нарушения сна, выявленные по шкалам PSQI, ESS и KSS, согласно нашим данным, были связаны со степенью риска развития апное во сне, определенной при помощи BQ – результаты представлены в таблице 29 ($p < 0,05^*$). Выраженная гиперсомноленция возникает у пациентов с высокой степенью риска апное во сне по данным BQ.

Таблица 29 – Результаты сравнения показателей тревожно-депрессивных расстройств, качества сна и гиперсомноленции в зависимости от степени риска нарушений дыхания во сне

Шкала	Категория	Берлинский опросник			p
		M ± SD/Me	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	n	
PSQI 1т	низкий риск	4,00	3,00 – 6,00	55	0,021*
	высокий риск	4,00	2,00 – 4,00	25	
PSQI 2т	низкий риск	4,00	3,00 – 5,00	55	0,005*
	высокий риск	3,00	2,00 – 4,00	25	
ESS 1т	низкий риск	6,00	4,00 – 10,00	55	<0,001*
	высокий риск	12,00	11,00 – 13,00	25	
ESS 2т	низкий риск	6,00	3,00 – 10,00	55	<0,001*
	высокий риск	11,00	10,00 – 12,00	25	
KSS 1т	низкий риск	4,00	3,00 – 6,50	55	<0,001*
	высокий риск	7,00	6,00 – 8,00	25	
KSS 2т	низкий риск	4,00	2,00 – 6,00	55	<0,001*
	высокий риск	7,00	7,00 – 8,00	25	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Нами проанализированы данные о суточной активности пациентов, полученные с использованием дневника сна в зависимости от пола, возраста, наличия факторов риска инсульта, факта и методов применения реперфузионной терапии, подтипа ИИ, пораженного полушария, объема очага поражения и кратности ОНМК ($p > 0,05$). Пациенты с очагами ИИ в правом полушарии ГМ испытывали достоверно большую гиперсомноленцию по сравнению с подгруппой пациентов с левополушарным поражением ($p < 0,05^*$), данные представлены на рисунке 19.



Данные дневника сна (0-норма, 1-гиперсомноленция, 2-другие диссомнии)

Рисунок 19 – Диаграмма зависимости данных дневника сна от пораженного полушария ГМ. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Также нами выполнен сравнительный анализ депрессии, тревоги, качества жизни, усталости и гиперсомноленции в динамике с данными суточной активности, оцениваемыми по дневнику сна – значения представлены в таблицах 30 – 31.

Таблица 30 – Сравнение степени выраженности эмоциональных расстройств и качества жизни в зависимости от суточной активности пациентов.

Шкала	Данные дневника сна	Описание количественных данных			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
1	2	3	4	5	6
BDI II 1т	норма ₀	12,00	8,00 – 15,00	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	5,50	4,00 – 7,00	42	$p_{0-2} = 0,458$
	другие диссомнии ₂	12,50	5,75 – 17,25	12	$p_{1-2} = 0,002^*$
BDI II 2т	норма ₀	8,50	6,25 – 12,00	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	5,00	3,25 – 7,00	42	$p_{0-2} = 0,754$
	другие диссомнии ₂	11,50	6,75 – 15,00	12	$p_{1-2} = 0,001^*$
HADS депрессия 1т	норма ₀	10,50	6,25 – 12,00	26	$p_{0-1} = 0,004^*$
	гиперсомноленция ₁	6,00	4,00 – 8,00	42	$p_{0-2} = 0,401$
	другие диссомнии ₂	11,50	8,75 – 13,25	12	$p_{1-2} = 0,002^*$
HADS депрессия 2т	норма ₀	9,00	7,00 – 11,00	26	$p_{0-1} = 0,002^*$
	гиперсомноленция ₁	6,00	4,00 – 7,00	42	$p_{0-2} = 0,921$
	другие диссомнии ₂	8,50	7,25 – 11,00	12	$p_{1-2} = 0,022^*$

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
HADS тревога 1т	норма ₀	10,50	7,00 – 12,75	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	6,00	4,00 – 7,00	42	$p_{0-2} = 0,850$
	другие диссомнии ₂	9,50	6,00 – 12,00	12	$p_{1-2} = 0,009^*$
HADS тревога 2т	норма ₀	10,00	6,25 – 11,75	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	6,00	3,25 – 6,75	42	$p_{0-2} = 0,555$
	другие диссомнии ₂	7,50	5,00 – 12,00	12	$p_{1-2} = 0,021^*$
EQ-5D 1т	норма ₀	9,00	6,00 – 10,75	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	6,00	5,00 – 8,00	42	$p_{0-2} = 0,824$
	другие диссомнии ₂	8,50	7,75 – 9,00	12	$p_{1-2} = 0,014^*$
EQ-5D 2т	норма ₀	8,00	6,25 – 10,75	26	$p_{0-1} = 0,001^*$ $p_{0-2} = 0,357$ $p_{1-2} = 0,120$
	гиперсомноленция ₁	6,00	5,00 – 7,00	42	
	другие диссомнии ₂	7,00	6,75 – 9,00	12	
	гиперсомноленция ₁	7,00	6,00 – 7,00	42	
	другие диссомнии ₂	3,00	2,00 – 4,25	12	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Таблица 31 – Сравнение степени выраженности усталости и гиперсомноленции в зависимости от суточной активности пациентов

Шкала	Данные дневника сна	Описание количественных данных			p
		M ± SD/ Me	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	n	
1	2	3	4	5	6
FIS-общ 1т	норма ₀	61,42 ± 24,17	51,66 – 71,19	26	$p_{0-1} = 0,365$
	гиперсомноленция ₁	55,83 ± 25,55	47,87 – 63,80	42	$p_{0-2} = 0,431$
	другие диссомнии ₂	55,67 ± 25,09	39,73 – 71,61	12	$p_{1-2} = 0,882$
FIS-общ 2т	норма ₀	56,00 ± 24,28	46,20 – 65,80	26	$p_{0-1} = 0,276$
	гиперсомноленция ₁	50,24 ± 26,19	42,08 – 58,40	42	$p_{0-2} = 0,433$
	другие диссомнии ₂	49,08 ± 21,93	35,15 – 63,02	12	$p_{1-2} = 0,996$
FSS 1т	норма ₀	25,00	15,25 – 32,00	26	$p_{0-1} = 0,274$
	гиперсомноленция ₁	20,00	14,25 – 28,00	42	$p_{0-2} = 0,313$
	другие диссомнии ₂	20,50	15,00 – 25,25	12	$p_{1-2} = 0,809$
FSS 2т	норма ₀	22,00	13,50 – 30,75	26	$p_{0-1} = 0,188$
	гиперсомноленция ₁	17,50	11,25 – 24,00	42	$p_{0-2} = 0,345$
	другие диссомнии ₂	20,00	12,00 – 22,25	12	$p_{1-2} = 0,997$
ESS 1т	норма ₀	5,00	3,00 – 6,75	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	11,00	10,00 – 12,00	42	$p_{0-2} = 0,857$
	другие диссомнии ₂	4,00	3,00 – 6,25	12	$p_{1-2} < 0,001^*$
ESS 2т	норма ₀	4,50	3,00 – 6,00	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	11,00	10,00 – 12,00	42	$p_{0-2} = 0,633$
	другие диссомнии ₂	3,50	3,00 – 4,50	12	$p_{1-2} < 0,001^*$

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6
KSS 1т	норма ₀	4,00	2,25 – 5,00	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	7,00	6,00 – 7,75	42	$p_{0-2} = 0,756$
	другие диссомнии ₂	3,50	1,00 – 6,00	12	$p_{1-2} < 0,001^*$
KSS 2т	норма ₀	3,00	2,00 – 4,00	26	$p_{0-1} < 0,001^*$
	гиперсомноленция ₁	7,00	6,00 – 7,00	42	$p_{0-2} = 0,942$
	другие диссомнии ₂	3,00	2,00 – 4,25	12	$p_{1-2} < 0,001^*$

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Как следует из таблицы, для пациентов с гиперсомноленцией были характерны менее выраженные тревожно-депрессивные расстройства и более высокое качество жизни, по сравнению с пациентами, не предъявлявшими жалоб на ИДС и ИПС.

3.2. Результаты нейрофизиологического исследования

С целью объективной верификации гиперсомнии и других симптомокомплексов, проявляющихся РСГ, пациентам групп «Гиперсомноленция» и «Без гиперсомноленции» последовательно выполняли ПСГ и МТЛС. Ввиду трудоемкости и сложности выполнения качественной ПСГ, а также очевидного дискомфорта для пациента, в ходе нашей работы было отмечено большое количество отказов от проведения этого исследования, что привело к сокращению общего числа проанализированных больных. Для объективизации информации о структуре сна, его эффективности и длительности, а также для дальнейшей интерпретации МТЛС в исследуемой выборке 39 пациентам была выполнена ночная ПСГ, из них 34 пациентам был проведен МТЛС (по описанным выше причинам 5 пациентов отказались от дальнейшей инструментальной диагностики). Данные об основных параметрах ПСГ у пациентов с ИИ представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Параметры ночного сна у пациентов с ИИ по данным ПСГ

Параметр	M \pm SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
ЭС, %	71,10	55,95 – 80,45	39	38,00	89,40
ЛС, мин	14,50	7,20 – 35,25	39	1,00	124,20
ОВС, мин	366,62 \pm 107,68	331,71 – 401,53	39	148,00	554,00
S1, %	17,00	9,80 – 26,50	39	6,00	66,30
S2, %	37,94 \pm 10,74	34,46 – 41,42	39	16,10	60,90
S3, %	22,62 \pm 8,48	19,88 – 25,37	39	6,10	40,00
REM, %	15,98 \pm 8,02	13,38 – 18,58	39	0,00	34,80
ППБЗ, мин	102,00	58,15 – 198,75	39	19,00	284,00
ИАГ	27,00	14,55 – 38,80	39	4,80	112,00

Одним из самых важных показателей сна является его эффективность. ЭС у пациентов в остром периоде ИИ была снижена относительно усредненного значения этого показателя (80%) у здоровых лиц старшего возраста (таблица 32). Необходимо учесть, что такое изменение может быть следствием как ОНМК, так и дискомфорта пациента от нахождения в новой обстановке и от методологических особенностей проведения ПСГ.

Мы сравнили эффективность сна пациентов в зависимости от пола, возраста, наличия факторов риска инсульта и вредных привычек, факта и методов применения реперфузии, пораженного полушария, объема очага поражения и кратности ОНМК и не выявили значимых различий. Согласно полученным данным, наибольшую эффективность сна демонстрировали пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ по сравнению с атеротромботическим, тогда как с неуточненным подтипом не удалось установить статистически значимых различий; что показано на рисунке 20.

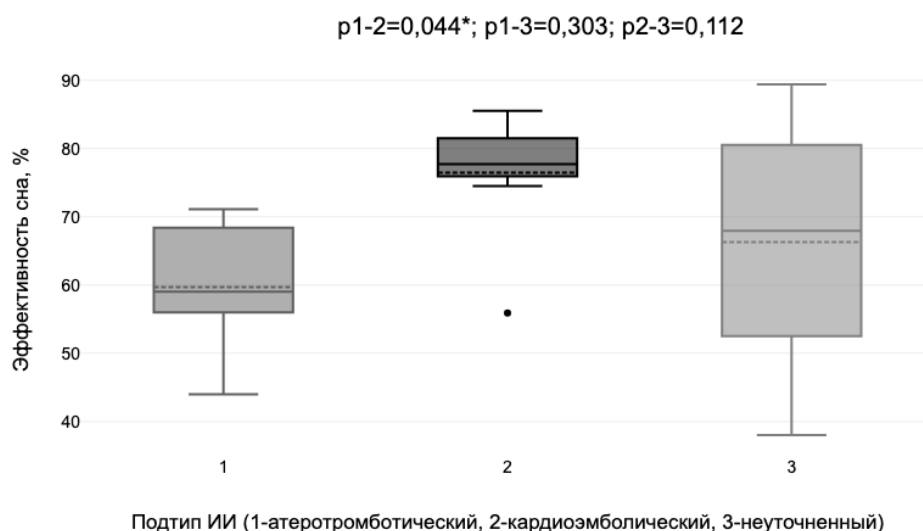


Рисунок 20 – Диаграмма зависимости эффективности сна от подтипа ИИ. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

ЛС (время от выключения света до возникновения первой эпохи сна) составила в исследуемой выборке от 7,2 до 35,3 минут (Me 14,5 минут). Этот показатель находился в умеренной обратной связи с возрастом пациентов – у лиц старшего и пожилого возраста латентность сна была существенно меньше, $p < 0,05^*$ (Рисунок 21). При анализе ЛС в зависимости от пола, наличия факторов риска инсульта и вредных привычек, факта и методов применения реперфузии, подтипа ИИ, пораженного полушария, объема очага поражения и кратности ОНМК достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

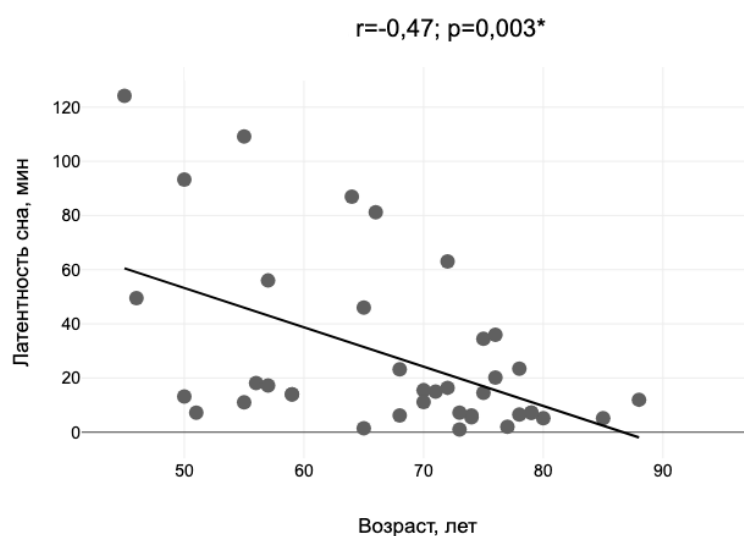


Рисунок 21 – График зависимости латентности сна от возраста больных. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Проведенное нами исследование показало, что ЛС не была связана со степенью неврологического дефицита, депрессией, когнитивными функциями, тревогой, качеством жизни, усталостью и гиперсомноленцией при поступлении и выписке ($p > 0,05$). При оценке взаимосвязи ЛС со степенью качества сна по PSQI при поступлении и выписке была выявлена прямая связь умеренной силы ($r=0,40$, $p=0,012^*$; $r=0,41$, $p=0,009^*$) (Таблица 33).

Таблица 33 – Корреляционные связи между показателями качества сна и ЛС при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
PSQI 1т – ЛС	0,40	0,012*
PSQI 2т – ЛС	0,41	0,009*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

ОВС было неоднозначным параметром, поскольку пребывание в отделении неврологии регионального сосудистого центра имеет особенности распорядка дня и некоторые ограничения. До начала исследования нами было рассчитано среднее время между выключением света в палатах и утренним пробуждением при выполнении лабораторных и иных мероприятий, оно составило 400 ± 20 минут. В условиях исследования этот период ночного сна соответствует достаточному ночному сну, такому критерию соответствовали 19 (48,7%) обследованных пациентов, у остальных 20 показатель ОВС составил менее 380 минут и был оценен как недостаточное количество сна. На рисунке 22 представлено распределение ОВС по полу обследованных пациентов, из которого следует, что продолжительность сна у женщин была существенно больше, чем у мужчин – медианы составили 327 ± 92 и 453 ± 90 минут соответственно, ($p < 0,05^*$).

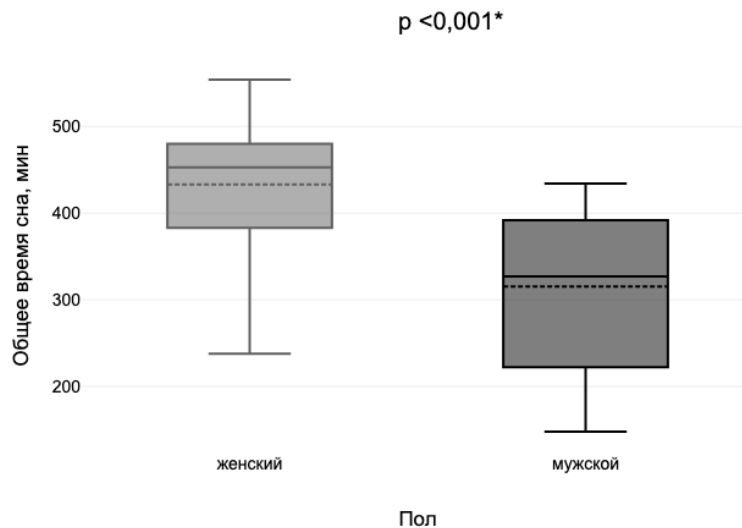


Рисунок 22 – Диаграмма зависимости общей продолжительности сна от пола обследованных пациентов. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Также нами была обнаружена умеренная прямая связь между общей продолжительностью и ЭС – чем дольше ночной сон, тем выше его эффективность – рисунок 23 ($p < 0,05^*$). Структуру сна, отраженную в относительной продолжительности (%) фаз S1, S2, S3, REM, оценивали в соответствии с принятыми в качестве нормы значениями (Carskadon M.A., Dement W.C., 2005). Указанным параметрам соответствовали 15 пациентов, их полисомнографические показатели представлены в таблице 34.

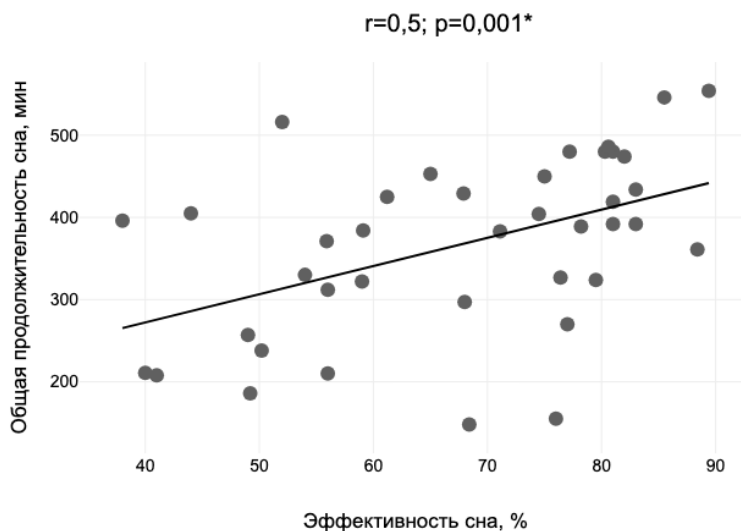


Рисунок 23 – График корреляционной зависимости общей продолжительности и эффективности ночного сна. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таблица 34 – Параметры ночного сна в группе пациентов, соответствующей принятым нормам по структуре сна

Параметр	M \pm SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n
ЭС, %	81,00	78,85 – 82,50	15
ЛС, мин	14,00	8,60 – 21,85	15
ОВС, мин	437,35 \pm 57,83	405,32 – 469,37	15
S1, %	13,00	9,80 – 18,00	15
S2, %	42,63 \pm 9,46	37,39 – 47,87	15
S3, %	22,02 \pm 6,16	18,61 – 25,43	15
REM, %	19,57 \pm 5,14	16,72 – 22,41	15
ППБЗ, мин	71,18 \pm 50,86	43,02 – 99,34	15
ИАГ	23,40	11,70 – 38,80	15

При анализе показателей ППБЗ мы установили, что они обратно коррелируют с эффективностью сна ($p < 0,05^*$) – эффективность сна тем ниже, чем выше суммарное время периодов пробуждения (Рисунок 24).

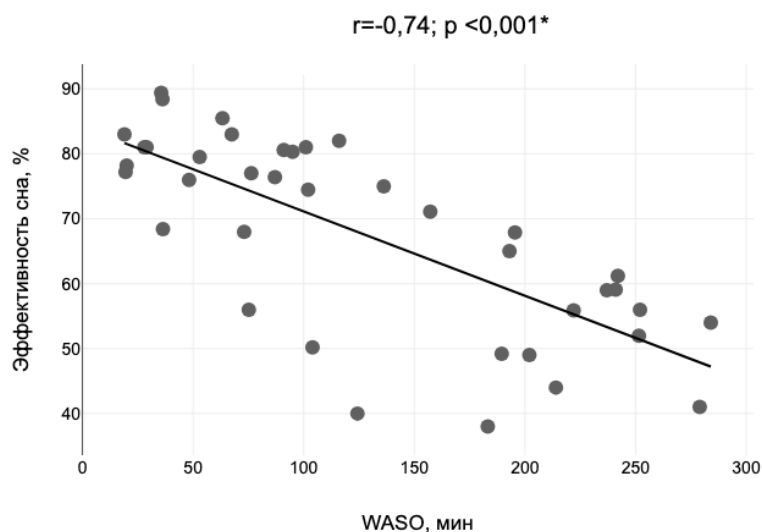


Рисунок 24 – График корреляционной зависимости эффективности ночного сна от суммарной продолжительности периодов пробуждений в течение сна. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

ИАГ, автоматически рассчитанный при анализе ПСГ, мы сравнивали со степенью выраженности дневной сонливости и риска развития СОАС, данными дневника сна и ИМТ. У пациентов группы «Гиперсомноленция» ИАГ был достоверно выше ($p = 0,002^*$, $p = 0,049^*$; $p = 0,033^*$, $p < 0,001^*$ соответственно)

(Таблица 35). При оценке ИАГ в зависимости от ИМТ не было выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

При оценке ИАГ в зависимости от выявленных с помощью дневника сна изменений, мы обнаружили, что у пациентов с гиперсомноленцией индекс апное-гипопное был достоверно выше по сравнению с пациентами с другими диссомниями ($p < 0,05^*$). При этом мы обратили внимание на то, что медиана значений у пациентов с гиперсомноленцией оказалась выше таковой в подгруппе нормы (31 против 20,8), несмотря на отсутствие значимых различий.

Таблица 35 – Межгрупповой анализ значений ИАГ в зависимости от наличия или отсутствия гиперсомноленции по данным шкал ESS и KSS

Шкала	Группа	ИАГ			U/t	p
		Me/ M \pm SD	Q ₁ – Q ₃ / 95% ДИ	n		
ESS 1т	Без гиперсомноленции	17,00	12,00 – 22,70	17	78	0,002*
	Гиперсомноленция	33,35	27,57 – 46,75	22		
ESS 2т	Без гиперсомноленции	22,00	12,50 – 30,20	23	116,5	0,049*
	Гиперсомноленция	33,35	24,50 – 42,25	16		
KSS 1т	Без гиперсомноленции	18,00	12,50 – 28,20	19	114	0,033*
	Гиперсомноленция	31,50	22,52 – 46,25	20		
KSS 2т	Без гиперсомноленции	19,14 \pm 10,84	14,34 – 23,95	22	-3,83	0,001*
	Гиперсомноленция	45,12 \pm 26,33	31,58 – 58,66	17		

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

На рисунке 25 отражены значительные различия значения ИАГ в зависимости от степени риска СОАС – у пациентов группы высокого риска ИАГ

был значительно выше ($p < 0,05^*$).

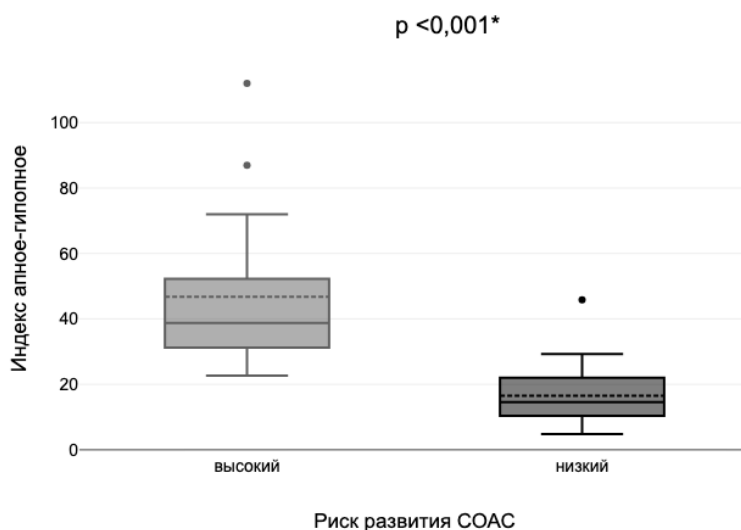


Рисунок 25 – Диаграмма зависимости индекса апное-гипопное от степени риска развития СОАС по данным Берлинского опросника. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Следует отметить, что в большей части научной литературы, посвященной анализу сна, критерии латентности сна МТЛС (ЛСМТЛС) отличаются от типичного определения начала ночного сна (стадия II или 10 непрерывных минут сна). В настоящее время общепринятая точка зрения такова: ЛСМТЛС — это время в минутах, прошедшее от выключения света до первых 30 секунд периода, засчитываемого как сон. Принято считать, что средняя латентность ко сну более 14 минут является нормой. В связи с этим, принимая во внимание условия нашего исследования, а также возраст пациентов и острый период ИИ, мы считали показателем гиперсомнии среднюю ЛСМТЛС в 11 и менее минут при условии соответствия норме показателей предшествующего ночного сна.

В исследованной выборке (34 пациента) медиана ЛСМТЛС составила 10 минут [8,03 – 14,95], минимальное и максимальное значения составили 2,3 и 20 минут соответственно. При анализе зависимости ЛСМТЛС от уровня гиперсомноленции в динамике была установлена заметная обратная связь (Таблица 36, $p < 0,05^*$) – более короткое время засыпания во время МТЛС соответствовало более высокой степени гиперсомноленции.

Таблица 36 – Корреляционные связи между выраженностью гиперсомноленции в динамике и ЛСМТЛС

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
ЛСМТЛС – ESS 1т	-0,58	< 0,001*
ЛСМТЛС – ESS 2т	-0,50	0,003*
ЛСМТЛС – KSS 1т	-0,56	< 0,001*
ЛСМТЛС – KSS 2т	-0,66	< 0,001*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

При проведении межгруппового анализа у пациентов в группе «Гиперсомноленция» мы выявили достоверно меньшую ЛСМТЛС по сравнению с пациентами группы «Без гиперсомноленции» (Рисунок 26, $p < 0,05^*$).

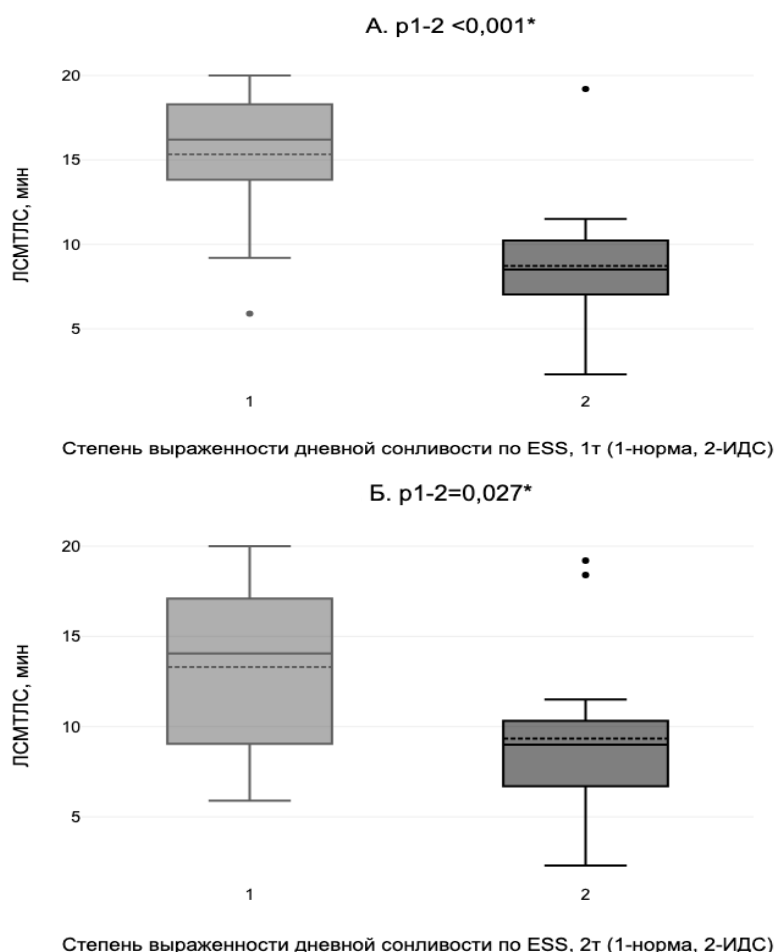


Рисунок 26 – (А), (Б) – диаграммы зависимости степени выраженности гиперсомноленции по шкале ESS от ЛСМТЛС в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами было обнаружено статистически значимое различие при сравнении средней ЛСМТЛС в подгруппах низкого и высокого риска апное во сне по данным ВQ ($p < 0,05^*$). Как следует из рисунка 27, у пациентов, соответствовавших группе высокого риска апное, отмечена существенно более низкая ЛСМЛС. Это наблюдение в дальнейшем учитывалось нами при дифференциальной диагностике ПГ с гиперсомнией, обусловленной нарушениями дыхания во время сна.

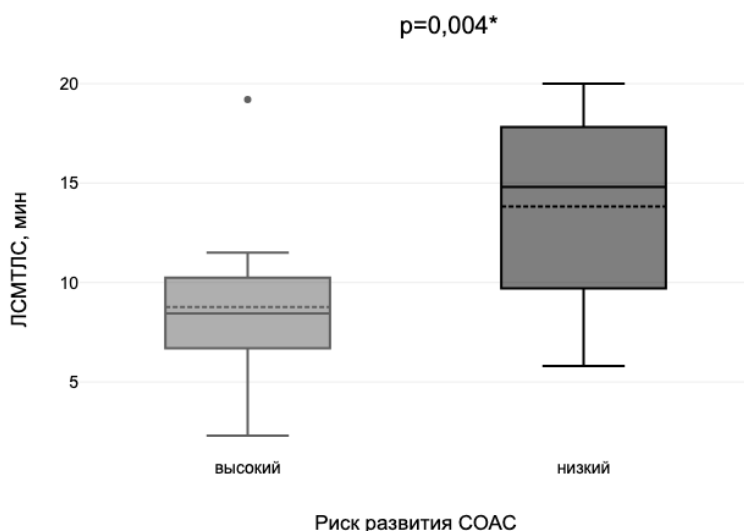


Рисунок 27 – Диаграмма зависимости значения степени риска развития СОАС от ЛСМТЛС. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

На рисунке 28 продемонстрирован результат анализа средней ЛСМТЛС в сравнении с данными дневников сна обследованных пациентов. Так, самая низкая латентность сна отмечена в подгруппе пациентов с гиперсомноленцией ($p < 0,05^*$).

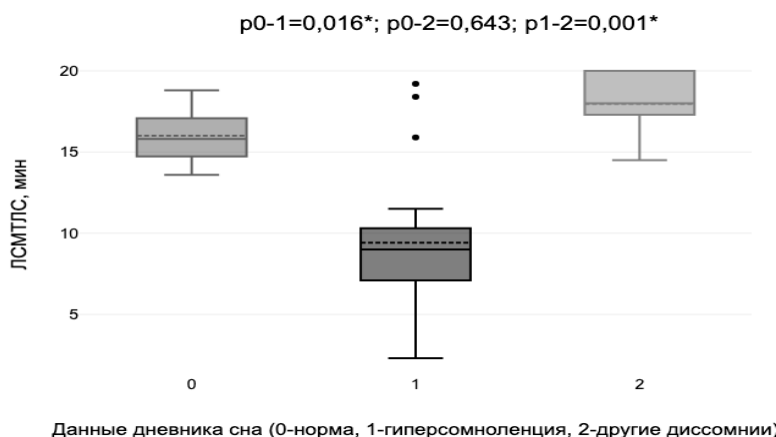


Рисунок 28 – Диаграмма зависимости данных дневника сна от средней латентности сна по результатам МТЛС. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, с учетом всех полученных данных нейропсихологического и нейрофизиологического исследований, нами был разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных РСГ, представленный на рисунке 29.

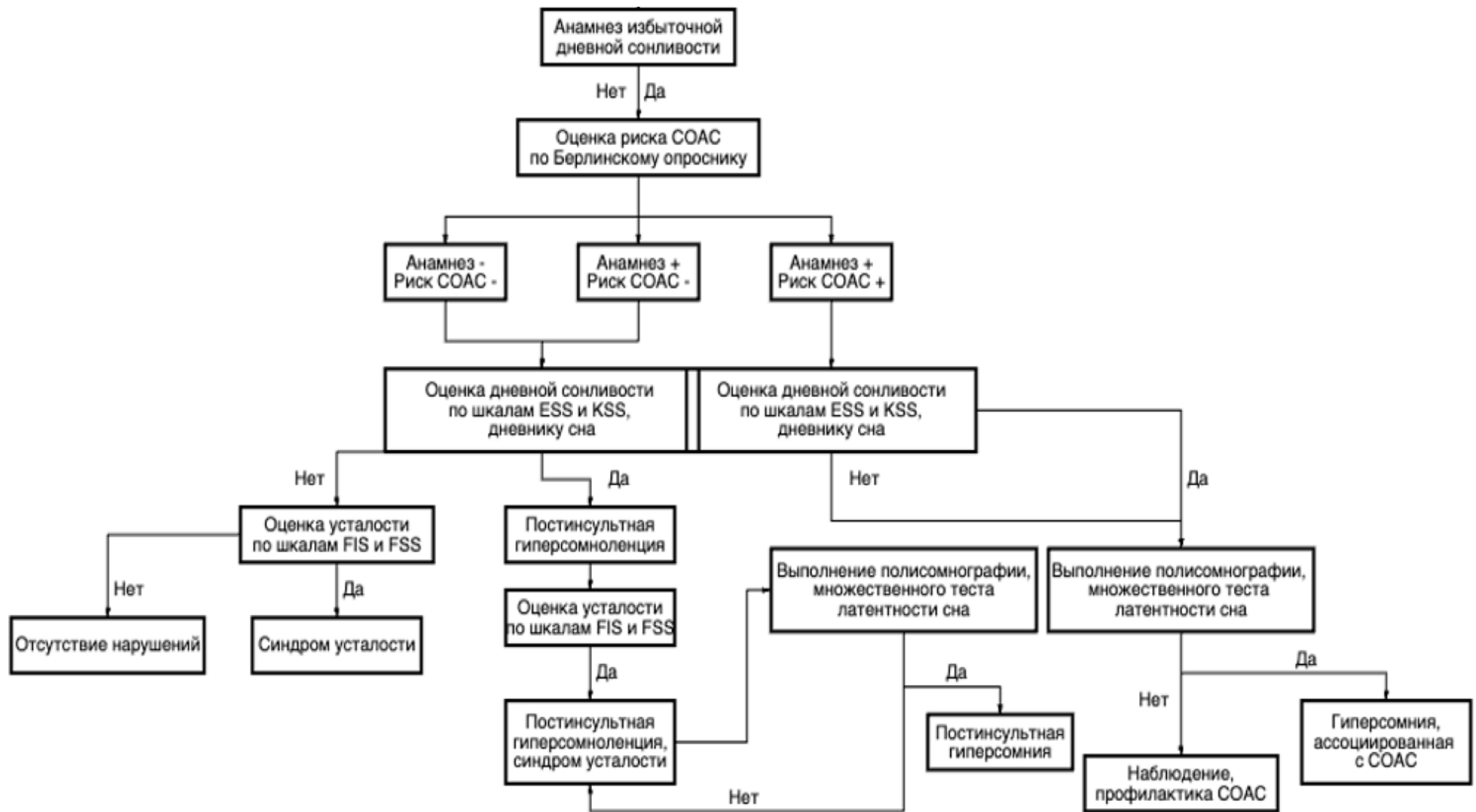


Рисунок 29 – Алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции

Для наглядного представления принципов использования этого алгоритма приводим описание клинических случаев.

Клинический случай №1.

Пациентка К. (и/б 45351/A23), 64 лет, с отягощенным анамнезом по гипертонической болезни, субкомпенсированной, с нецелевыми цифрами АД (до 220/120 мм.рт.ст.) и пароксизмальной формой ФП. Индекс массы тела 22,5 кг/м². Госпитализирована с остро возникшим неврологическим дефицитом в виде левостороннего гемипареза, дизартрии умеренной степени выраженности через 5 часов от начала заболевания. При поступлении NIHSS 4 балла, Barthel 70 баллов, Rankin 3 балла, Rivermead 7 баллов. По данным экстренной спиральной КТ (СКТ) ГМ – картина ОНМК в бассейне правой средней мозговой артерии (ПСМА) (M2 сегмент), КТ-признаки гемангиом правой гемисферы. По данным ЭКГ – синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 85 уд. в мин., признаки увеличения левого предсердия, межпредсердная блокада, признаки гипертрофии левого желудочка, изменения реполяризации передне-перегородочной области. ТЛТ не выполнялась вследствие позднего поступления пациентки в стационар, решено выполнить церебральную ангиографию (ЦАГ) для определения возможности реканализации ПСМА. Ангиографически справа: признаки стеноза до субокклюзии M2 сегмента правой СМА; слева: ОСА, НСА, ВСА – без значимого стенозирования, кровоток удовлетворительный. Учитывая клинические данные (балл по NIHSS 4) и отсутствие тромбоза, окклюзирующего кровоток, эндоваскулярная тактика не показана, начата ранняя реабилитация, вторичная профилактика ОНМК. По данным МРТ ГМ – картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне ПСМА, сосудистых очагов в веществе головного мозга, расширения субарахноидального пространства, менингиомы правой теменной области (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Магнитно-резонансная томография (режим DWI) головного мозга пациентки К. (и/б 45351/A23). Стрелкой отмечен очаг ишемического инсульта

При уточнении сомнологического анамнеза пациентка жалоб на нарушение сна не предъявляет, однако отмечает, что после инсульта появилась склонность к дневному сну. В соответствии с данными Берлинского опросника риск СОАС характеризуется как низкий. По шкале ESS при поступлении и выписке 10 баллов (легкая сонливость); по KSS при поступлении 4 балла, при выписке 6 баллов (средний уровень сонливости). Согласно данным дневника сна 4/15 дней госпитализации отмечено по 1 часу дневного сна при достаточном ночном сне. По данным ночной ПСГ длительность ночного сна 6 часов 23 минуты; ЛС в пределах нормы; индекс ЭС в пределах нормы с учетом возраста и условий проведения ПСГ (71,1%); ИАГ 11,6. Пациентке выполнен МТЛС, засыпание отмечено в ходе 2 подходов, средняя ЛС составила 15,9 минут (Рисунок 31).

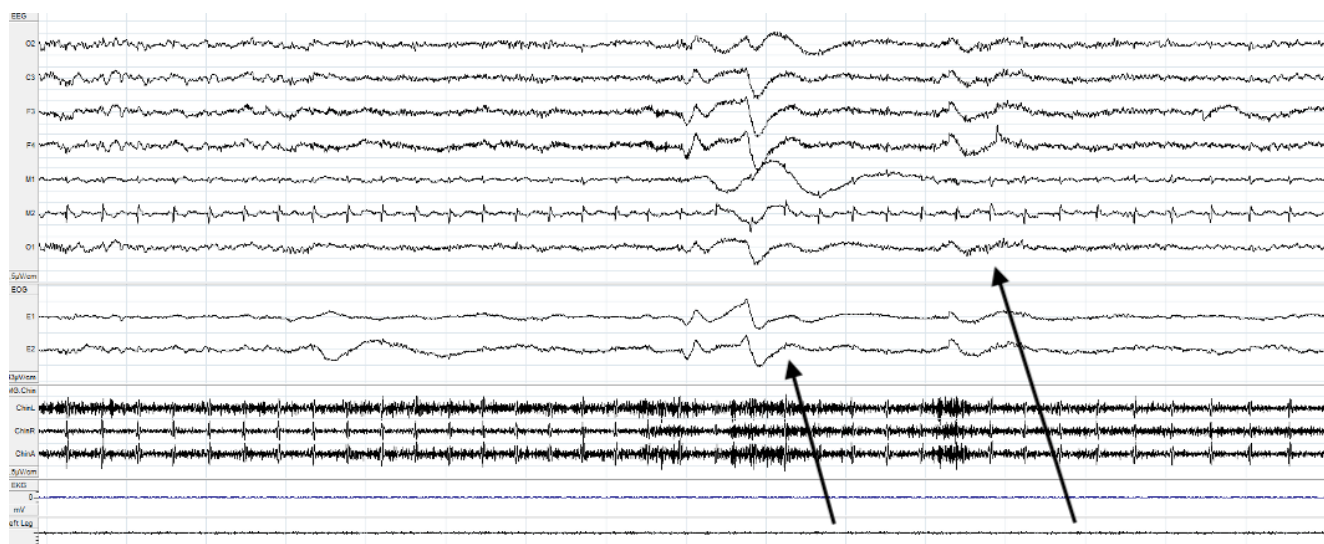


Рисунок 31 – Фрагмент записи МТЛС пациентки К. Регистрируется а-ритм бодрствования. Стрелками отмечены элементы наводки от электроприборов

Таким образом, пациентка не имеет анамнеза дневной сонливости, предшествующей ОНМК, однако в остром периоде инсульта появилась ИДС, подтвержденная оценкой по шкалам и дневнику сна. С учетом низкого риска СОАС и данных ПСГ и МТЛС у пациентки выявлена постинсультная гиперсомноленция.

Клинический случай №2.

Пациентка Л. (и/б 95418/A22), 78 лет, анамнез отягощен субкомпенсированной гипертонической болезнью с нецелевыми цифрами АД (до 190/100 мм.рт.ст.), острым ИМ. ИМТ 22 кг/м². Госпитализирована с остро возникшим неврологическим дефицитом в виде легкого правостороннего гемипареза, пареза мимической мускулатуры справа, моторной афазии через 6,5 часов от начала заболевания. При поступлении NIHSS 3 балла, Barthel 85 баллов, Rankin 3 балла, Rivermead 10 баллов. По данным экстренной СКТ ГМ – признаки ОНМК не выявлены. По данным ЭКГ – синусовая брадикардия с ЧСС 56 уд. в мин., признаки увеличения левого предсердия, рубцовые изменения передне-перегородочной области. ТЛТ противопоказана, начата ранняя реабилитация, вторичная профилактика ОНМК. По данным МРТ ГМ – картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА (ЛСМА), сосудистых очагов в веществе головного мозга, расширения субарахноидального пространства по конвекситальной поверхности лобных и теменных долей (Рисунок 32).

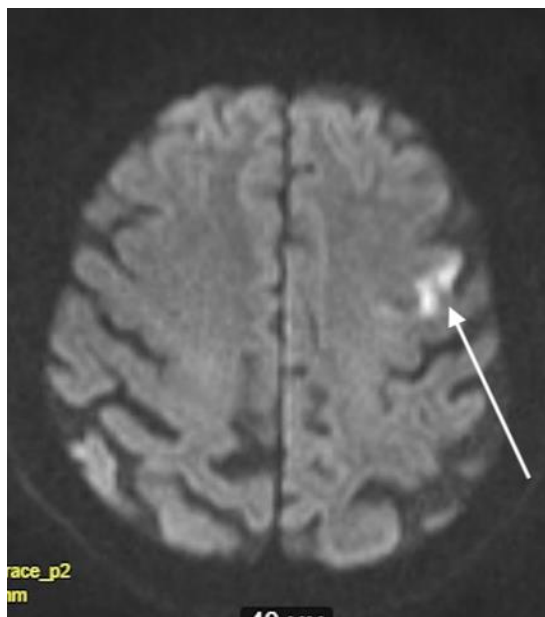


Рисунок 32 – Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки Л. (и/б 95418/A22). Стрелкой отмечен очаг ишемического инсульта в коре лобной доли левого полушария

При уточнении сомнологического анамнеза пациентка отмечает склонность к дневному сну в течение последних 9-10 лет, продолжающуюся на момент осмотра. В соответствии с данными Берлинского опросника риск СОАС характеризуется как высокий. По шкале ESS при поступлении 13 баллов, при выписке 12 баллов (умеренная сонливость); по KSS при поступлении и выписке 7 баллов (сонлива, но без труда поддерживает бодрствование). Согласно данным дневника сна 11/14 дней госпитализации отмечено по 1-2 часа дневного сна при достаточном ночном сне. По данным ночной ПСГ длительность ночного сна 8 часов 6 минут; ЛС в пределах нормы; индекс ЭФ в пределах нормы с учетом возраста и условий проведения ПСГ (80,6%); ИАГ 37,6. Пациентке выполнен МТЛС, в ходе каждого из 4 подходов отмечено засыпание, средняя ЛС составила 10,4 минут (Рисунок 33).

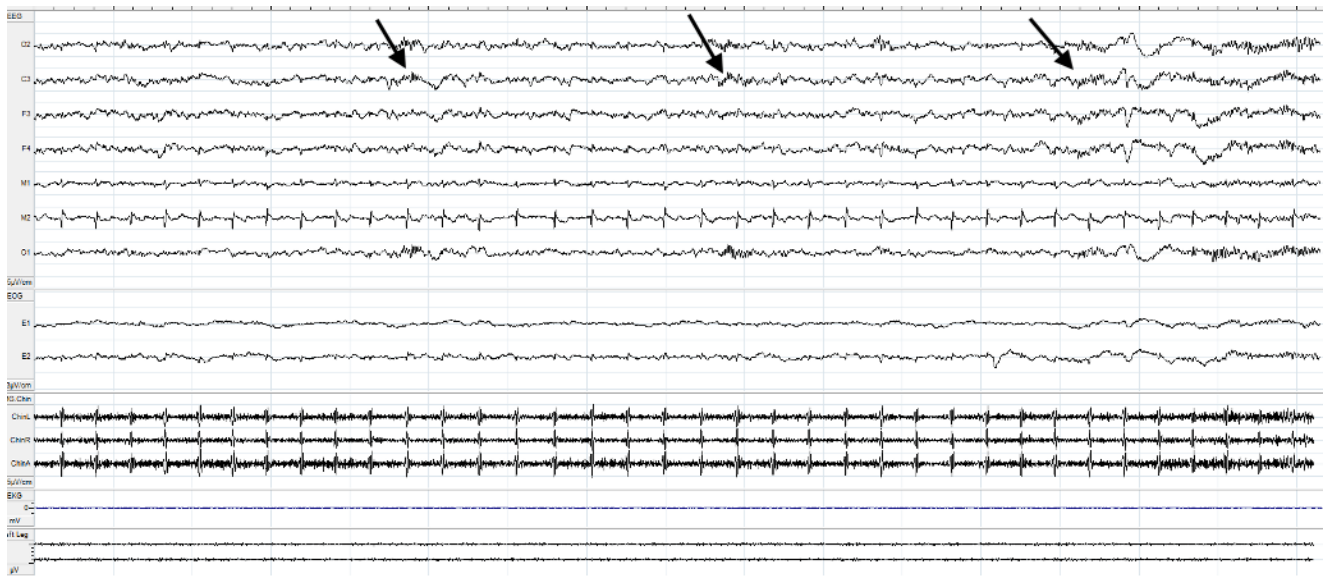


Рисунок 33 – Фрагмент записи МТЛС пациентки Л. Регистрируется σ -ритм с характерными сонными веретенами и К-комплексами. Стрелками отмечены сонные веретена

Таким образом, пациентка имеет длительный, предшествующий ОНМК анамнез дневной сонливости, которая подтверждена оценкой по шкалам и дневнику сна. С учетом высокого риска СОАС и данных ПСГ и МТЛС пациентке диагностирована вторичная гиперсомния, ассоциированная с СОАС.

Клинический случай №3.

Пациентка И. (и/б 128/A23), 57 лет, анамнез отягощен наследственной гипергомоцистеинемией высокой степени, малой аномалией сердца (открытое овальное окно). ИМТ 26 кг/м². Госпитализирована с остро возникшим неврологическим дефицитом в виде умеренного левостороннего гемипареза, левосторонней гемигипестезии, центрального пареза мимической мускулатуры слева, дизартрии умеренной степени выраженности через 3,5 часа от начала заболевания. При поступлении NIHSS 10 баллов, Barthel 25 баллов, Rankin 4 балла, Rivermead 4 баллов. По данным экстренной СКТ ГМ – признаки ОНМК не выявлены. По данным ЭКГ – синусовая брадикардия с ЧСС 56 уд. в мин., признаки увеличения левого предсердия, рубцовые изменения передне-перегородочной области. Выполнена ТЛТ в полном объеме, начата ранняя реабилитация, вторичная профилактика ОНМК. По данным МРТ ГМ – картина ОНМК по ишемическому типу в бассейне ПСМА, единичных очагов глиоза белого вещества ГМ сосудистого

характера (Рисунок 34).

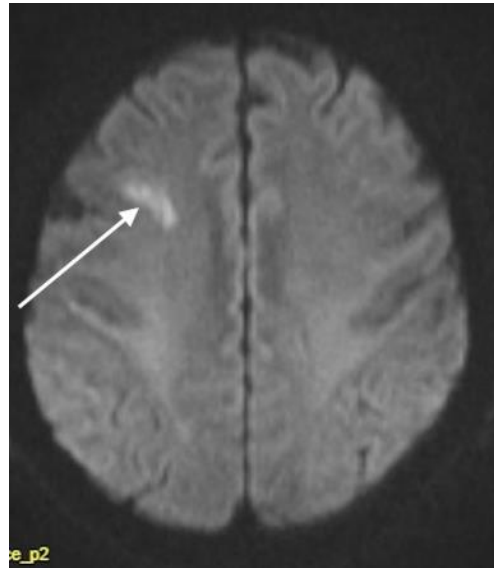


Рисунок 34 – Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки И. (и/б 128/A23). Стрелкой отмечен очаг ишемического инсульта

При уточнении сомнологического анамнеза пациентка субъективно жалоб на нарушение сна не предъявляет, однако отмечает, что после инсульта появилась склонность к дневному сну. В соответствии с данными Берлинского опросника риск СОАС характеризуется как низкий. По шкале ESS при поступлении 11 баллов, при выписке 10 баллов (легкая сонливость); по KSS при поступлении 7 баллов, при выписке 6 баллов (средний уровень сонливости). Согласно данным дневника сна 9/16 дней госпитализации отмечено по 1-1,5 часа дневного сна при достаточном ночном сне. По данным ночной ПСГ длительность ночного сна 8 часов 46 минут; ЛС в пределах нормы; индекс ЭС в пределах нормы с учетом возраста и условий проведения ПСГ (85,5%); ИАГ 7,5. Пациентке выполнен МТЛС, засыпание отмечено в ходе 3 подходов, средняя латентность сна составила 10,3 минут (Рисунок 35).

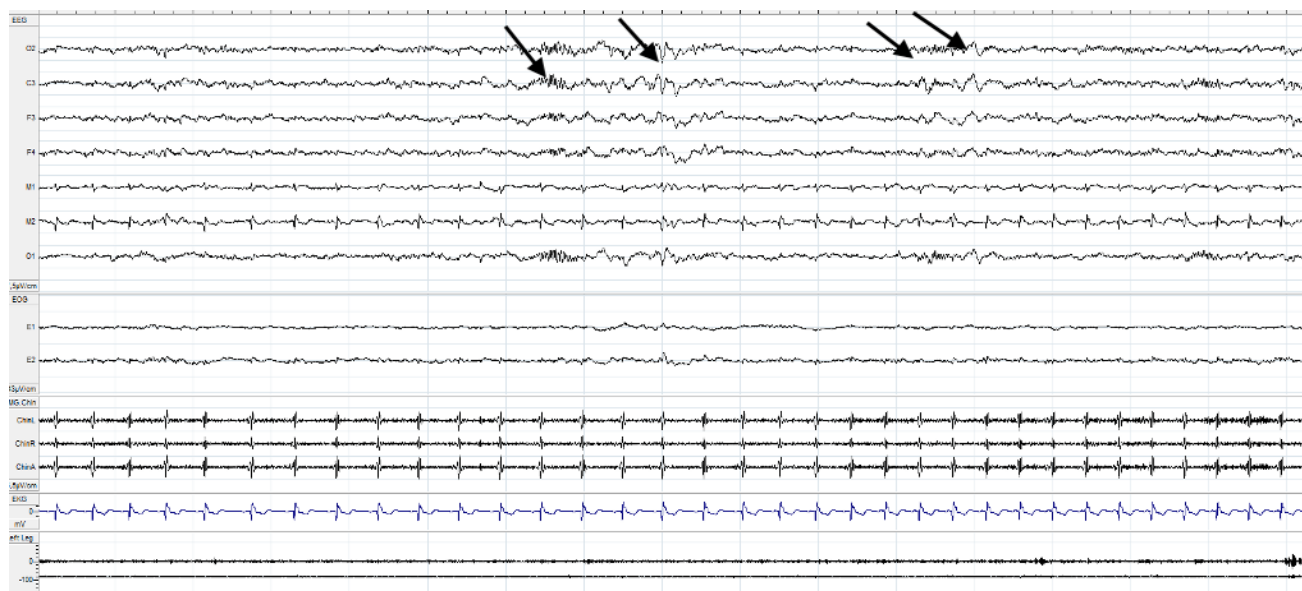


Рисунок 35 – Фрагмент записи МТЛС пациентки И. Регистрируется σ -ритм с характерными сонными веретенами и К-комплексами. Стрелками отмечены сонные веретена и К-комплексы

Таким образом, пациентка не имеет анамнеза дневной сонливости, предшествующей ОНМК, однако в остром периоде инсульта появилась ИДС, подтвержденная оценкой по шкалам и дневнику сна. С учетом низкого риска СОАС и данных ПСГ и МТЛС пациентке диагностирована ПГ.

Разработанный нами алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики РСГ позволил установить, что в структуре РСГ у 22 пациентов была диагностирована гиперсомноленция; среди пациентов с выполненными инструментальными исследованиями у 8 пациентов качество и количество сна не удовлетворяло описанным выше нормам, и их дневная сонливость либо не подтвердилась во время МТЛС, либо представляла собой компенсаторное явление, вызванное ухудшением ночного сна. У остальных 11 пациентов качество и количество сна соответствовали нормальным показателям, МТЛС был положительным. Среди этих пациентов у 8 согласно данным анамнеза, результатам Берлинского опросника и зафиксированного значения ИАГ была диагностирована гиперсомния вследствие СОАС; у 3 пациентов была диагностирована впервые возникшая ПГ.

3.3 Изменения уровней глутамата, гаммааминомасляной кислоты и ацетилхолина у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Мы проводили оценку значений лабораторных биомаркеров в динамике, а также их сопоставление со степенью выраженности неврологического дефицита, эмоциональных расстройств и гиперсомноленции с учетом референсных значений. Уровни всех биомаркеров в динамике находились в пределах референсных интервалов, соответствующих установленным производителем границам нормы.

Согласно данным корреляционного анализа значений исследуемых нейротрансмиттеров при поступлении и выписке, была установлена прямая заметная связь для глутамата ($r=0,57$; $p < 0,001$), ГАМК ($r=0,55$; $p < 0,001$), АХ ($r=0,66$; $p < 0,001$). Результаты оценки взаимосвязи показателей всех трех биомаркеров при поступлении и выписке приведены в таблице 37. Нами было установлено, что в первые 3 суток госпитализации уровни глутамата и ГАМК изменяются одновременно, их динамика имеет прямую зависимость.

Таблица 37 – Корреляционные связи между уровнем глутамата, ГАМК и ацетилхолина при поступлении и выписке

Оцениваемые параметры	Коэффициент корреляции Спирмена	p
Глутамат 1т – ГАМК 1т	0,24	0,034*
Глутамат 2т – ГАМК 2т	0,17	0,131
Глутамат 1т – АХ 1т	0,20	0,069
Глутамат 2т – АХ 2т	0,14	0,227
ГАМК 1т – АХ 1т	0,19	0,099
ГАМК 2т – АХ 2т	-0,08	0,501

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

Для проведения сравнительного анализа с контрольной группой мы разделили основную группу на подгруппы по степени тяжести инсульта и степени нарушения повседневной активности – «Легкая» (3-8 баллов по NIHSS; 75-100 баллов по Barthel), «Умеренная» (9-12 баллов по NIHSS; 50-74 баллов по Barthel), «Тяжелая» (13-15 баллов по NIHSS; 0-49 баллов по Barthel). Мы установили, что

значения глутамата в динамике не имели зависимости со степенью выраженности неврологического дефицита и уровнем активности пациентов исследуемой выборки ($p > 0,05$). При поступлении уровень ГАМК у пациентов с легким дефицитом был выше, чем в контрольной группе, а с тяжелым – ниже, при этом у пациентов с умеренным дефицитом абсолютные значения ГАМК были выше контрольных; в конце госпитализации значения ГАМК были выше у пациентов с более выраженной неврологической симптоматикой (Рисунок 36) ($p < 0,05$).

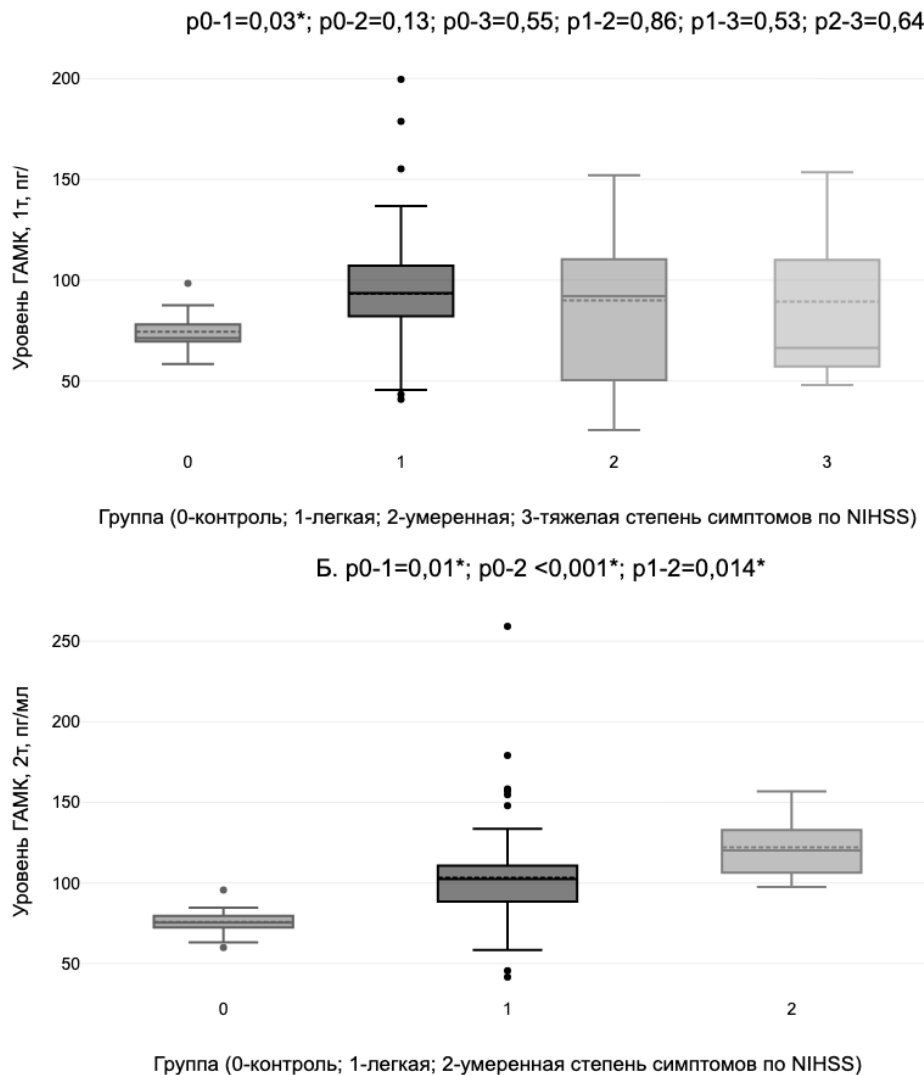


Рисунок 36 – (А), (Б) – диаграммы сравнения значений ГАМК в группе контроля и в основной группе в зависимости от степени тяжести инсульта в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Уровень АХ при поступлении был достоверно выше у пациентов со средней и тяжелой степенью неврологического дефицита по сравнению с пациентами с

легкой степенью тяжести симптомов инсульта и контрольной группой; во второй точке мы отметили более высокие значения АХ в группе пациентов с легкой степенью тяжести симптомов инсульта по сравнению с контрольной группой (Рисунок 37) ($p < 0,05$).

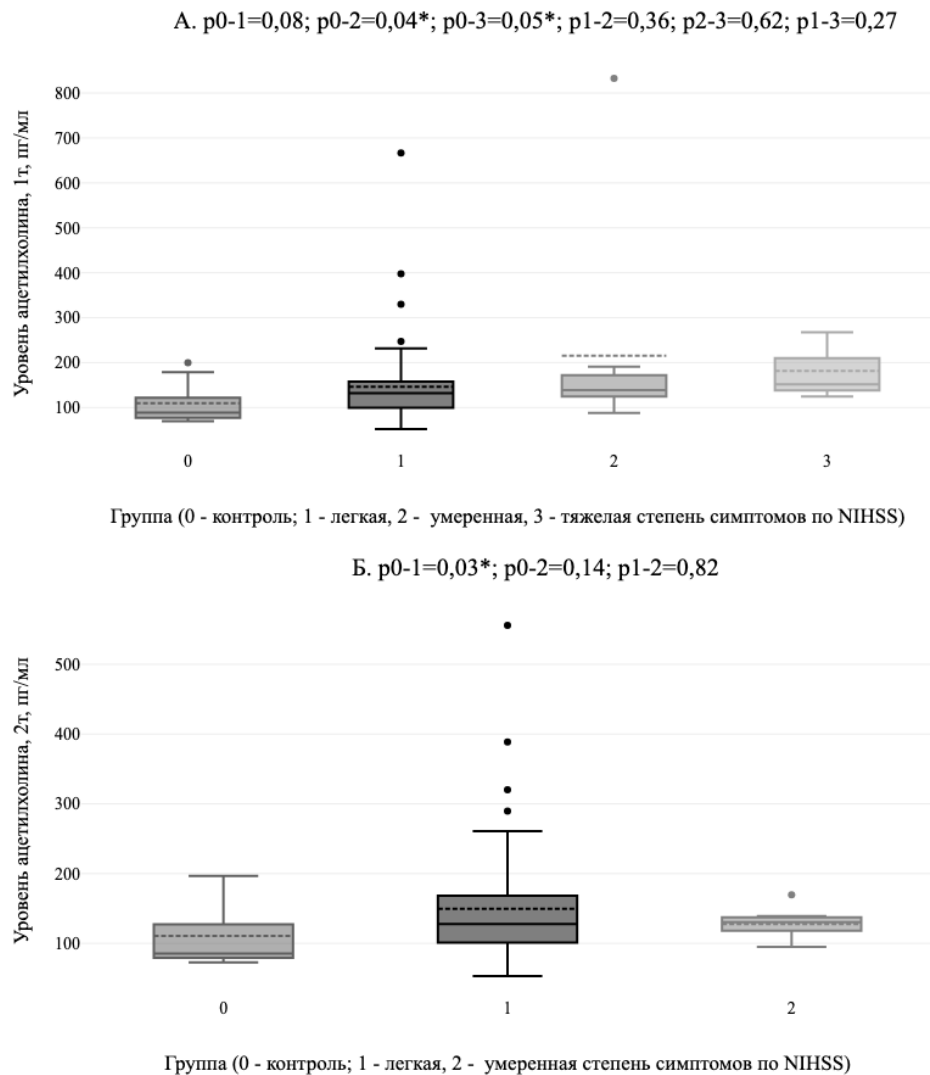


Рисунок 37 – (А), (Б) – диаграммы сравнения значений ацетилхолина в группе контроля и в основной группе в зависимости от степени тяжести инсульта в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами показано, что в начале госпитализации значения ГАМК у пациентов с легкой и средней степенью нарушения повседневной активности были выше, чем в контрольной группе; а у пациентов с тяжелой степенью нарушения повседневной активности уровень ГАМК был значимо ниже по сравнению с подгруппами

пациентов с легкой и средней степенью нарушения (рисунок 38) ($p < 0,05$). В конце госпитализации уровни ГАМК у пациентов с инсультом были достоверно выше по сравнению с пациентами контрольной группы (Рисунок 38) ($p < 0,05$).

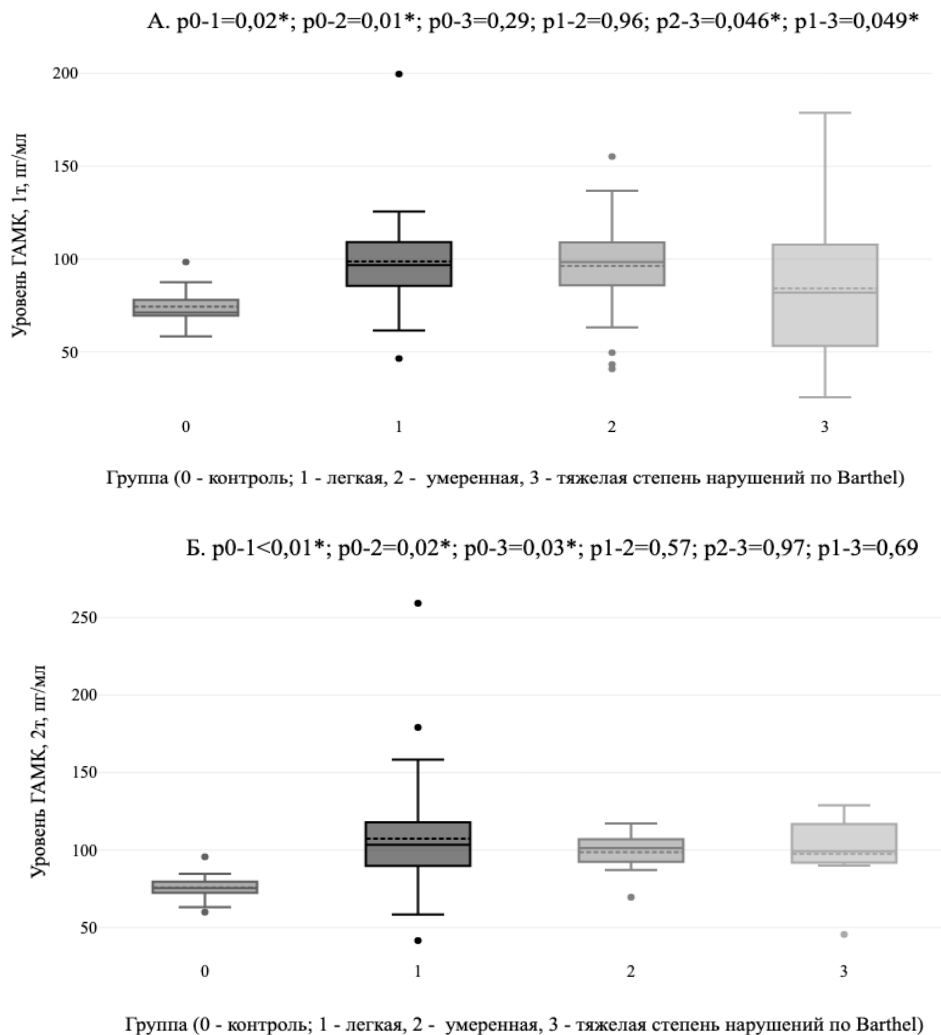


Рисунок 38 – (А), (Б) – диаграммы сравнения значений ГАМК в группе контроля и в основной группе в зависимости от нарушения мобильности пациента в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нами было установлено, что уровни АХ при поступлении и выписке у пациентов с легкой степенью нарушения повседневной активности были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$); в подгруппах пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения повседневной активности значения АХ значимо не отличались от таковых в контрольной группе и подгруппе с легкой степенью нарушения активности.

Для проведения сравнительного анализа с контрольной группой мы

разделили основную группу на подгруппы по степени выраженности депрессии – «Норма» (1-13 баллов по BDI II), «Легкая» (14-19 баллов по BDI II), «Умеренная» (20-28 баллов по BDI II). Доказано, что значения глутамата в динамике не имели зависимости со степенью выраженности депрессивного синдрома у пациентов исследуемой выборки ($p > 0,05$). Уровни ГАМК пациентов основной группы в динамике достоверно превышали таковые в контрольной группе ($p < 0,05$), но в отдельных подгруппах статистически значимо не отличались. Нами установлено, что значения АХ в динамике не имели зависимости со степенью выраженности депрессивного синдрома у пациентов исследуемой выборки ($p > 0,05$); однако у пациентов основной группы без депрессии уровень АХ в обеих точках был достоверно выше в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$) (Рисунок 39).

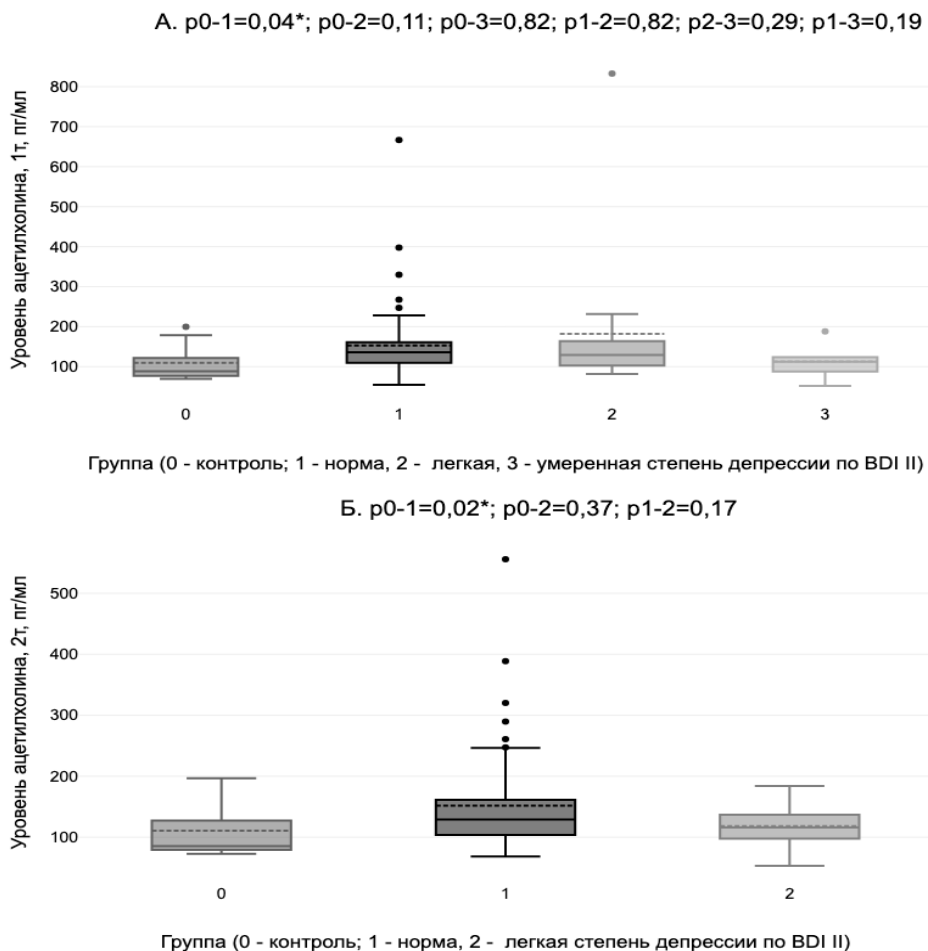


Рисунок 39 – (А), (Б) – диаграммы сравнения значений ацетилхолина в группе контроля и в основной группе в зависимости от степени тяжести симптомов депрессии по шкале BDI II в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для проведения сравнительного анализа с контрольной группой мы разделили основную группу на подгруппы по степени выраженности тревоги и депрессии по шкале HADS – «Норма» (0-7 баллов), «Субклиническая» (8-10 баллов), «Клиническая» (11-21 баллов). Показано, что значения глутамата в динамике не имели зависимости со степенью выраженности тревожного и депрессивного синдромов у пациентов исследуемой выборки ($p > 0,05$). При оценке значений биомаркеров в зависимости от степени выраженности тревожного синдрома в первой точке уровни ГАМК были достоверно выше в подгруппах «Норма» и «Клиническая», а во второй точке – во всех подгруппах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); а значения АХ в первой точке были достоверно выше в подгруппах «Норма» и «Субклиническая», а во второй точке – только в подгруппе «Норма» по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Анализ уровней ГАМК в зависимости от степени выраженности депрессивного синдрома показал, что при поступлении концентрация биомаркера была значимо выше только в подгруппе «Клиническая» по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с субклинической депрессией или без нее значения ГАМК не отличались между собой и от контрольной группы. На момент выписки у всех пациентов основной группы вне зависимости от наличия или отсутствия депрессивного синдрома уровень ГАМК был достоверно выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) (Рисунок 40).

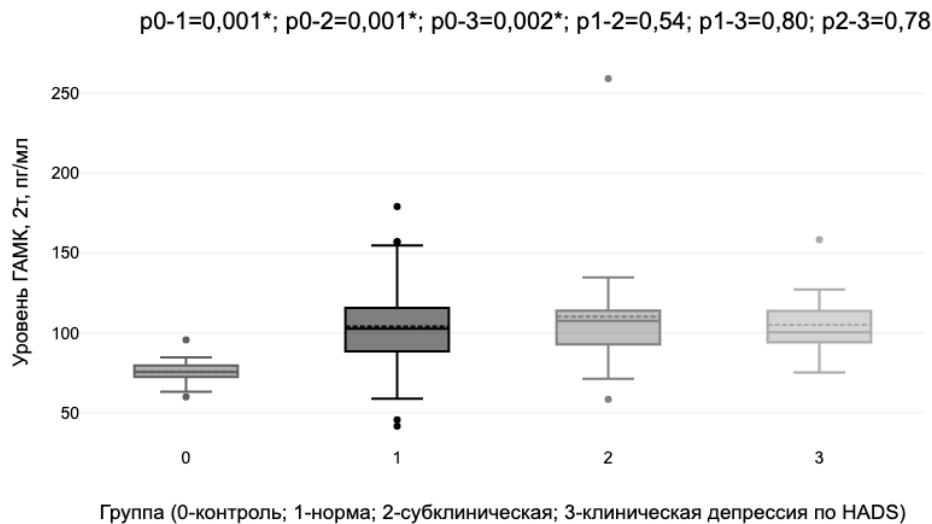


Рисунок 40 – Диаграмма сравнения значений ГАМК в группе контроля и в основной группе в зависимости от степени тяжести депрессии по шкале HADS при выписке. 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Межгрупповой анализ значений ацетилхолина в основной и контрольной группах не выявил статистически значимых различий в первой точке; во второй точке уровень АХ был достоверно выше в подгруппах «Норма» и «Субклиническая» по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), различий между подгруппами пациентов с депрессией и без нее не было выявлено.

Также несмотря на отсутствие достоверно значимых различий, нами отмечено, что абсолютные значения ацетилхолина у пациентов в подгруппах с тревожно-депрессивными синдромами на протяжении госпитализации были ниже, чем у пациентов без эмоциональных расстройств.

На основании данных психоневрологического и инструментального исследования в основной группе были выделены подгруппы пациентов с гиперсомнией («Гиперсомния») и с другими формами расстройств сна (гиперсомноленция, инсомния, парасомнии) («Другие диссомнии») – с подтвержденной гиперсомнией любого генеза и без таковой соответственно. Уровни глутамата, ГАМК и АХ групп сравнения и контроля представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Описание средних значений биомаркеров в группах сравнения и контроля

Биомаркер	Группы			p
	Гиперсомния ₁ (n=11)	Другие диссомнии ₂ (n=20)	Контроль ₀ (n=9)	
Глутамат 1т, нг/мл, Me [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, Me [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, Me [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, Me [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, Me [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 ($p < 0,05$); 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке

На основании проведенного нами межгруппового анализа было установлено, что уровни ГАМК при выписке и АХ в обеих точках в группе «Гиперсомния» достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05^*$), рисунок 41. Статистически значимых различий между группами по значениям глутамата в динамике и ГАМК при поступлении выявлено не было ($p > 0,05$), однако нужно отметить, что значения биомаркеров в группах сравнения превышали таковые в контрольной группе.

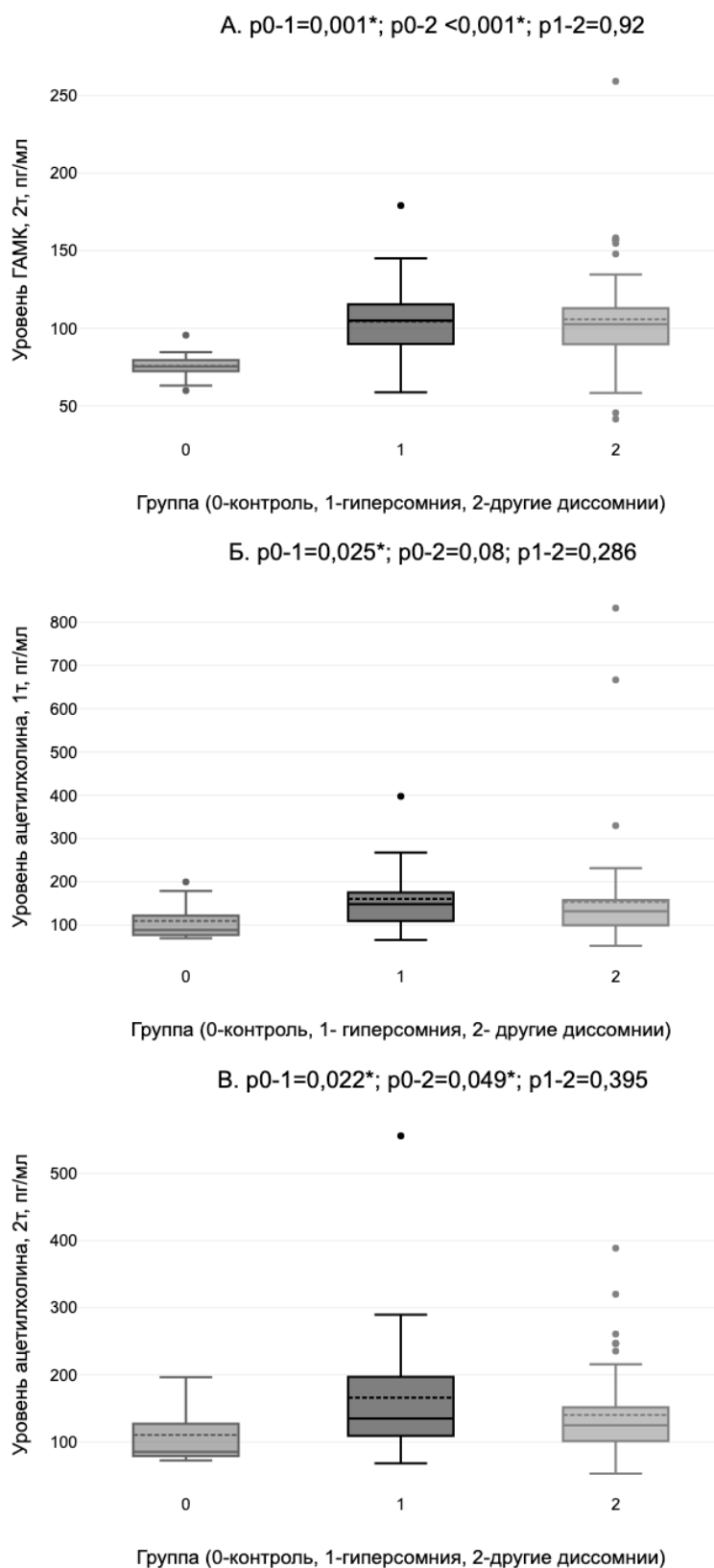


Рисунок 41 – (А), (Б), (В) – диаграммы сравнения значений ГАМК и ацетилхолина в группе контроля и в основной группе в динамике. 1т (1 точка) – показатель при поступлении; 2т (2 точка) – показатель при выписке. * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.4 Результаты функциональной МРТ у пациентов в остром периоде ишемического инсульта

Нами проведен анализ состояния функциональных связей ГМ между группами «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» и установили, что в первые 3 суток с момента ОНМК у пациентов в группе «Гиперсомния» наиболее значимые различия коннектома определялись в сетях между поясной и левой височной извилинами; правой височной корой и полушариями мозжечка; хвостатыми ядрами с двух сторон и структурами мозжечка; левым хвостатым ядром и нижними височными извилинами с двух сторон (Таблица 39).

Таблица 39 – Различия в функциональных сетях головного мозга между группами «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» ($p < 0,05$) при поступлении

Функциональные связи	T	p
Поясная извилина – левая височная извилина	2.74	0.0120
Правая средняя лобная извилина – задняя поясная кора	3.23	0.0038
Префронтальная кора – предклинье	2.35	0.0283
Префронтальная кора – задняя поясная кора	2.19	0.0394
Височная кора справа – левое полушарие мозжечка	3.85	0.0008
Височная кора справа – правое полушарие мозжечка	2.41	0.0247
Нижняя лобная извилина справа – мозжечок	2.72	0.0125
Левое хвостатое ядро – левое полушарие мозжечка	2.60	0.0162
Правое хвостатое ядро – червь мозжечка	2.46	0.0222
Левое хвостатое ядро – левая нижняя височная извилина	2.88	0.0088
Левое хвостатое ядро – правая нижняя височная извилина	2.17	0.0413

С использованием технологии графического изображения функциональных связей ГМ нами была построена трехмерная реконструкция, отражающая усиление и ослабление коннектомных путей (Рисунок 42). Межгрупповой анализ пациентов групп «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» при поступлении выявил достоверное ($p < 0,05$) усиление связей между следующими структурами: височной извилиной слева и поясной корой; латеральной зрительной сетью с обеих сторон и мозжечком; височной, лобной извилинами и предклиньем; правой верхней височной извилиной и мозжечком; левым хвостатым ядром и нижней височной

извилиной с обеих сторон; таламусом и веретенообразной височной извилиной с обеих сторон; префронтальной корой и левой островковой корой.

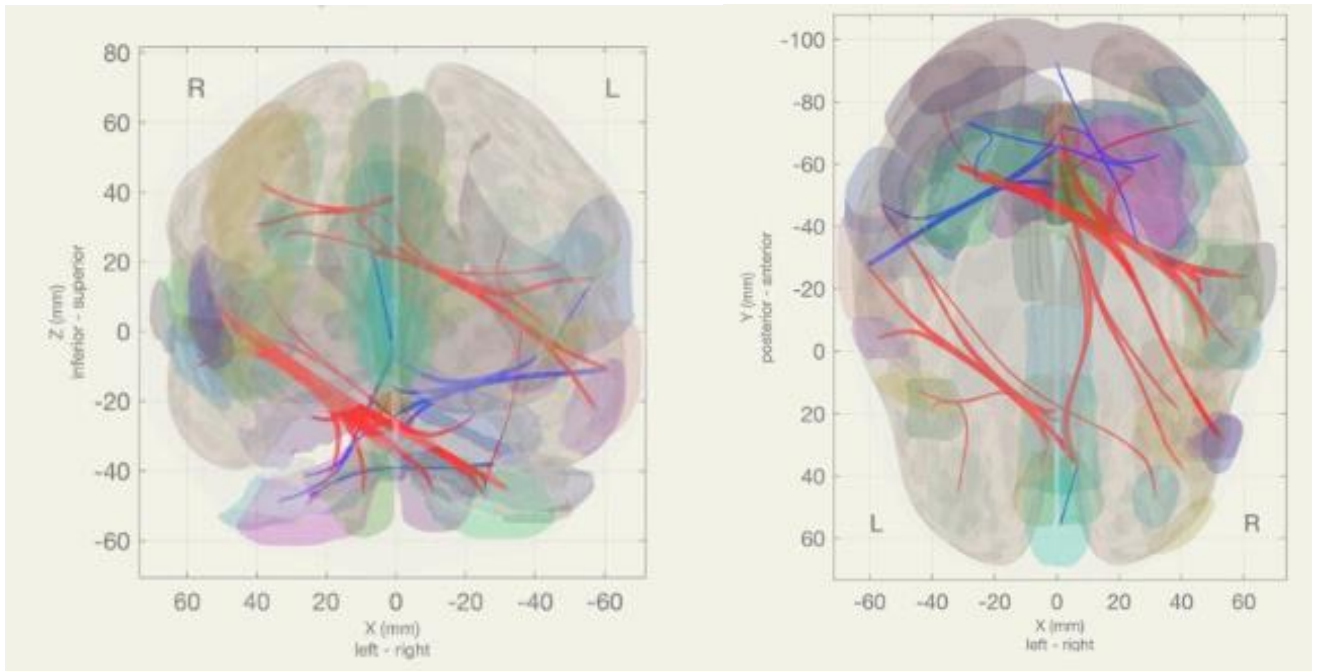


Рисунок 42 – Трехмерная реконструкция функциональных связей по данным межгруппового анализа пациентов групп «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» ($p < 0,05$) на 3 сутки госпитализации. Синим обозначены отрицательные функциональные связи между структурами головного мозга, красным – положительные ($p < 0,05$).

Примечание: представленная реконструкция была создана в ходе выполнения совместного проекта с кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации НМИЦ им. В.А. Алмазова и представлена в статье «Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта» авторов Трушиной Л.И., Терновых И.К., Филина Я.А., Алексеевой Т.М., Ефимцева А.Ю., Труфанова Г.Е. в журнале «Известия Российской Военно-медицинской академии», 2024. – Т. 43, № 3. – С. 279-289

Достоверное ослабление связей при межгрупповом анализе пациентов с гиперсомнией и пациентов с ИИ без расстройств сна ($p < 0,05$) при поступлении было нами обнаружено между следующими структурами: медиальной префронтальной корой и передними отделами поясной извилины; медиальной префронтальной корой и правой парацингулярной извилиной; мозжечком и латеральными зрительными сетями с обеих сторон; мозжечком и левой височной извилиной; предклиньем и правой височной извилиной.

Нами проводился межгрупповой анализ сетей покоя в группах пациентов «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции», выполняемый с формированием карт коннективности, отражающих изменение функциональной активности отдельных структур относительно фиксированной зоны интереса. В качестве такой зоны нами была определена медиальная префронтальная кора, как структура, принимающая участие в поддержании бодрствования и как один из ведущих компонентов сети пассивного режима работы мозга. В ходе исследования нами было выявлено снижение функциональной коннективности медиальной префронтальной коры с поясной извилиной и правой парацингулярной извилиной, а также повышение коннективности с правым полушарием мозжечка ($p < 0,05$). При построении карт коннективности относительно обоих таламусов нами определялось усиление коннектомных связей таламусов с полушариями и червем мозжечка ($p < 0,05$).

При анализе состояния функциональных связей ГМ между группами «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» при выписке были обнаружены статистически достоверные изменения коннектома ($p < 0,05$) между следующими структурами: правым миндалевидным телом и правой центральной покрывкой; правым миндалевидным телом и островковой корой с двух сторон; скорлупой справа и правой веретенообразной извилиной, правым полушарием мозжечка; скорлупой справа и левым гиппокампом (Таблица 40).

Таблица 40 – Различия в функциональных сетях головного мозга между группами пациентов с ишемическим инсультом и гиперсомнией; и пациентов с ишемическим инсультом без расстройств сна ($p < 0,004$) при выписке

Функциональные связи	T	p
Правое миндалевидное тело – правая центральная покрывка	3.66	0.0009
Правое миндалевидное тело – правая островковая кора	3.28	0.002650
Правое миндалевидное тело – левая островковая кора	3.23	0.003006
Правая скорлупа – правая веретенообразная извилина	3.51	0.001431
Правая скорлупа – гиппокамп слева	3.32	0.002370
Правая скорлупа – правое полушарие мозжечка	3.17	0.003461

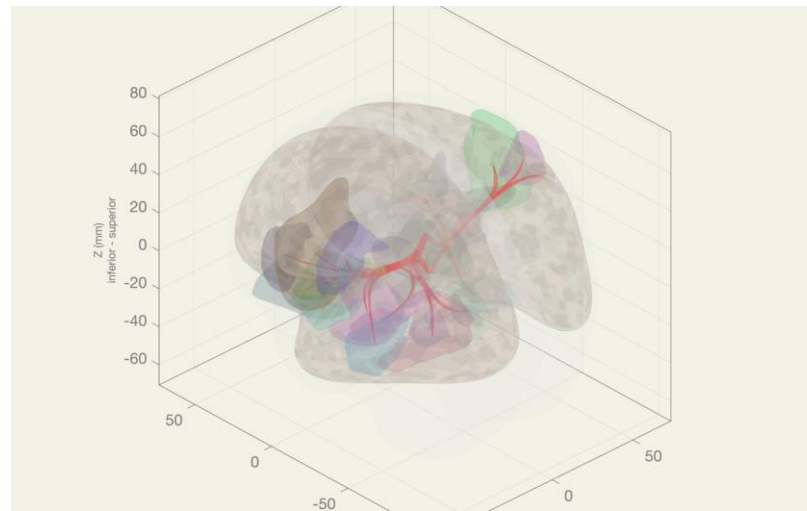


Рисунок 43 – Трехмерная реконструкция функциональных связей по данным межгруппового анализа пациентов групп «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» ($p < 0,05$) в динамике. Красным обозначено улучшение функциональных связей между структурами головного мозга ($p < 0,05$).

Примечание: представленная реконструкция была создана в ходе выполнения совместного проекта с кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации НМИЦ им. В.А. Алмазова и представлена в статье «Изменения функциональных связей головного мозга у пациентов с гиперсомнией в остром периоде ишемического инсульта» авторов Трушиной Л.И., Терновых И.К., Филина Я.А., Алексеевой Т.М., Ефимцева А.Ю., Труфанова Г.Е. в журнале «Известия Российской Военно-медицинской академии», 2024. – Т. 43, № 3. – С. 279-289

При использовании технологии графического изображения функциональных связей ГМ нами была построена трехмерная реконструкция, отражающая улучшение коннектомных путей (Рисунок 43). Межгрупповой анализ групп пациентов «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» в динамике выявил достоверное ($p < 0,05$) улучшение функциональных связей между следующими структурами: миндалевидным телом и островковой корой с двух сторон; правым миндалевидным телом и правой центральной покрывкой; скорлупой справа и правой веретенообразной извилиной, правым полушарием мозжечка; скорлупой справа и левым гиппокампом.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования нами установлено, что реперфузионная терапия выполнялась в основном пациентам с легкой степенью тяжести инсульта, соответствующей 3 – 8 баллов по NIHSS (Пирадов М.А. и соавт., 2020), чаще выполнялась ТЛТ (10 пациентов), 4 пациентам выполнены ТЭ и/или ТЛТ с ТЭ. Эти данные объясняются тем, что пациентов с инсультом легкой степени тяжести в нашей выборке было больше, нежели с неврологическим дефицитом более 8 баллов по NIHSS, кроме того, пациенты с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом могли иметь противопоказания к проведению ТЛТ. Также мы полагаем, что превалирование частоты проведения ТЛТ пациентам с исходно легкой степенью тяжести инсульта может быть связано с публикацией Российского клинического протокола реперфузионной терапии в начале 2019 г. (Шамалов Н.А. и соавт., 2019), в котором, в отличие от предыдущей версии, неврологический дефицит менее 4 баллов по NIHSS не являлся противопоказанием к применению ТЛТ. Аналогичные результаты были обнаружены в отечественных и зарубежных исследованиях (Дёмин Т. В. и соавт., 2021; Wang X. et al., 2024; Singh N. et al., 2024). Кроме того, у пациентов с более низкими показателями NIHSS тем не менее может наблюдаться длительная нетрудоспособность, что служит аргументом в пользу проведения ТЛТ пациентам с инсультом легкой степени тяжести при отсутствии противопоказаний.

По результатам исследования нами установлено, что уровень эмоциональных расстройств не зависел от объема очага поражения и кратности ИИ, тогда как для пациентов с неуточненным подтипом ИИ и правосторонней локализацией инсульта была характерна меньшая выраженность тревоги и депрессии. В настоящее время взаимосвязь постинсультных тревожно-депрессивных расстройств с латерализацией и локализацией очага поражения ГМ является предметом дискуссий. В недавнем исследовании немецких коллег тяжесть выявленной у пациентов с ИИ депрессии была связана с формированием очагов ишемии в префронтальной коре и нижней лобной извилине правого полушария ГМ, а симптомы тревоги

достоверно выявлялись у пациентов с левополушарными инсультами (Krick S. et al., 2023). В другой работе, выполненной совместно учеными из Германии, Великобритании и Швейцарии, появление эмоциональных расстройств было связано с левосторонней локализацией очага ИИ, преимущественно в таламусе (Scharf AC et al., 2023). Некоторыми авторами высказывалось предположение о том, что для правополушарных очагов ИИ характерно развитие тревоги, а для левополушарных – сочетанного тревожно-депрессивного расстройства (Nickel A, Thomalla G., 2017). В исследовании N. Wei и соавт. отмечена достоверная связь между правосторонней локализацией сосудистого очага поражения и риском развития тревожно-депрессивных расстройств в первые шесть месяцев после инсульта (Wei N. et al., 2015). Выявленная нами меньшая степень выраженности эмоциональных расстройств при поражении правого полушария также отражена в ряде публикаций (Hamani C. et al., 2011; Willner P. et al., 2013; Zhang Y. et al., 2017; Tynterova A. et al., 2022). Качество жизни, согласно нашим данным, было выше у пациентов с правосторонней локализацией очага ИИ, что может быть связано с меньшей представленностью эмоциональных расстройств у этой группы больных. Мы не обнаружили исследований, описывающих зависимость качества жизни пациентов от локализации сосудистых очагов поражения ГМ; лишь в одной работе были приведены схожие данные о лучшем качестве жизни пациентов с правосторонней острой субдуральной гематомой по сравнению с пациентами с левосторонней локализацией гематомы (Hoogslag VDN et al., 2022).

Согласно нашим данным, проявления усталости напрямую зависели от степени тяжести симптомов ИИ – они были выше у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, ограничением мобильности и нарушениями жизнедеятельности и ниже у пациентов с инсультом легкой степени тяжести без значимых ограничений. Несмотря на то, что некоторые авторы ставят под сомнение постоянство корреляций между физической усталостью и выраженностью неврологического дефицита (Jiang P et al., 2024), большинство исследований свидетельствуют об обратном (Paciaroni M, Acciarresi M., 2019; Norlander A. et al., 2024). Нами не была обнаружена взаимосвязь выраженности усталости с подтипом

и кратностью инсульта, объемом и локализацией очага, что подтверждается рядом работ (Mead GE et al., 2011; Radman N. et al., 2012; Kutlubaev MA et al., 2013); при этом в одном исследовании сообщалось о более высоком уровне усталости у пациентов с повторными инсультами (Glader EL et al., 2002).

Согласно полученным нами данным, между уровнем когнитивных функций пациентов с ИИ и когнитивным компонентом усталости не прослеживалась значимая связь. И хотя в некоторых статьях такая связь показана (Mahdavi N. et al., 2024; Zahmat Doost E, Zhang W., 2023), их результаты не подлежат сравнению с нашими данными ввиду существенных отличий в выборках пациентов, условиях и методологии проведения исследования. Также нами не была обнаружена связь усталости с наличием или отсутствием ИДС. Мы считаем, что эти данные указывают на то, что усталость является принципиально иным состоянием, нежели сонливость. Данная оценка связана с длительным отсутствием дефиниции этих расстройств – как уже упоминалось, термины «сонливость», «гиперсомния», «избыточная дневная сонливость» и «усталость» до недавнего времени использовались как синонимы.

Нами показано, что более выраженная гиперсомноленция характерна для пациентов с неуточненным патогенетическим подтипом ИИ и правосторонней локализацией очага поражения, при этом зависимость степени гиперсомноленции от объема ишемического очага и кратности инсульта не была обнаружена. Эти данные представляются интересными и имеющими перспективу для дальнейших исследований гиперсомноленции у пациентов в остром периоде ИИ. Проведя поиск по доступным литературным источникам, мы не обнаружили исследований, описывающих связь гиперсомноленции с конкретным подтипом ИИ; лишь в одной обзорной статье авторы описывали преобладание ИДС у пациентов с ИИ в бассейне левой средней мозговой артерии (Mims KN, Kirsch D., 2016). Однако авторами этой публикации для диагностики гиперсомноленции была выбрана только Эпвортская шкала; в то время как проведенное нами исследование включало комплексный анализ с использованием Эпвортской, Каролинской шкал и дневника сна. Описанная в ряде исследований связь дневной сонливости с факторами риска

сердечно-сосудистых заболеваний (Kojic B. et al., 2022; Goodman MO. et al., 2023) была нами подтверждена лишь частично – мы установили более высокий уровень гиперсомноленции у пациентов с наличием факторов риска кардиоэмболии, ведущим из которых была фибрилляция предсердий. Данные оценки сонливости по Эпвортской и Каролинской шкалам тесно коррелировали, однако методология использования этих шкал существенно отличается, поэтому несмотря на высокую воспроизводимость результатов, указанные инструменты не могут быть взаимозаменяемыми. ESS является опросником, с помощью которого пациент может оценить свои симптомы в течение некоторого периода времени, предшествующего опросу; в то время как KSS позволяет оценить степень сонливости только в момент контакта врача с пациентом. Мы считаем, что для получения наиболее полных и достоверных результатов оптимальным является одномоментное использование этих двух шкал в сочетании с заполнением пациентом дневника сна.

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. При проведении научного поиска не было обнаружено работ, описывающих взаимосвязь гиперсомноленции и постинсультных эмоциональных расстройств, но мы предполагаем, что полученные результаты могут быть связаны с латерализацией инсульта, так как нами выявлено преобладание симптомов сонливости и низкий уровень депрессии и тревоги у пациентов с правосторонними очагами инсульта. Также нами выдвинуто предположение о том, что хотя согласно современным представлениям, гиперсомноленция является в большей степени негативным следствием ОНМК (Mayer-Suess L. et al., 2024), она может частично нивелировать отрицательное влияние на восстановление и качество жизни других негативных последствий ИИ, в частности, тревожно-депрессивных расстройств, тем самым приобретая черты компенсаторно-адаптивного явления. Эта гипотеза подтверждается также данными о более высоком уровне качества жизни у пациентов с выраженными симптомами гиперсомноленции (Thorarinsdottir EH et al., 2019; Byun E. et al., 2020).

Установлено, что более выраженная гиперсомноленция возникает у пациентов с метаболическим синдромом и высокой степенью риска СОАС по данным Берлинского опросника, что свидетельствует о необходимости его использования в дифференциальной диагностике РСГ.

С целью объективизации информации о структуре сна, позволяющей корректно проводить интерпретацию МТЛС, в исследуемой выборке 39 пациентам была выполнена ночная ПСГ, из них 34 пациентам был проведен МТЛС. Необходимо отметить, что ПСГ представляет собой трудоемкое для специалиста и зачастую дискомфортное для пациента исследование, в связи с чем в ходе нашей работы мы столкнулись с высоким процентом отказов от проведения этого метода диагностики, что вкупе с жесткими критериями включения в исследование сократило общее число проанализированных больных. По этой же причине число пациентов с выполненной МТЛС оказалось меньше количества пациентов с ПСГ – в ходе исследования 5 пациентов пожаловались на дискомфорт от процедуры и отказались от дальнейшей инструментальной диагностики. В исследованной выборке (34 пациента) медиана ЛСМТЛС составила 10 минут, что несколько ниже усредненной нормы для здоровых лиц по данным литературы, находящейся в пределах 12 – 14 минут (Littner MR et al., 2005; Krahn LE et al., 2022). Нами была показана высокая согласованность данных Эпвортской и Каролинской шкал с результатами МТЛС – меньшее время засыпания во время МТЛС соответствовало патологическому уровню сонливости. Также время латентности сна было значимо ниже у пациентов группы высокого риска СОАС, что учитывалось нами при дифференциальной диагностике ПГ с гиперсомнией, обусловленной нарушениями дыхания во время сна.

ЭС является одним из самых базовых и в то же время значимых его показателей. Обнаруженное в нашей выборке снижение ЭС по сравнению со средним значением таковой (80%) у здоровых лиц старшего возраста подтверждается данными многочисленных исследований (Miano S. et al., 2022; Brunetti V. et al., 2022; Pellegrini M. et al., 2023; и другие). Однако необходимо учесть, что такое изменение может быть следствием как ОНМК, так и стресс-

реакции организма, дискомфорта пациента вследствие нахождения в новой обстановке, наличия болевого синдрома, методологических особенностей проведения ПСГ и других факторов.

Нами обнаружена лучшая ЭС у пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ по сравнению таковой у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ. Этот факт можно объяснить разными причинами, в том числе можно предположить, что эффективность сна выше у пациентов с СОАС, который чаще ассоциируется с эмболическим инсультом за счет общности факторов риска СОАС и нарушений ритма, таких как ожирение, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др. Тем не менее, нам не удалось обнаружить эти закономерности в нашей выборке, а литературный поиск показал, что современные исследователи не находят какой-либо взаимосвязи СОАС с отдельными подтипами ИИ (Li P. et al., 2023), кроме того, работы, посвященные оценке эффективности сна при разных подтипах инсульта, отсутствуют.

ЛС у пациентов старшего и пожилого возраста в нашей выборке была существенно ниже в сравнении с пациентами среднего возраста, что объясняется возрастными особенностями и подтверждается другими исследованиями (Булгакова С.В., Романчук Н.П., 2020; Huang CJ et al., 2024; Ohayon MM et al., 2024). Проведенное нами исследование показало, что время латентности сна не было связано со степенью неврологического дефицита, когнитивными функциями, выраженностью эмоциональных расстройств. В нашем исследовании показано, что у пациентов с большей ЛС было выше качество сна по данным Питтсбургского опросника; такой результат может быть связан с тем, что в структуре PSQI есть вопросы о времени, необходимом для засыпания, и этот параметр вносит существенный вклад в формирование итогового балла.

Как уже было указано, ОВС в условиях нашего исследования сложно однозначно интерпретировать, поскольку условия сна пациентов в отделении неврологии регионального сосудистого центра имеют определенные особенности. Нами показано, что продолжительность и эффективность сна у женщин была существенно больше, чем у мужчин, что подтверждается данными актуальных

исследований (Perger E. et al., 2024); большая продолжительность ночного сна в нашей выборке была ассоциирована с большей его эффективностью, что является логичным с точки зрения физиологии сна и аргументирует восстановительную теорию сна. Отмеченное нами снижение эффективности ночного сна при увеличении ППБЗ также согласуется с физиологией сна и здравым смыслом и свидетельствует о том, что даже микропробуждения в определенном количестве способны значимо снижать эффективность ночного сна, что открывает перспективы дальнейшим исследованиям по уменьшению числа микропробуждений с использованием медикаментозных и немедикаментозных методов.

Полученные нами данные о том, что у пациентов с гиперсомноленцией был значимо выше ИАГ, объясняются высоким процентом пациентов с диагностированным СОАС в нашей выборке – 25 человек (31,25%). Предполагая тесную связь ИАГ с ИМТ, мы провели соответствующий анализ, однако не обнаружили значимых корреляций; это может быть связано с мультифакториальностью СОАС – ИАГ может зависеть не только от ИМТ, но и патологии ЛОР-органов. В ходе литературного поиска были обнаружены сообщения исследователей о том, что ИАГ у пациентов с инсультом не зависит от ИМТ, а также от пола и возраста пациентов (Jeon H. et al., 2017). В нашем исследовании ИАГ был достоверно выше у пациентов с высоким риском СОАС по данным Берлинского опросника. Таким образом очевидно, что результаты комплексного интервьюирования относительно нарушений дыхания во сне и инструментальной диагностики совпадают.

С учетом всех полученных данных нами был разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики РСГ, который заключается в последовательной оценке в течение первой недели острого периода ИИ данных анамнеза гиперсомноленции с оценкой риска СОАС по Берлинскому опроснику, оценке степени выраженности гиперсомноленции и усталости по шкалам PSQI, ESS, KSS, FIS и FSS и дневнику сна с последующим выполнением ПСГ и МТЛС при подозрении на гиперсомноленцию с формированием представления об истинной ПГ, гиперсомнии, ассоциированной с СОАС или компенсаторной

дневной сонливости вследствие недостаточного количества или качества ночного сна. Учитывая тот факт, что среднее время ЛСМТЛС не обладает абсолютной специфичностью для верификации гиперсомний (Kretzschmar U. et al., 2016; Littner MR et al., 2005), мы считаем целесообразным комплексный подход, сочетающий в себе нейропсихологический (шкалы и дневник сна) и инструментальный (ПСГ и МТЛС) методы.

При анализе уровней лабораторных биомаркеров установлено, что они находились в пределах референсных интервалов, соответствующих установленным производителем границам нормы. Некоторые авторы описывают теорию референсных интервалов как «незаконченную симфонию» – к началу XXI века с появлением концепции персонализированной медицины клиницисты через консенсусные группы и практические руководства ввели понятия пределов принятия решений и отношения правдоподобия, создавая путаницу среди лаборантов и клиницистов при замене референсных значений и пределов принятия решений в лабораторных отчетах (Siest G. et al., 2013). Следует понимать, что многие лабораторные тесты представляют собой континуум, который ослабляет актуальность референсных интервалов, кроме того, границы между нормой и патологическими состояниями являются теневыми областями, подверженными влиянию многих биологических факторов; в таком случае использование единого порогового значения сомнительно (Siest G. et al., 2013; Ozarda Y. et al., 2018). В настоящее время считается, что несмотря на то, что биологические вариации различных биомаркеров имеют важное значение для мониторинга при продольных исследованиях, средние значения каждого биомаркера варьируют между субъектами исследования (Aziz N. et al., 2019). Из этого следует, что результат анализа каждого биомаркера следует интерпретировать с осторожностью даже при использовании установленных значений референсного интервала, а сравнение результатов анализа с аналогичными исследованиями и оценка изменений биомаркеров в динамике у пациентов с различными патологическими состояниями может быть более полезным, чем использование референсных значений (Aziz N. et al., 2019; Chuah TY et al., 2023).

В нашем исследовании показано, что в первые 3 суток ИИ уровни глутамата и ГАМК изменяются одновременно, их динамика имеет прямую зависимость. Это подтверждается данными ранних экспериментальных работ, показавших увеличение внеклеточного уровня ГАМК в ответ на чрезмерное высвобождение глутамата (Głodzik-Sobańska L. et al., 2004) по причине активации в условиях ацидоза глутаматдекарбоксилазы и торможения ГАМК-трансаминазы, что является способом нейропротекции на фоне глутаматной эксайтотоксичности в остром периоде ИИ (Neves D. et al., 2023).

Нами было показано, что уровни глутамата в динамике не имели зависимости со степенью выраженности неврологического дефицита и степенью активности пациентов исследуемой выборки. Это противоречит данным большинства работ, свидетельствующих о более высоких уровнях глутамата у пациентов с более тяжелой симптоматикой и неблагоприятным исходом ИИ (Castillo J. et al., 1996; Castillo J. et al., 1997; Meng XE et al., 2015; Huang Y. et al., 2023; Snider S. et al., 2023). В то же время существуют исследования, свидетельствующие об отсутствии значимых изменений уровня глутамата при ИИ по сравнению с контрольной группой (Zhang XN et al., 2023), в работе отечественных авторов не были также обнаружены изменения глутамата в зависимости от тяжести ИИ (Бейн Б.Н., Ежова А.А., 2008). Следует отметить, что в большей части рассмотренных нами исследований уровень глутамата оценивается не в сыворотке крови, а в плазме, что, безусловно, вносит свои коррективы в получаемые результаты наряду с отличиями в методологии. Кроме того очевидно, что изменения уровней отдельных лабораторных биомаркеров (в том числе аминокислот), зависят от самого поражения ЦНС; функционального состояния печени, обеспечивающей процессы синтеза аминокислот и их превращения; катаболизма белков; коморбидной патологии, оказывающей влияние на метаболизм аминокислот в организме и способной влиять на их баланс в биологических жидкостях.

Согласно полученным нами данным, при поступлении у пациентов с легко и умеренно выраженным неврологическим дефицитом уровень ГАМК был выше, чем в контрольной группе, а с тяжелым – ниже; к концу госпитализации значения

ГАМК также превышали таковые в контрольной группе и были выше у пациентов с более тяжелой симптоматикой. Аналогичные изменения выявлены нами и при сопоставлении результатов анализа ГАМК со степенью повседневной двигательной активности и в зависимости от постороннего ухода у пациентов исследованной выборки. Данные литературы свидетельствуют о роли ГАМК в снижении тонуса церебральных сосудов и улучшении кровоснабжения ГМ путем прямого воздействия на ГАМК-рецепторы сосудистой стенки, что рассматривается как защитный механизм в условиях ИИ (Перфилова В. Н., Бородкина Л. Е., 2014). В то же время некоторые источники противоречат нашим данным, указывая на снижение уровня ГАМК в сыворотке крови в острой фазе инсульта (Głodzik-Sobańska L. et al., 2004; Hosinian M. et al., 2016). Полученные нами результаты можно рассматривать как отражение активации тормозных защитных механизмов в ответ на развитие каскада ишемии. Зарегистрированное у тяжелых больных снижение концентрации ГАМК по сравнению с контролем в начале госпитализации, на наш взгляд, отражает несостоятельность защитных механизмов торможения.

Известно, что холинергическая система тесно взаимодействует с глутамат- и ГАМКергической медиаторными системами. В нашем исследовании уровень АХ при поступлении был достоверно выше у пациентов со средней и тяжелой степенью неврологического дефицита и ограничения повседневной активности по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести симптомов инсульта и контрольной группой; при этом было отмечено, что абсолютные значения АХ у пациентов с легкой степенью тяжести ИИ также превышали таковые в контрольной группе. К 14 суткам с момента ОНМК уровень сывороточного АХ снижался, но оставался выше, чем в группе контроля.

В ходе научного поиска нами было обнаружено только одно исследование, посвященное оценке холинергической передачи в острейшем и остром периодах ИИ. Автор указывает на снижение уровня АХ в основной группе по сравнению с контролем, но предполагает, что при ИИ содержание АХ может увеличиваться и действовать в качестве возбуждающего нейромедиатора или изначально быть

сниженным, обуславливая выраженный вазоспазм и тяжесть неврологической симптоматики в остром периоде инсульта (Расулова Х.А., 2011).

Наше исследование показало, что значения глутамата в динамике не коррелировали со степенью выраженности депрессивного и тревожного синдромов у пациентов исследуемой выборки. В научной литературе данные относительно связи глутамата с эмоциональными расстройствами противоречивы. Например, обнаружено, что уровни глутамата не меняются (Bédard MJ, Chantal S., 2011) или становятся выше (Howells FM et al., 2015) при тревожном расстройстве. В отдельных исследованиях показано увеличение уровня глутамата в ликворе и крови пациентов, страдающих депрессией, однако авторы указывают на возможные ограничения исследований, связанные с методологией экспериментов или коморбидным фоном субъектов исследований (Sanacora G. et al., 2008; Averill LA et al., 2017). Существует также мнение о том, что оксалоацетат и пируват инактивируют глутамат, превращая его в 2-кетоглутарат, что приводит к снижению уровня глутамата в крови; что в свою очередь смещает градиент его концентрации из мозга в кровь и вызывает снижение уровня глутамата в ГМ (Nasir M. et al., 2020). 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. В силу того, что достоверных различий между пациентами с ИИ без тревоги и депрессии и пациентами с постинсультными эмоциональными нарушениями мы не обнаружили, можно предполагать, что причиной повышения ГАМК в нашей выборке стало нарушение мозгового кровообращения. Аналогичные данные были получены и в отношении АХ, однако несмотря на отсутствие достоверно значимых различий, абсолютные значения биомаркера у пациентов в подгруппах с тревожно-депрессивными синдромами на протяжении госпитализации были ниже, чем у пациентов без эмоциональных расстройств, что подтверждается ранними исследованиями (Chi M. et al., 2014). Работ, посвященных зависимости уровня глутамата, ГАМК и АХ от степени выраженности эмоциональных расстройств в остром периоде ИИ нами не обнаружено, что делает этот научный вопрос

актуальным для последующих исследований.

Для оценки показателей исследуемых биомаркеров в зависимости от наличия или отсутствия инструментально подтвержденной гиперсомнии и сравнения их с результатами, полученными в контрольной группе, мы выделили 2 группы пациентов: 1-ю – с ИИ и гиперсомнией и 2-ю – с ИИ и другими вариантами диссомний. Необходимо уточнить, что выявленные нами группы пациентов с ПГ и гиперсомнией, ассоциированной с СОАС имеют патофизиологические отличия, что побуждает рассматривать их как различные по механизмам развития симптомокомплексы; однако специфика исследования и его дизайн, а также пошаговый сбор и анализ результатов исследований с учетом описанных ранее ограничений не позволили нам выделять эти выборки, что стало причиной их объединения в единую группу «Гиперсомния». На основании проведенного нами межгруппового анализа было установлено, что уровни ГАМК при выписке и ацетилхолина в обеих точках в группах «Гиперсомния» и «Другие диссомнии» достоверно выше, чем в группе контроля. Необходимо отметить, что большинство пациентов нашей выборки получали препараты холина в качестве стандартной терапии. Эти обстоятельства осложняют формулирование выводов об изменении уровней ГАМК и АХ именно по причине расстройств цикла сон-бодрствование, а не вследствие ОНМК или (в случае АХ) медикаментозного воздействия. Тем не менее, в современной научной литературе отсутствуют какие-либо исследования, посвященные уровням глутамата, ГАМК и АХ у пациентов с ПГ, что побуждает нас рассматривать собственные результаты как отправную точку для будущих исследований. Хотя нами не обнаружены статистически значимые различия между группами сравнения, при анализе абсолютных значений медиан наше внимание привлекли несколько более высокие уровни АХ 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). Такие наблюдения противоречат последнему исследованию, в котором оценивались уровни АХ в крови в зависимости от выраженности дневной сонливости (Meng Z. et al., 2021), однако в этой работе использовалось измерение АХ в плазме крови,

кроме того, выборка состояла из больных, не переносивших ОНМК, а дневная сонливость оценивалась исключительно по шкале Эпворта.

Подводя итог рассуждениям о полученных нами лабораторных данных, нужно сказать, что изменения уровней исследуемых биомаркеров сыворотки крови (глутамат, ГАМК, АХ) не являются первичным звеном патогенеза сосудистой патологии ГМ или расстройств сна, но могут быть отражением реактивных, стресс-обусловленных метаболических нарушений и иметь значение в модуляции клинических особенностей заболевания. Кроме того, наше исследование имеет определенные ограничения, связанные с методологией исследования лабораторных маркеров. Система нейротрансмиттеров в организме человека представляет собой невероятно сложную сеть. В условиях проведенного исследования на выборке больных с ОНМК невозможно установить, был ли конечный результат искажен биомаркерами периферической крови или медикаментозным воздействием и может ли он действительно отражать изменения в ЦНС при условии повреждения ГЭБ? Для ответа на эти вопросы необходимо проведение уточняющих исследований на больших выборках пациентов.

Как уже упоминалось, в настоящий момент в мировой литературе отсутствуют публикации, посвященные функциональной нейровизуализации при гиперсомнии у пациентов в остром периоде ИИ, хотя в последнее время стали появляться работы, посвященные ИДС при постковидном синдроме, у лиц со сменным графиком работы, а также пациентов с болезнью Паркинсона (Zheng JH et al., 2023; Chien C. et al., 2024; Jeong H. et al., 2024). В проведенном нами исследовании с выполнением межгруппового анализа групп пациентов «Гиперсомния» и «Без гиперсомноленции» были получены интересные данные, отражающие изменения функциональной активности ГМ, сопровождающие гиперсомнию в остром периоде ИИ. Показано, что в первые 3 суток с момента ОНМК у пациентов с гиперсомнией определялось достоверное ослабление связей между медиальной префронтальной корой, передними отделами поясной извилины и правой парацингулярной извилиной, что может указывать на несостоятельность функционирования восходящей ретикулярной активирующей системы, снижение

ее активирующих влияний на кору ГМ. Эти изменения являются функциональными маркерами гиперсомнии, что соотносится с данными, полученными ранее (Plante DT et al., 2018; Wenhong C. et al., 2024). Авторы уже упомянутой работы на примере пациентов с БП и ИДС показали снижение спонтанной активности в левой угловой извилине и снижение функциональной связности между левой угловой извилиной и мозжечком (Zheng JH et al., 2023); мы же в своем исследовании не получили точного подтверждения этих данных. Межгрупповой анализ в динамике на 10-12 сутки после ОНМК выявил улучшение функциональных связей между миндалевидным телом и островковой корой с двух сторон, правым миндалевидным телом и правой центральной покрывкой, скорлупой справа и правой веретенообразной извилиной, правым полушарием мозжечка, скорлупой справа и левым гиппокампом. Согласно данным мировой литературы, миндалевидные тела играют важную роль в поддержании процессов бодрствования и дают начало большому числу проекционных волокон к коре, что дает возможность осуществлять нисходящий контроль над процессами подавления медленно-и быстроволнового сна (Fam D.J., et al., 2015). В соответствии с нашими данными, восстановление коннективности между структурами, принимающими участие в поддержании бодрствования (правыми миндалевидным телом и скорлупой с островковой корой и гиппокампом) у пациентов с гиперсомнией происходит в первые 2 недели от момента формирования очага ишемии, что можно считать ранними прогностическими нейровизуализационными маркерами постинсультного восстановления. В отношении роли функциональных связей веретенообразной извилины и скорлупы с другими структурами, как индикаторов для оценки тяжести гиперсомнии, наши данные были схожи с результатами недавнего исследования китайских коллег, однако выборка этого исследования включала в себя пациентов с нарколепсией I типа, не переносивших ИИ (Wu L. et al., 2022). Таким образом, полученные изменения функциональной коннективности в динамике можно считать положительным прогностическим признаком, паттерном функциональной реорганизации коннектома ГМ у пациентов с ПГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования обусловлена значимостью факторов риска и последствий ИИ с позиций своевременной диагностики, профилактики и наиболее полного восстановления утраченных функций. Проблема понимания причинно-следственной связи между ОНМК и нарушениями сна все чаще привлекает внимание исследователей, однако наименее изученными остаются РСГ; что может быть обусловлено как несогласованностью до недавнего времени определений и диагностических критериев отдельных синдромов и нозологических форм, так и трудностями диагностики этой группы диссомний на фоне перенесенного ИИ, отсутствием единого дифференциально-диагностического алгоритма и данных о возможности использования дополнительных методов исследования.

В ходе анализа современной литературы по рассматриваемой теме нами обнаружен ряд нерешенных вопросов, в частности отсутствие классификации РСГ при ИИ, данных об их взаимосвязи с эмоциональными расстройствами с учетом патогенетического подтипа инсульта, размера и латерализации очага поражения ГМ; отсутствие убедительных данных по лабораторным и нейровизуализационным маркерам верифицированной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ИИ. Необходимость решения этих задач легла в основу постановки цели исследования, заключающейся в улучшении диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных РСГ с учетом лабораторных и инструментальных маркеров.

В рамках настоящей работы проведено исследование 80 пациентов преимущественно старшей возрастной группы в остром периоде ИИ, которым выполнены клинико-неврологическое, нейропсихологическое, нейровизуализационное, инструментальное и лабораторное обследования. При анализе лабораторных маркеров сравнение провели с группой контроля из 9 человек, сравнимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

По результатам нашего исследования впервые была создана и зарегистрирована база данных «Комплексная диагностика расстройств спектра гиперсомно-

ленции у пациентов с острым ишемическим инсультом», которая включила 80 пациентов и данные их клинического, нейропсихологического, инструментального и лабораторного исследования.

Распространенность постинсультных РСГ, по данным нашего исследования, составила 51% от выборки. Эти расстройства были характерны для пациентов, перенесших ИИ неуточненного патогенетического подтипа преимущественно правополушарной локализации – эти данные были получены нами впервые с момента публикации нового консенсусного документа Европейского совета экспертов по нарушениям сна в 2020 г., регламентирующего критерии диагностики РСГ. Объективно подтвержденная ПГ встречается лишь в 7,3% случаев, при этом ее верификация требует особенно тщательного подхода с учетом сомнологического анамнеза, необходимости дифференциальной диагностики с СОАС (19,5% случаев), вариантами компенсаторной дневной сонливости (19,5% случаев) с обязательным использованием специализированных шкал, дневника сна и инструментальных методов – ПСГ и МТЛС в течение первой недели сосудистой катастрофы. В инструментальной диагностике ПГ необходимо обращать внимание на общую продолжительность и эффективность сна, продолжительность отдельных фаз сна, среднее время ЛС с учетом внешних факторов; однако эти параметры не имеют первостепенной значимости и должны служить дополнением к проведенному специалистом клинико-нейропсихологическому обследованию.

Для пациентов с постинсультной гиперсомноленцией и гиперсомнией, согласно нашим данным, был характерен более низкий уровень эмоциональных расстройств тревожно-депрессивного спектра по сравнению с пациентами без симптомов ИДС. Также отмечено, что меньшая выраженность эмоциональных нарушений была ассоциирована с неуточненным патогенетическим подтипом инсульта и локализацией очага ИИ в правом полушарии ГМ. Эти новые и важные данные свидетельствуют о существующей прочной связи между расстройствами сна и бодрствования и тревожно-депрессивными нарушениями и демонстрируют еще одну сторону постинсультных РСГ как возможного компенсаторно-адаптивного явления. Также впервые после принятия нового консенсуса

Европейского совета экспертов по нарушениям сна нами было доказано отсутствие взаимосвязи синдрома усталости с проявлениями гиперсомноленции и эмоциональными расстройствами, что улучшает дифференциальную диагностику и позволяет разграничивать эти состояния в клинической практике, как следствие – применять адекватные методы медикаментозного и немедикаментозного лечения.

В ходе исследования нами впервые было проведено количественное определение уровней глутамата, ГАМК и АХ в сыворотке крови пациентов в остром периоде ИИ в рамках выполнения задачи по поиску новых лабораторных маркеров гиперсомнии. Выбор этих конкретных маркеров и метода исследования был обусловлен значимостью роли глутамата и ГАМК в биохимических изменениях, сопровождающих ИИ, противоречивостью имеющихся научных данных, их недостаточностью для формирования выводов о возможности их применения, а также потенциальной экономической целесообразностью. Анализ результатов показал, что, несмотря на нахождение значений всех биомаркеров в границах референсных интервалов, в группе пациентов с верифицированной гиперсомнией уровни ГАМК достоверно превышали таковые в контрольной группе. Результаты исследования уровней ГАМК свидетельствуют о диагностической перспективности этого биомаркера и возможности его использования для верификации постинсультной гиперсомнии. Описанный ранее фактор медикаментозного воздействия препаратами-донаторами холина не позволяет охарактеризовать изменения концентрации сывороточного АХ именно как следствие медиаторного дисбаланса, сопровождающего постинсультные расстройства бодрствования, поэтому для формирования более убедительных выводов о возможности его использования как биомаркера гиперсомнии необходимы дальнейшие исследования.

В ходе работы была показана диагностическая ценность фМРТ ГМ, которая использовалась нами с целью поиска нейровизуализационных маркеров гиперсомнии в виде изменения функциональных связей между структурами, участвующими в поддержании бодрствования. Нами установлено, что

гиперсомния в остром периоде ИИ сопровождается ослаблением функциональных связей медиальной префронтальной коры с поясной и правой параингулярной извилинами, что может быть отражением вовлечения в патологический процесс в остром периоде ИИ ВРАС и как результат – снижение ее активирующих влияний на кору ГМ. В качестве прогностических функциональных маркеров восстановления нарушенного цикла «сон-бодрствование» у пациентов с гиперсомнией в остром периоде ИИ установлено 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 клинические проявления гиперсомнии в остром периоде ИИ.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в остром периоде ишемического инсульта расстройства спектра гиперсомноленции встречаются в 51% случаев, обратно коррелируют с выраженностью тревоги и депрессии ($p < 0,02$), ассоциированы с неуточненным патогенетическим подтипом 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 апное 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 парацингулярной 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 гиперсомнией 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 гиперсомнии 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 гиперсомнии 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 гиперсомнии 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 СОКРАЩЕНИЙ

АР – аденозиновые рецепторы

АХ – ацетилхолин

БП – болезнь Паркинсона

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВЛПО – вентролатеральное преоптическое ядро

ВРАС – восходящая ретикулярная активирующая система

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГЗС – гемодинамически значимое стенозирование

ГМ – головной мозг

ГС – лимфатическая система

ДА – дофамин

ИАГ – индекс апное-гипопное

ИДС – избыточная дневная сонливость

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИПС – избыточная потребность во сне

ИФА – иммуноферментный анализ

КТ – компьютерная томография

ЛС – латентность сна

ЛСМТЛС – латентность сна множественного теста латентности сна

МКРС – международная классификация расстройств сна

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТЛС – множественный тест латентности сна

НА – норадреналин

НСА – наружная сонная артерия

ОВС – общее время сна

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОСА – общая сонная артерия
ПВЯГ – переднее вентролатеральное ядро гипоталамуса
ПГ – постинсультная гиперсомния
ПД – постинсультная депрессия
ППБЗ – продолжительность периодов бодрствования после засыпания
ПСГ – полисомнография
ПТ – постинсультная тревога
РСГ – расстройства спектра гиперсомноленции
РФ – ретикулярная формация
СД – сахарный диабет
СКТ – спиральная компьютерная томография
СДЛЯ – субдорсолатеральное ядро
СМА – средняя мозговая артерия
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТПБ – тест поддержания бодрствования
ТЭ – тромбэкстракция
ФБС – фаза быстрого сна
ФМС – фаза медленного сна
ФП – фибрилляция предсердий
ЦАГ – церебральная ангиография
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭМГ – электромиография
ЭОГ – электроокулография
ЭС – эффективность сна
ЭЭГ – электроэнцефалография
AASM – American Academy of Sleep Medicine – Американская Академия

медицины сна

NREM – Non-rapid eye movement – сон без быстрых движений глаз

REM – Rapid eye movement – сон с быстрыми движениями глаз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристакесян, Е.А. А. И. Г. Карманова и создание отечественной школы эволюционной сомнологии / Е. А. Аристакесян, С. И. Ватаев, Г. А. Оганесян // Биосфера. - 2018. - № 3. – С. 233-263.
2. Бабкина, О.В. Диагностика дневной сонливости / О.В. Бабкина, М.Г. Полуэктов, О.С. Левин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 19. – С. 80–85.
3. Бейн, Б.Н. Динамика спектра свободных аминокислот сыворотки крови у больных с ишемическим инсультом / Б.Н. Бейн, А.А. Ежова // Пермский медицинский журнал. - 2008. - №3. – С. 79.
4. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии — 3-е изд., перераб. и доп. / А.Н. Белова. – М.: Практическая медицина, 2018. – 696 с.
5. Бонь, Е.И. Характеристика медиаторов и модуляторов, их биологическая роль в функционировании нервной системы / Е.И. Бонь // Вестник НовГУ. – 2021. – Т. 1, № 122. – С. 6–14.
6. Булгакова, С.В. Сон и старение: эндокринные и эпигенетические аспекты / С.В. Булгакова, Н.П. Романчук // Бюллетень науки и практики. - 2020. №8. – С. 65-96.
7. Валидация русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии в качестве инструмента для скрининга больных нарколепсией 1-го типа / А. О. Головатюк, А. С. Куц, А. Ю. Мельников [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 4. – С. 35-40.
8. Ведение пациентов с инсомнией при полиморбидной патологии: консенсус экспертов / М. Г. Полуэктов, Е. С. Акарачкова, Е. В. Довгань [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 5-2. – С. 49-57.
9. Вейн, А.М. Медицина сна / А.М. Вейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1998. - № 4. - С. 4.

10. Гиперсомния и избыточная дневная сонливость при ишемическом инсульте / И.К. Терновых, Т.М. Алексеева, Л.С. Коростовцева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 488–498.
11. Гусев, Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. - М., 2001. - 327 с.
12. Иван Михайлович Сеченов — выдающийся русский физиолог, основатель медицинской психологии как науки / О.С. Ковшова, Л.А. Взорова, Е. Г. Курбатова, И.А. Генералова // Медицинская психология в России. - 2016. – Т. 8, № 5 (40). – С. 1-20.
13. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей / М. А. Пирадов, М. Ю. Максимова, М. М. Танащян. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 288 с.
14. Карманова ИГ. Фотогенная каталепсия: к эволюции, физиологии и клинике центрального угнетения двигательной функции. Л.: Наука; 1964.
15. Ковальзон, В. М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование–сон» / В. М. Ковальзон. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. – 239с.
16. Когортное исследование эффективности и безопасности тромболитической терапии ишемического инсульта в условиях сосудистых центров Республики Татарстан / Т. В. Дёмин, Д. Р. Хасанова, Д. Л. Нефедьева, М. Ю. Володюхин // Фарматека. - 2021. - Т. 28, № 3. - С. 81-88.
17. Куц, А. С. Возрастные аспекты проявлений нарколепсии в российской популяции / А. С. Куц, М. Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 33. – С. 50-53.
18. Лапаева, Т. В. Качество сна и хронопатологические факторы риска у пациентов в остром периоде ишемического инсульта: специальность 14.01.11 "Нервные болезни": диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Лапаева Татьяна Викторовна, 2018. – 128 с.

19. Лекарственно-индуцированная гиперсомния / Т. М. Остроумова, О. Д. Остроумова, А. В. Филиппова, Т. Ф. Гусева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 117-122.
20. Мелатонин — известные и новые области клинического применения / А.В. Захаров, Е.В. Хивинцева, В.Ф. Пятин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 4–2. – С. 74–78.
21. Метод актиграфии для оценки характеристик сна и ритма «сон–бодрствование» / М.В. Бочкарев, Л.С. Коростовцева, Е.А. Медведева, Ю.В. Свиричев // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2. – С. 95–100.
22. Михайленко, А.А. Топическая диагностика в неврологии / А.А. Михайленко. – СПб.: Гиппократ, 2000. – 262 с.
23. Михарева, В.М. Сеченов И.М. и его роль в исследовании нервной системы в трудовой деятельности человека / В.М. Михарева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 6. – Режим доступа: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19247>
24. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. — 2-е изд.. — Москва : МЕДпресс-информ, 2013. — 315 с.
25. Одинак, М.М. Нервные болезни: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. М.М. Одинака. – СПб.: Спецлит, 2014. – 526 с.
26. Особенности течения и реабилитации ишемического инсульта на фоне каротидного стеноза разной степени / И. Е. Повереннова, А. С. Ткаченко, С. А. Ананьева [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 2. – С. 60-67.
27. Перфилова, В. Н. Участие гамма-аминомаслянокислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения / В. Н. Перфилова, Л. Е. Бородкина // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2014. – Т. 1, № 45. – С. 203-211.
28. Племянникова, Е. В. О важности своевременного выявления нарушений сна как независимого фактора риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний / Е. В. Племянникова // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 4(35). – С. 29-35.

29. Правдич-Неминский, В.В. Электроцеребрография, электромиография и значение ионов аммония в жизненных процессах организма / В. В. Правдич-Неминский. — Л.: Медгиз. Ленингр. отд-ние, 1958 — 195 с.

30. Расулова, Х.А. Особенности холинергической нейромедиации при ишемических инсультах в зависимости от их патогенетической гетерогенности / Х.А. Расулова // Междунар. неврол. журн. - 2011. - № 3. – С. 55-59.

31. Реабилитационное лечение в восстановительном периоде церебральных инсультов / Н. М. Тертышная, В. В. Голдобин, Е. Г. Ключева [и др.] // Opinion Leader. – 2020. – Т 8, № 37. – С. 76-79.

32. Реперфузионная терапия ишемического инсульта: клинический протокол / Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова, Л. В. Стаховская [и др.]; Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, Всероссийское научное общество неврологов. — Москва: [б. и.], 2019. — 71 с.

33. Сереброва, Е. В. Скрининговая диагностика синдрома апноэ сна у пациентов с инфарктом головного мозга / Е. В. Сереброва // Проблемы здоровья и экологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 40-47.

34. Соколова, Л. П. Нарушения сна и бодрствования: клинические проявления и направления терапии / Л. П. Соколова // Нервные болезни. – 2021. – № 2. – С. 54-63.

35. Ствол головного мозга: (клинические и патофизиологические соответствия) / Н. В. Шулешова, А. А. Вишневский, В. А. Кульчицкий [и др.]. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2016. – 356 с.

36. Стрыгин, К. Н. Современные представления о стрессе и протективной роли сна / К. Н. Стрыгин, М. Г. Полуэктов // Медицинский совет. – 2015. - № 5. – С. 70–76.

37. Тазартукова, А. Д. Анализ ночного сна у пациентов с мозговым инсультом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 – Нервные болезни / Тазартукова Аминат Джанбековна, 2018. – 169 с.
38. Тибекина, Л. М. Современная нейрореабилитология: теоретические и практические подходы / Л. М. Тибекина, А. Н. Шапошников // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2022. – Т. 17, № 2. – С. 525-537.
39. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии: монография / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенютин, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов. - Санкт-Петербург: Элби, 2008. - 280 с.
40. Уолтер, Г. Живой мозг / Г. Уолтер. – М.: Мир, 1966. – 290 с.
41. Электроэнцефалография: руководство / М. В. Александров, Л. Б. Иванов, С. А. Лытаев [и др.]; под ред. М. В. Александрова. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2020. — 224 с.
42. (1)H-magnetic resonance spectroscopy in social anxiety disorder / FM. Howells, CJ. Hattingh, S. Syal [et al.] // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. – 2015. – Vol. 58. – P. 97-104.
43. Acute cerebral ischaemia: relationship between serum and cerebrospinal fluid orexin-A concentration and infarct volume / D. Kotan, O. Deniz, R. Aygul, A. Yildirim // J Int Med Res. – 2013. – Vol. 41, N 2. – P. 404–409.
44. A Hypothalamic Switch for REM and Non-REM Sleep / KS. Chen, M. Xu, Z. Zhang [et al.] // Neuron. – 2018. – Vol. 97, N 5. – P. 1168–1176.
45. A multicentre retrospective cohort study on health-related quality of life after traumatic acute subdural haematoma: does cranial laterality affect long-term recovery? / VDN. Hoogslag, TA. van Essen, MD. Dijkman [et al.] // BMC Neurol. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 287.
46. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β / JJ. Iliff, M. Wang, Y. Liao, [et al.] // Sci Transl Med. – 2012. – Vol. 4, N 147. – P. 147ra111.

47. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke / C. Winward, C. Sackley, Z. Metha, PM. Rothwell // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 3. – P. 757–761.
48. A Randomized Controlled Trial of Tenecteplase Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke with Proven Occlusion (TEMPO-2): Rational and design of a multicenter, randomized open-label clinical trial / N. Singh, CC. Kenney, KS. Butcher [et al.] // *Int J Stroke*. – 2024. – Vol. 19, N 7. – P. 817-822.
49. Abnormal Regional Spontaneous Neural Activity and Functional Connectivity in Unmedicated Patients with Narcolepsy Type 1: A Resting-State fMRI Study / L. Wu, Q. Zhan, Q. Liu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 19, N 23. – P. 15482.
50. Actigraphy-Based Assessment of Sleep Parameters / D. Fekedulegn, ME. Andrew, M. Shi [et al.] // *Ann Work Expo Health*. – 2020. – Vol. 64, N 4. – P. 350–367.
51. Adenosine and sleep homeostasis in the Basal forebrain / C. Blanco-Centurion, M. Xu, E. Murillo-Rodriguez [et al.] // *J Neurosci*. – 2006. – Vol. 26, N 31. – P. 8092–8100.
52. Adenosine and sleep-wake regulation / R. Basheer, RE. Strecker, MM. Thakkar, RW. McCarley // *Prog Neurobiol*. – 2004. – Vol. 73, N 6. – P. 379–396.
53. Akerstedt, T. Subjective and objective sleepiness in the active individual / T. Akerstedt, M. Gillberg // *Int J Neurosci*. – 1990. – Vol. 52, N 1-2. – P. 29-37.
54. Altered brain perfusion and oxygen levels relate to sleepiness and attention in post-COVID syndrome / C. Chien, J. Heine, A. Khalil [et al.] // *Ann Clin Transl Neurol*. – 2024. – Vol. 11, N 8. – P. 2016-2029.
55. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
56. An inventory for measuring depression / AT. Beck, CH. Ward, M. Mendelson [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1961. – Vol. 4, N 6. – P. 561–571.
57. Aserinsky, E. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep / E. Aserinsky, N. Kleitman // *Science*. – 1953. – Vol. 118, N 3062. – P. 273-274.

58. Askenasy, JJ. Sleep apnea as a feature of bulbar stroke / JJ. Askenasy, I. Goldhammer // *Stroke*. – 1988. – Vol. 19, N 5. – P. 637–639.
59. Assessing resting-state brain functional connectivity in adolescents and young adults with narcolepsy using functional near-infrared spectroscopy / C. Wenhong, M. Xiaoying, S. Lingli [et al.] // *Front Hum Neurosci*. – 2024. – Vol. 18. – P. 1373043.
60. Association Between Obesity and Post-stroke Anxiety in Patients With Acute Ischemic Stroke / BL. Zhu, AY. Hu, GQ. Huang [et al.] // *Front Nutr*. – 2021. – Vol. 8. – P. 749958.
61. Association of sleep apnea with clinically silent microvascular brain tissue changes in acute cerebral ischemia / J. Kepplinger, K. Barlinn, AK. Boehme [et al.] // *J Neurol*. – 2014. – Vol. 261, N 2. – P. 343–349.
62. Atkin, T. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery / T. Atkin, S. Comai, G. Gobbi // *Pharmacol Rev*. – 2018. – Vol. 70, N 2. – P. 197–245.
63. Basal forebrain circuit for sleepwake control / M. Xu, S. Chung, S. Zhang [et al.] // *Nat Neurosci*. – 2015. – Vol. 18, N 11. – P. 1641–1647.
64. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms / C. Anaclet, NP. Pedersen, LL. Ferrari [et al.] // *Nat Commun*. – 2015. – Vol. 6. – P. 8744.
65. Bassetti, CL. Sleep and stroke / CL. Bassetti // *Semin Neurol*. – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 19–32.
66. Bédard, MJ. Brain magnetic resonance spectroscopy in obsessive-compulsive disorder: the importance of considering subclinical symptoms of anxiety and depression / MJ. Bédard, S. Chantal // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 192, N 1. – P. 45–54.
67. Berger, H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen / H. Berger // *Arch. f. Psychiat. u. Nervenkrankh*. — 1929. – Vol. 87 – P. 527–570.
68. Beyond sleepy: structural and functional changes of the default-mode network in idiopathic hypersomnia / FB. Pomares, S. Boucetta, F. Lachapelle [et al.] // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42, N 11. – P. 156.

69. Biological variation of immunological blood biomarkers in healthy individuals and quality goals for biomarker tests / N. Aziz, R. Detels, JJ. Quint [et al.] // BMC Immunol. – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 33.
70. Biomarkers and the outcomes of ischemic stroke / Y. Huang, Z. Wang, ZX. Huang, Z. Liu // Front Mol Neurosci. – Vol. 202316. – P. 1171101.
71. Bohannon, R.W. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity / R.W. Bohannon, M.B. Smith // Phys. Ther. – 1987. – Vol. 67, №2. – P. 206–207
72. Brain structural correlates of subjective sleepiness and insomnia symptoms in shift workers / H. Jeong, H. Yeo, KH. Lee [et al.] // Front Neurosci. – 2024. – Vol. 18. – P. 1330695.
73. Brief history of electrical cortical stimulation: A journey in time from Volta to Penfield / C. Isitan, Q. Yan, DD. Spencer, R. Alkawadri // Epilepsy Res. – 2020. – Vol. 166. – P. 106363.
74. Caeira, MW. An appraisal to Hans Berger by the time of his 150th birthday: the human EEG and tales of blood flow, heat and brain waves / MW. Caeira, LO. Caboclo, L. Paola // Arq Neuropsiquiatr. – 2023. – Vol. 81, N 12. – P. 1163-1168.
75. Cai, H. Sleep Disorders in Stroke: An Update on Management / H. Cai, XP. Wang, GY. Yang // Aging Dis. – 2021. – Vol. 12, N 2. – P. 570-585.
76. Carskadon, M. A. Normal Human Sleep: An Overview / M. A. Carskadon, W. C. Dement. - In: M. H. Kryger, T. Roth, W. C. Dement, Eds., Principles and Practice of Sleep Medicine, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005. – P. 13-23.
77. Case Report: Dysfunction of the Paraventricular Hypothalamic Nucleus Area Induces Hypersomnia in Patients / Z. Wang, YH. Zhong, S. Jiang [et al.] // Front Neurosci. – 2022. – Vol. 16. – P. 830474.
78. Castillo, J. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic aminoacids / J. Castillo, A. Dávalos, M. Noya // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9045. – P. 79-83.
79. Causal Association Between Subtypes of Excessive Daytime Sleepiness and Risk of Cardiovascular Diseases / MO. Goodman, HS. Dashti, JM. Lane [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2023. – Vol. 12, N 24. – P. e030568.

80. Causal associations of fatigue and functional outcome after ischemic stroke: a mediation Mendelian randomization study / P. Jiang, Y. Gao, L. Zhang // *Front Neurol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1415553.
81. Causal Relations Between Obstructive Sleep Apnea and Stroke: A Mendelian Randomization Study / P. Li, Z. Dong, W. Chen, G. Yang // *Nat Sci Sleep.* – 2023. – Vol. 15. – P. 257-266.
82. Chaudhary, BA. Obstructive sleep apnea after lateral medullary syndrome / BA. Chaudhary, AS. Elguindi, DW. King // *South MedJ.* – 1982. – Vol. 75, N 1. – P. 65–67.
83. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease / A. Videnovic, C. Noble, KJ. Reid [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71, N 4. – P. 463–469.
84. Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients / K. Blazejova, H. Illnerova, I. Hajek, S. Nevsimalova // *Neurosci Lett.* – 2008. – Vol. 437, N 2. – P. 162–164.
85. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / HP. Jr Adams, BH. Bendixen, LJ. Kappelle [et al.] // *Stroke.* – 1993. – Vol. 24, N 1. – P. 35-41.
86. Clinical Characteristics of Sleep-Disordered Breathing in Subacute Phase of Stroke / H. Jeon, MK. Sohn, M. Jeon, S. Jee // *Ann Rehabil Med.* – 2017. – Vol. 41, N 4. – P. 556-563.
87. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients / AT. Beck, RA. Steer, R. Ball, W. Ranieri // *J Pers Assess.* – 1996. – Vol. 67, N 3. – P. 588-597.
88. Cortical thickness and sub-cortical volumes in post-H1N1 narcolepsy type 1: A brain-wide MRI case-control study / HT. Juvodden, D. Alnæs, I. Agartz [et al.] // *Sleep Med.* – 2024. – Vol. 116. – P. 81-89.
89. Courtiol, E. Serotonergic regulation of the dopaminergic system: Implications for reward-related functions / E. Courtiol, EC. Menezes, CM. Teixeira // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 128. – P. 282–293.

90. CT and Clinical Predictors of Fatigue at One Month after Stroke / MA. Kutlubaev, SD. Shenkin, AJ. Farrall // *Cerebrovasc Dis Extra.* – 2013. – Vol. 3, N 1. – P. 26-34.
91. Danilevsky, W.Y. Zur Frage über die elektromotorischen Vorgänge im Gehirn als Ausdruck seines Thätigkeitszustandes / W.Y. Danilevsky // *Centralblatt für Physiologie.* – 1891. – Vol. 4. – P. 473-476.
92. Definition of excessive daytime sleepiness in the general population: Feeling sleepy relates better to sleep-related symptoms and quality of life than the Epworth Sleepiness Scale score. Results from an epidemiological study / EH. Thorarinsdottir, E. Bjornsdottir, B. Benediktsdottir [et al.] // *J Sleep Res.* – 2019. – Vol. 28, N 6. – P. e12852.
93. Delayed treatment of $\alpha 5$ GABAA receptor inverse agonist improves functional recovery by enhancing neurogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat MCAO model / WM. He, L. Ying-Fu, H. Wang, YP. Peng // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 2287.
94. Depression and anxiety in acute ischemic stroke involving the anterior but not paramedian or inferolateral thalamus / AC. Scharf, J. Gronewold, A. Eilers [et al.] // *Front Psychol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1218526.
95. Depression of Non-Neuronal Cholinergic System May Play a Role in Co-Occurrence of Subjective Daytime Sleepiness and Hypertension in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome / Z. Meng, B. Sun, W. Chen [et al.] // *Nat Sci Sleep.* – 2021. – Vol. 13. – P. 2153-2163.
96. Differential Role of Pontomedullary Glutamatergic Neuronal Populations in Sleep-Wake Control / ETM. Erickson, LL. Ferrari, HS. Gompf, C. Anaclet // *Front Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 755.
97. Ding, Q. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review / Q. Ding, R. Whittemore, N. Redeker // *Biol Res Nurs.* – 2016. – Vol. 18, N 4. – P. 420–431.
98. Ding, Q. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review / Q. Ding, R. Whittemore, N. Redeker // *Biol Res Nurs.* – 2016. – Vol. 18, N 4. – P. 420–431.

99. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke / M. Arzt, T. Young, PE. Peppard [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, N 3. – P. 129-134.
100. Dramatic Cataplexy Improvement Following Right Parietal Surgery / DJ. Fam, P. Shammi, TG. Mainprize, BJ. Murray // *J Clin Sleep Med*. – 2015. – Vol. 11, N 7. – P. 829-830.
101. Du Bois Reymond, E. Untersuchungen über thierische / E. Du Bois Reymond // *Elektikstät*. – 1849. – Vol. 2. – P. 425-430.
102. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice / CR. Chen, YH. Zhong, S. Jiang [et al.] // *Elife*. – 2021. – Vol. 10. – P. e69909.
103. Engström, M. Neuroimaging in the Kleine-Levin Syndrome / M. Engström, F. Latini, AM. Landtblom // *Curr Neurol Neurosci Rep*. – 2018. – Vol. 18, N 9. – P. 58.
104. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke / DM. Hermann, M. Siccoli, P. Brugger [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39, N 1. – P. 62–68.
105. Examining the Role of GLU/GABA to GLN Metabolic Cycle in the Pathogenesis of Post-Stroke Depressive Disorder and Insomnia / XH. Zhang, X. Zhang, XW. Liu [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2023. – Vol. 19. – P. 2833-2840.
106. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants / R. Poryazova, D. Benninger, D. Waldvogel, CL. Bassetti // *Eur Neurol*. – 2010. – Vol. 63, N 3. – P. 129–135.
107. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease is Related to Functional Abnormalities in the Left Angular Gyrus / JH. Zheng, JJ. Ma, WH. Sun [et al.] // *Clin Neuroradiol*. – 2023. – Vol. 33, N 1. – P. 121-127.
108. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. Analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial / GE. Mead, C. Graham, P. Dorman [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, N 3. – P. e16988.

109. Fatigue in stroke survivors: a 5-year follow-up of the Fall study of Gothenburg / L. Schnitzer, PO. Hansson, CM. Samuelsson [et al.] // *J Neurol.* – 2023. – Vol. 270, N 10. – P. 4812-4819.

110. Finger, S. Alexander von Humboldt: galvanism, animal electricity, and self-experimentation part 2: the electric eel, animal electricity, and later years / S. Finger, M. Piccolino, FW. Stahnisch // *J Hist Neurosci.* – 2013. – Vol. 22, N 4. – P. 327-352.

111. Folstein, M.F. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189-198.

112. Frequency and evolution of sleep-wake disturbances after ischemic stroke: A 2-year prospective study of 437 patients / SB. Duss, SA. Bauer-Gambelli, C. Bernasconi [et al.] // *Sleep Med.* – 2023. – Vol. 101. – P. 244-251.

113. Functional Reference Limits: Describing Physiological Relationships and Determination of Physiological Limits for Enhanced Interpretation of Laboratory Results / TY. Chuah, CY. Lim, RZ. Tan [et al.] // *Ann Lab Med.* – 2023. – Vol. 43, N 5. – P. 408-417.

114. GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness / X. Yu, W. Li, Y. Ma [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2019. – Vol. 22, N 1. – P. 106–119.

115. GABA in ischemic stroke. Proton magnetic resonance study / L. Głodzik-Sobańska, A. Słowik, J. Kozub [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2004. – Vol. 10, Sup. 3. – P. 88-93.

116. Gender medicine and sleep disorders: from basic science to clinical research / E. Perger, R. Silvestri, E. Bonanni [et al.] // *Front Neurol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1392489.

117. Glader, EL. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden / EL. Glader, B. Stegmayr, K. Asplund // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, N 5. – P. 1327-1333.

118. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / RV.

Krishnamurthi, VL. Feigin, MH. Forouzanfar [et al.] // *Lancet Glob Health*. – 2013. – Vol. 1, N 5. – P. 259–281.

119. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies / LA. Averill, P. Purohit, CL. Averill [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2017. – Vol. 649. – P. 147-155.

120. Glutamate Systems in DSM-5 Anxiety Disorders: Their Role and a Review of Glutamate and GABA Psychopharmacology / M. Nasir, D. Trujillo, J. Levine [et al.] // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 548505.

121. Golden, EC. Narcolepsy: Diagnosis and management / EC. Golden, MC. Lipford // *Cleve Clin J Med*. – 2018. – Vol. 85, N 12. – P. 959–969.

122. Gompf, HS. The neuroanatomy and neurochemistry of sleep-wake control / HS. Gompf, C. Anaclet // *Curr Opin Physiol*. – 2020. – Vol. 15. – P. 143–151.

123. Grady, FS. A Century Searching for the Neurons Necessary for Wakefulness / FS. Grady, AD. Boes, JC. Geerling // *Front Neurosci*. – 2022. – Vol. 16. – P. 930514.

124. Greater daytime sleepiness in subcortical stroke relative to Parkinson's disease and Alzheimer's disease / DL. Bliwise, DB. Rye, B. Dihenia, P. Gurecki // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. – 2002. – Vol. 15, N 2. – P. 61–67.

125. Haas, LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography / LF. Haas // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2003. – Vol. 74, N 1. – P. 9.

126. Haas, LF. Luigi Galvani (1737-98) / LF. Haas // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1993. – Vol. 56, N 10. – P. 1084.

127. Hackett, ML. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies / ML. Hackett, K. Pickles // *Int J Stroke*. – 2014. – Vol. 9, N 8. – P. 1017–1025.

128. Happe, S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: epidemiology and management / S. Happe // *Drugs*. – 2003. – Vol. 63, N 24. – P. 2725–2737.

129. Hardeland, R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites / R. Hardeland // *Cell Mol Life Sci.* – 2008. – Vol. 65, N 13. – P. 2001–2018.

130. High plasma glutamate levels are associated with poor functional outcome in acute ischemic stroke / XE. Meng, N. Li, DZ. Guo [et al.] // *Cell Mol Neurobiol.* – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 159-165.

131. Hosinian, M. The Relation Between GABA and L-Arginine Levels With Some Stroke Risk Factors in Acute Ischemic Stroke Patients / M. Hosinian, D. Qujeq, A. Ahmadi Ahangar // *Int J Mol Cell Med.* – 2016. – Vol. 5, N 2. – P. 100-105.

132. Huang, CJ. Prevalence, dimensions, and correlates of excessive daytime sleepiness in community-dwelling older adults: the Yilan study / CJ. Huang, NW. Hsu, HC. Chen // *Taiwan. Ann Med.* – 2024. – Vol. 56, N 1. – P. 2352028.

133. Hypersomnia / PC. Bollu, S. Manjamalai, M. Thakkar, P. Sahota // *Mo Med.* – 2018. – Vol. 115, N 1. – P. 85–91.

134. Hypersomnia after tegmental pontine hematoma: case report / J. Arpa, A. Rodríguez-Albariño, E. Izal, J. Sarriá [et al.] // *Neurologia.* – 1995. – Vol. 10, N 3. – P. 140–144.

135. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy / S. Nishino, B. Ripley, S. Overeem [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, N 9197. – P. 39–40.

136. Ibáñez, V. A survey on sleep questionnaires and diaries / V. Ibáñez, J. Silva, O. Cauli // *Sleep Med.* – 2018. – Vol. 42. – P. 90–96.

137. IFCC Committee on Reference intervals and Decision Limits (C-RIDL). Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits / Y. Ozarda, K. Sikaris, T. Streichert, J. Macri // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2018. – Vol. 55, N 6. – P. 420-431.

138. Importance of the locus coeruleus-norepinephrine system in sleep-wake regulation: Implications for aging and Alzheimer's disease / M. Van Egroo, E. Koshmanova, G. Vandewalle, HIL. Jacobs // *Sleep Med Rev.* – 2022. – Vol. 62. – P. 101592.

139. İnce, R. The inventor of electroencephalography (EEG): Hans Berger (1873-1941) / R. İnce, SS. Adanır, F. Sevmez // Childs Nerv Syst. – 2021. – Vol. 37, N 9. – P. 2723-2724.
140. Incidence and types of sleep disorders in patients with stroke / Z. Pasic, D. Smajlovic, Z. Dostovic [et al.] // Med Arh. – 2011. – Vol. 65, N 4. – P. 225–227.
141. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke / SM. Stahl, HK. Yaggi, S. Taylor [et al.] // Sleep Med. – 2015. – Vol. 16, N 10. – P. 1198-1203.
142. Insomnia in ischemic stroke patients / A. Leppävuori, T. Pohjasvaara, R. Vataja [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2002. – Vol. 14, N 2. – P. 90–97.
143. Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit / G. Hermans, B. Clerckx, T. Vanhullebusch [et al.] // Muscle Nerve. – 2012. – Vol. 45. – P. 18–25.
144. Irmak, SO. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions / SO. Irmak, L. de Lecea // Sleep. – 2014. – Vol. 37, N 12. – P. 1941–1951.
145. Johns, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / MW. Johns // Sleep. – 1991. – Vol. 14, N 6. – P. 540-545.
146. Johns, MW. A new perspective on sleepiness / MW. Johns // Sleep and biological rhythms. – 2010. – Vol. 8, N 3. – P. 170–179.
147. Jones, BE. Arousal and sleep circuits / BE. Jones // Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, N 1. – P. 6–20.
148. Jones, BE. Basic mechanisms of sleep-wake states / BE. Jones. - In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. - Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. – P. 136–153.
149. Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle / M. Jouvet // Ergeb Physiol. – 1972. – Vol. 64. – P. 166–307.
150. Khroud, NK. Neuroanatomy, Locus Ceruleus / NK. Khroud, V. Reddy, A. Saadabadi. - In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

151. Konofal, E. From past to future: 50 years of pharmacological interventions to treat narcolepsy / E. Konofal // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2024. – Vol. 241. – P. 173804.
152. Lambert, I. Spotlight on Sleep Stage Classification Based on EEG / I. Lambert, L. Peter-Derex // *Nat Sci Sleep.* – 2023. – Vol. 15. – P. 479-490.
153. Lammers, GJ. Diagnosis of central disorders of hypersomnolence: A reappraisal by European experts / GJ. Lammers, CLA. Bassetti, L. Dolenc-Groselj // *Sleep Med Rev.* – 2020. – Vol. 52. – P. 101306.
154. Landzberg, D. Is Idiopathic Hypersomnia a Circadian Rhythm Disorder? / D. Landzberg, LM. Trotti // *Curr Sleep Med Rep.* – 2019. – Vol. 5, N 4. – P. 201–206.
155. Larger hypothalamic volume in narcolepsy type 1 / HT. Juvodden, D. Alnæs, MJ. Lund [et al.] // *Sleep.* – 2023. – Vol. 46, N 11. – P. 173.
156. Le Bon, O. An Asymmetrical Hypothesis for the NREM-REM Sleep Alternation-What Is the NREM-REM Cycle? / O. Le Bon // *Front Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. –
157. Leblanc, R. Herbert Jasper in Paris and the Origin of Electromyography / R. Leblanc // *Neurology.* – 2023. – Vol. 17, N 100(3). – P. 138-142.
158. Lower plasma choline levels are associated with sleepiness symptoms / VM. Pak, F. Dai, BT. Keenan [et al.] // *Sleep Med.* – 2018. – Vol. 44. – P. 89–96.
159. Mahdavi, N. Unraveling the interplay between mental workload, occupational fatigue, physiological responses and cognitive performance in office workers / N. Mahdavi, L. Tapak, E. Darvishi // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. 17866.
160. Mahoney, FI. Functional evaluation: the barthel index / FI. Mahoney, DW. Barthel // *Md State Med J.* – 1965. – Vol. 14. – P. 61-65.
161. Maintenance of wakefulness test, real and simulated driving in patients with narcolepsy/hypersomnia / P. Sagaspe, JA. Micoulaud-Franchi, O. Coste [et al.] // *Sleep Med.* – 2019. – Vol. 55. – P. 1–5.

162. Malhotra, RK. AASM Scoring Manual 3: a step forward for advancing sleep care for patients with obstructive sleep apnea / RK. Malhotra // J Clin Sleep Med. – 2024. – Vol. 20, N 5. – P. 835-836.
163. Masure Harald Scales and Scores in Neurology Quantification of Neurological deficits in Research and Practice / Harald Masure, K.Papke. – Stuttgart; New York: Thieme, 2004. – 448 p.
164. McDermott, M. Sleep disorders and the risk of stroke / M. McDermott, DL. Brown, RD. Chervin // Expert Rev Neurother. – 2018. – Vol. 18, N 7. – P. 523-531.
165. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / T. Brott, H.P. Adams, C.P. Olinger [et al.] // Stroke. – 1989. – Vol. 20. – P. 864–870.
166. Measuring melatonin in humans / S. Benloucif, HJ. Burgess, EB. Klerman [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 66–69.
167. Measuring Sleep Quality in the Hospital Environment with Wearable and Non-Wearable Devices in Adults with Stroke Undergoing Inpatient Rehabilitation / M. Pellegrini, NA. Lannin, R. Mychasiuk [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2023. – Vol. 20, N 5. – P. 3984.
168. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan / MM. Ohayon, MA. Carskadon, C. Guilleminault, MV. Vitiello // Sleep. – 2004. – Vol. 27, N 7. – P. 1255-1273.
169. Milbank, E. Orexins/Hypocretins: Key Regulators of Energy Homeostasis / E. Milbank, M. López // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10. – P. 830.
170. Mims, KN. Sleep and Stroke / KN. Mims, D. Kirsch // Sleep Med Clin. – 2016. – Vol. 11, N 1. – P. 39-51.
171. Mohsenin, V. apnea in patients with hemispheric stroke / V. Mohsenin, R. Valor // Arch Phys Med Rehabil. – 1995. – Vol. 76, N 1. – P. 71–76.
172. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity / D. Neves, IL. Salazar, RD. Almeida, RM. Silva // Life Sci. – 2023. – Vol. 328. – P. 121814.

173. Moruzzi, G. Brain stem reticular formation and activation of the EEG / G. Moruzzi, HW. Magoun // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1949. – Vol. 1, N 4. – P. 455–473.
174. Nakada, T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend / T. Nakada // *Croat Med J.* – 2014. – Vol. 55, N 4. – P. 328–336.
175. Narcolepsy and low CSF orexin (hypocretin) concentration after a diencephalic stroke / TE. Scammell, S. Nishino, E. Mignot, CB. Saper // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56, N 12. – P. 1751–1753.
176. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis / L. Ayerbe, S. Ayis, CD. Wolfe, AG. Rudd // *Br J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 202, N 1. – P. 14–21.
177. Neuroanatomy of post-stroke depression: the association between symptom clusters and lesion location / S. Krick, JL. Koob, S. Latarnik [et al.] // *Brain Commun.* – 2023. – Vol. 5, N 5. – P. 275.
178. Neuroexcitatory amino acids and their relation to infarct size and neurological deficit in ischemic stroke / J. Castillo, A. Dávalos, J. Naveiro, M. Noya // *Stroke.* – 1996. – Vol. 27, N 6. – P. 1060-1065.
179. Neuroimaging of Sleep Disturbances in Movement Disorders / T. Yousaf, G. Pagano, H. Wilson [et al.] // *Front Neurol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 767.
180. Nickel, A. Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review / A. Nickel, G. Thomalla // *Front Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 498.
181. Nishino, S. Pharmacological aspects of human and canine narcolepsy / S. Nishino, E. Mignot // *Prog Neurobiol.* – 1997. – Vol. 52, N 1. – P. 27–78.
182. Non-uniform distribution of dendritic nonlinearities differentially engages thalamostriatal and corticostriatal inputs onto cholinergic interneurons / O. Oz, L. Matityahu, A. Mizrahi-Kliger [et al.] // *Elife.* – 2022. – Vol. 11. – P. e76039.
183. Norlander, A. Factors associated with fatigue among people who have returned to work after stroke: an exploratory study / A. Norlander, I. Lindgren, C. Brogårdh // *J Rehabil Med.* – 2024. – Vol. 56. – P. 18668.

184. Novelli, L. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen and Kales: effects on sleep scoring parameters of children and adolescents / L. Novelli, R. Ferri, O. Bruni // *J Sleep Res.* – 2010. – Vol. 19, N 1, Pt 2. – P. 238-247.
185. Obesity and Poststroke Fatigue: A 2-Year Longitudinal Study / M. Gu, L. Xiao, J. Wang [et al.] // *Neurol Ther.* – 2021. – Vol. 10, N 2. – P. 955-969.
186. Ojha, P. Berger and the Breakthrough: A Centennial Celebration of the Human Electroencephalogram / P. Ojha // *Neurodiagn J.* – 2024. – Vol. 64, N 2. – P. 69-74.
187. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness / Y. Omori, T. Kanbayashi, A. Imanishi [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2018. – Vol. 14. – P. 451–457.
188. Orexin-A alleviates cerebral ischemiareperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stressmediated apoptosis / D. Xu, T. Kong, B. Cheng [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2021. – Vol. 23, N 4. – P. 266.
189. Orexin-A in Patients With Lewy Body Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Gan, Z. Chen, J. Han [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2021. – Vol. 12. – P. 765701.
190. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior / T. Sakurai, A. Amemiya, M. Ishii [et al.] // *Cell.* – 1998. – Vol. 92, N 4. – P. 573–585.
191. Paciaroni, M. Poststroke Fatigue / M. Paciaroni, M. Acciarresi // *Stroke.* – 2019. – Vol. 50, N 7. – P. 1927-1933.
192. Palm, U. Brain Stimulation and Neuroplasticity / U. Palm, MA. Chalah, SS. Ayache // *Brain Sci.* – 2021. – Vol. 11, N 7. – P. 873.
193. Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GA BAergicglutamatergic hypothesis / PH. Luppi, D. Gervasoni, L. Verret [et al.] // *J Physiol Paris.* – 2006. – Vol. 100, N 5–6. – P. 271–283.
194. Peever, J. The Biology of REM Sleep / J. Peever, PM. Fuller // *Curr Biol.* – 2017. – Vol. 27, N 22. – P. 1237-1248.

195. Pérez-Carbonell, L. Narrative review of sleep and stroke / L. Pérez-Carbonell, S. Bashir // J Thorac Dis. – 2020. – Vol. 12, Sup. 2. – P. 176-190.
196. Poluektov, M. Objective sleep estimation by polysomnography - from speculations to clinical implication / M. Poluektov // Complex System and Future Technologies in Neuroscience. – 2024. – No. 1. – P. CSFTN-24. – EDN RIEPSK.
197. Post-stroke Anxiety Analysis via Machine Learning Methods / J. Wang, D. Zhao, M. Lin [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 13. – P. 657937.
198. Post-Stroke Depression / OC. Ibrahimagic, D. Smajlovic, S. Kunic [et al.] // Mater Sociomed. – 2019. – Vol. 31, N 1. – P. 31-34.
199. Post-Stroke Depression and Its Effect on Functional Outcomes during Inpatient Rehabilitation / GS. Sharma, A. Gupta, M. Khanna, NB. Prakash // J Neurosci Rural Pract. – 2021. – Vol. 12, N 3. – P. 543-549.
200. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review / N. Wei, W. Yong, X. Li [et al.] // J Neurol. – 2015. – Vol. 262, N 1. – P. 81-90.
201. Post-stroke depression, anxiety, and stress symptoms and their associated factors: A cross-sectional study / KA. Almhdawi, A. Alazrai, S. Kanaan [et al.] // Neuropsychol Rehabil. – 2021. – Vol. 31, N 7. – P. 1091-1104.
202. Poststroke fatigue following minor infarcts: a prospective study / N. Radman, F. Staub, T. Aboulafia-Brakha [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79, N 14. – P. 1422-1427.
203. Post-stroke fatigue: a review of development, prevalence, predisposing factors, measurements, and treatments / W. Chen, T. Jiang, H. Huang, J. Zeng // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1298915.
204. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention / J. Zhou, Y. Fangma, Z. Chen, Y. Zheng // Aging Dis. – 2023. – Vol. 14, N 6. – P. 2127-2152.
205. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test / MR. Littner, C. Kushida, M. Wise [et al.] // Sleep. – 2005. – Vol. 28, N 1. – P. 113-121.

206. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder / AJ. Mitchell, B. Sheth, J. Gill [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry*. – 2017. – Vol. 47. – P. 48–60.
207. Prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis / I. Alghamdi, C. Ariti, A. Williams [et al.] // *Eur Stroke J*. – 2021. – Vol. 6, N 4. – P. 319-332.
208. Puette, JA. Pacemaker / JA. Puette, R. Malek, MB. Ellison. - In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024
209. Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s. / S.R. Walker, R.M. Rosser. - Springer Dordrecht, 1993.
210. Rankin, J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis / J. Rankin // *Scott Med J*. – 1957. – Vol. 2, N 5. – P. 200-215.
211. Rayi, A. Electroencephalogram / A. Rayi, NI. Murr. - In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
212. Recommended protocols for the Multiple Sleep Latency Test and Maintenance of Wakefulness Test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine / LE. Krahn, DL. Arand, AY. Avidan [et al.] // *J Clin Sleep Med*. – 2022. – Vol. 18, N 8. – P. 2089.
213. Recovery of consolidation after sleep following stroke-interaction of slow waves, spindles, and GABA / J. Kim, L. Guo, A. Hishinuma [et al.] // *Cell Rep*. – 2022. – Vol. 38, N 9. – P. 110426.
214. Reduced resting-state functional connectivity and sleep impairment in abstinent male alcohol-dependent patients / J. Liu, W. Cai, M. Zhao [et al.] // *Hum Brain Mapp*. – 2019. – Vol. 40, N 17. – P. 4941–4951.
215. Reduced resting-state thalamostriatal functional connectivity is associated with excessive daytime sleepiness in persons with and without depressive disorders / DT. Plante, RM. Birn, EC. Walsh [et al.] // *J Affect Disord*. – 2018. – Vol. 227. – P. 517-520.
216. Roles of Neuropeptides in Sleep-Wake Regulation / YC. Shen, X. Sun, L. Li [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, N 9. – P. 4599.

217. Rönnbäck, L. Long-Lasting Pathological Mental Fatigue After Brain Injury- A Dysfunction in Glutamate Neurotransmission? / L. Rönnbäck, B. Johansson // *Front Behav Neurosci.* – 2022. – Vol. 15. – P. 791984.
218. Rundo, JV. Polysomnography / JV. Rundo, R. 3rd. Downey // *Handb Clin Neurol.* – 2019. – Vol. 160. – P. 381-392.
219. Saper, CB. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms / CB. Saper, TE. Scammell, J. Lu // *Nature.* – 2005. – Vol. 437, N 7063. – P. 1257–1263.
220. SAS CARE 1: Sleep architecture changes in a cohort of patients with Ischemic Stroke/TIA / S. Miano, F. Fanfulla, L. Nobili [et al.] // *Sleep Med.* – 2022. – Vol. 98. – P. 106-113.
221. Scammell, TE. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep / TE. Scammell, E. Arrigoni, JO. Lipton // *Neuron.* – 2017. – Vol. 93, N 4. – P. 747–765.
222. Self-efficacy is associated with better sleep quality and sleep efficiency in adults with subarachnoid hemorrhage / E. Byun, SM. McCurry, M. Opp [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2020. – Vol. 73. – P. 173-178.
223. Should patients with minor strokes be given thrombolytics? / X. Wang, Y. Dong, Q. Dong, D. Wang // *Stroke Vasc Neurol.* – 2024. – P. svn-2024-003451.
224. Sleep and Stroke: Opening Our Eyes to Current Knowledge of a Key Relationship / V. Brunetti, E. Rollo, A. Broccolini [et al.] // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2022. – Vol. 22, N 11. – P. 767-779.
225. Sleep as a model to understand neuroplasticity and recovery after stroke: observational, perturbational and interventional approaches / A. Mensen, A. Pigorini, L. Facchin [et al.] // *J Neurosci Methods.* – 2019. – Vol. 313. – P. 37–43.
226. Sleep disorders as both risk factors for, and a consequence of, stroke: A narrative review / L. Mayer-Suess, A. Ibrahim, K. Moelgg [et al.] // *Int J Stroke.* – 2024. – Vol. 19, N 5. – P. 490-498.
227. Sleep Disorders in Acute Stroke / B. Kojic, Z. Dostovic, M. Vidovic [et al.] // *Mater Sociomed.* – 2022. – Vol. 34, N 1. – P. 14-24.

228. Sleep disturbances and associated factors amongst stroke survivors in North Central, Nigeria / EU. Iwuozo, JO. Enyikwola, PM. Asor [et al.] // Niger Postgrad Med J. – 2023. – Vol. 30, N 3. – P. 193-199.
229. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain / L. Xie, H. Kang, Q. Xu [et al.] // Science. – 2013. – Vol. 342, N 6156. – P. 373–377.
230. Sleep Patterns and the Risk of Acute Stroke: Results From the INTERSTROKE International Case-Control Study / CE. Mc Carthy, S. Yusuf, C. Judge [et al.] // Neurology. – 2023. – Vol. 100, N 21. – P. 2191-2203.
231. Sleepdisordered breathing following acute stroke / J. Harbison, GA. Ford, OF. James [et al.] // QJM. – 2002. – Vol. 95, N 11. – P. 741–747.
232. Sleep-related symptoms in patients with mild stroke / IL. Katzan, NR. Thompson, HK. Walia [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2020. – Vol. 16, N 1. – P. 55–64.
233. Slow waves promote sleep-dependent plasticity and functional recovery after stroke / L. Facchin, C. Schöne, A. Mensen [et al.] // J Neurosci. – 2020. – Vol. 40, N 45. – P. 8637–8651.
234. Strokes and their relationship with sleep and sleep disorders / A. Ferre, M. Ribó, D. Rodríguez-Luna [et al.] // Neurologia. – 2013. – Vol. 28, N 2. – P. 103–118.
235. Substantially elevated serum glutamate and CSF GOT-1 levels associated with cerebral ischemia and poor neurological outcomes in subarachnoid hemorrhage patients / S. Snider, L. Albano, F. Gagliardi [et al.] // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, N 1. – P. 5246.
236. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders / G. Sanacora, CA. Zarate, JH. Krystal, HK. Manji // Nat Rev Drug Discov. – 2008. – Vol. 7, N 5. – P. 426-437.
237. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. / C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chessonn [et al.]. - Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
238. The association between lesion location, sex and poststroke depression: Meta-analysis / Y. Zhang, H. Zhao, Y. Fang [et al.] // Brain Behav. – 2017. – Vol. 7, N 10. – P. e00788.

239. The Association of Lesion Location and Sleep Related Breathing Disorder in Patients with Acute Ischemic Stroke / AL. Fisse, A. Kemmling, A. Teuber [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. e0171243.
240. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring / CE. Carney, DJ. Buysse, S. Ancoli-Israel [et al.] // Sleep. – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 287–302.
241. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, B. Pillon // Neurology. – 2000/ - Vol. 55, N 11. – P. 1621-1626.
242. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus / L. B. Krupp, N. G. LaRocca, J. Muir-Nash, A. D. Steinberg // Arch Neurol. – 1989. – Vol. 46. – P. 1121–1123.
243. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity / L. De Lecea, TS. Kilduff, C. Peyron [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. -1998. – Vol. 95, N 1. – P. 322–327.
244. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis / J. D. Fisk, A. Ponte-fract, P. G. Ritvo [et al.] // Can J Neurol Sci. – 1994. – Vol. 21. – P. 9–14.
245. The Montreal cognitive assessment (MoCA): A brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // J. Amer. Geriatr. Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 695-699.
246. The neurobiology of sleep in relation to mental illness / S. Nishino, S. Taheri, J. Black [et al.]. - In: Charney DS, Nestler EJ, editors. Neurobiology of mental illness. New York: Oxford University Press, 2004. – P. 1160–1179.
247. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds 3rd, T. H. Monk [et al.] // Psychiatry Res. – 1989. – Vol. 28, No. 2. – P. 193–213.
248. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment / FM. Collen, DT. Wade, GF. Robb, CM. Bradshaw // Int Disabil Stud. – 1991. – Vol. 13, N 2. – P. 50-54.

249. The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression / C. Hamani, H. Mayberg, S. Stone [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 301-308.
250. The theory of reference values: an unfinished symphony / G. Siest, J. Henny, R. Gräsbeck [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2013. – Vol. 51, N 1. – P. 47-64.
251. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors / A. Sterr, K. Herron, DJ. Dijk, J. Ellis // *Brain Inj*. – 2008. – Vol. 22, N 7–8. – P. 575–579.
252. Torrealba, F. Colocalization of orexin a and glutamate immunoreactivity in axon terminals in the tuberomammillary nucleus in rats / F. Torrealba, M. Yanagisawa, CB. Saper // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 119, N 4. – P. 1033–1044.
253. Trotti, LM. Brain MRI findings in patients with idiopathic hypersomnia / Trotti LM, DL. Bliwise // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2017. – Vol. 157, P. 19-21.
254. Tynterova, A. Personalized Neurophysiological and Neuropsychological Assessment of Patients with Left and Right Hemispheric Damage in Acute Ischemic Stroke / A. Tynterova, S. Perepelitsa, A. Golubev // *Brain Sci*. – 2022. – Vol. 12, N 5. – P. 554.
255. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome / NC. Netzer, RA. Stoohs, CM. Netzer [et al.] // *Ann Intern Med*. -1999. – Vol. 131, N 7. – P. 485-491.
256. Vanini, G. Sleep-Wake Neurobiology / G. Vanini, P. Torterolo // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Vol. 1297. – P. 65–82.
257. Ventrolateral periaqueductal gray mediates rapid eye movement sleep regulation by melanin-concentrating hormone neurons / D. Kroeger, SS. Bandaru, JC. Madara, R. Vetrivelan // *Neuroscience*. – 2019. – Vol. 406. – P. 314–324.
258. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleepwake behaviors / A. Eban-Rothschild, G. Rothschild, WJ. Giardino [et al.] // *Nat Neurosci*. – 2016. – Vol. 19, N 10. – P. 1356–1366.
259. Wade, DT. Clinical governance and rehabilitation services / DT. Wade // *Clin Rehabil*. – 2000. – Vol. 14, N 1. – P. 1-4.

260. Which diagnostic findings in disorders with excessive daytime sleepiness are really helpful? A retrospective study / U. Kretzschmar, E. Werth, C. Sturzenegger [et al.] // *J Sleep Res.* – 2016. – Vol. 25, N 3. – P. 307-313.
261. Willner, P. The neurobiology of depression and antidepressant action / P. Willner, J. Scheel-Krüger, C. Belzung // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2013. – Vol. 37, N 10, Pt 1. – P. 2331-2371.
262. Wisden, W. GABA Receptors and the Pharmacology of Sleep / W. Wisden, X. Yu, NP. Franks // *Handb Exp Pharmacol.* – 2019. – Vol. 253. – P. 279-304.
263. Wisor, J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unanswered questions / J. Wisor // *Front Neurol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 139.
264. Zahmat Doost, E. Mental workload variations during different cognitive office tasks with social media interruptions / E. Zahmat Doost, W. Zhang // *Ergonomics.* – 2023. – Vol. 66, N 5. – P. 592-608.
265. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 1983. – Vol. 67, No. 6. – P. 361–370.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

КРАТКАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА (MMSE)

Краткое Исследование Психического Состояния
(Mini-Mental State Examination – MMSE)

ФИО _____

Диагноз _____

Дата госпитализации ____/____/____

Осмотр: поступление/выписка

1. Ориентировка во времени: 0 – 5

Назовите дату (число, месяц, год, день недели)

2. Ориентировка в месте: 0 – 5

Где мы находимся? (страна, область, город, клиника, комната)

3. Восприятие: 0 – 3

Повторите три слова: карандаш, дом, копейка

4. Концентрация внимания: 0 – 5

Серийный счет («от 100 отнять 7») – пять раз

Либо: Произнесите слово «земля» наоборот

5. Память 0 – 3

Припомните 3 слова (см. п. 3)

6. Речь 0 – 2

Называние (ручка и часы)

Повторите предложение: «Никаких если, и или но»

7. 3-этапная команда: 0 – 1

«Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол»

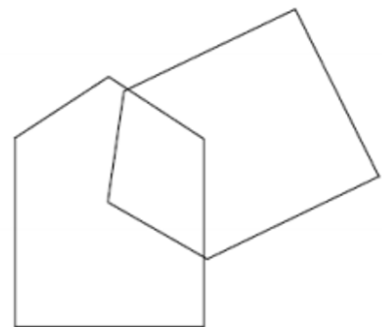
8. Чтение: «Прочтите и выполните» 0 – 3

а) Закройте глаза

б) Напишите предложение

9. Срисуйте

рисунок 0 – 3



ОБЩИЙ БАЛЛ: _____ (от 0 до 30)

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)

Дата:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки						Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ
								[] [] [] Контур Цифры Стрелки		/5
НАЗЫВАНИЕ										
										/3
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин (см. ниже)		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫ Й	НЕТ баллов	
		Попытка 1								
		Попытка 2								
ВНИМАНИЕ		Прочитайте список цифр (1 цифра/сек).		Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их обратном порядке [] 7 4 2						/2
Прочтите ряд букв (1 буква/сек). Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А		Нет баллов при наличии >2 ошибок [] Ф БА В М НА А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А А Ж Ф М О Ф А А Б								/1
Серийное вычитание по 7 из 100		[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65								/3
4–5 правильных отв. = 3 балла; 2–3 правильных отв. = 2 балла; 1 правильный отв. = 1 балл; 0 правильных отв. = 0 баллов										
РЕЧЬ		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []								/2
Беглость речи. За одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		[] (N ≥ 11 слов)								/1
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты; поезд – велосипед [] часы – линейка []								/2
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова без подсказки /5	
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории								
		Множественный выбор								
ОРИЕНТАЦИЯ		[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город								/6
		Норма ≥26/30								Количество баллов /30
		Добавить 1 балл, если образование ≤12								

ПРИЛОЖЕНИЕ В

БАТАРЕЯ ЛОБНЫХ ТЕСТОВ (FAB)

ФИО _____

Дата _____

Батарея лобной дисфункции FAB**1. Сходство (абстрактное мышление):**

- 1) Что общего между яблоком и грушей?
- 2) Что общего между курткой и пальто?
- 3) Что общего между столом и стулом?

Интерпретация: Только ответы „фрукты“, „одежда“ и „мебель“ являются правильными.
Подсказка допускается только в задании 1): „Оба, яблоко и груша, являются...“

3 правильных ответа = 3 балла
 2 правильных ответа = 2 балла
 1 правильный ответ = 1 балл
 Все неверны = 0 баллов
 _____ (0-3 баллов)

2. Беглость речи (речевая активность; психическая гибкость):

Пожалуйста, назовите в течение 1 минуты как можно больше слов на букву С (кроме собственных имён).

Подсказка: если пациент в течении 5 секунд ничего не сказал, врач подсказывает:
например „солнце“ или „собака“

Интерпретация (повторения и собственные имена не считаются):

10 и более слов = 3 балла
 6-9 слов = 2 балла
 3-5 слов = 1 балл
 2 и менее слов = 0 баллов
 _____ (0-3 баллов)

3. Динамический праксис (программирование):

„Смотрите внимательно, что я делаю“. Врач сидит перед пациентом и проводит серию Лурии: ладонь, кулак, ребро. „Сделайте пожалуйста то же самое правой рукой, сначала вместе со мной, затем самостоятельно“. Врач проводит серию Лурии 3 раза вместе с пациентом. Затем просит пациента продолжить самостоятельно.

Интерпретация:

6 серий самостоятельно	= 3 балла
3-5 серий самостоятельно	= 2 балла
Ни одной серии самостоятельно, но 3 серии вместе с врачом	= 1 балл
Ни одной серии самостоятельно и ни одной вместе с врачом	= 0 баллов
_____	(0-3 баллов)

4. Чувствительность к интерференции:

„Хлопните ладонями 2 раза, если я хлопну 1 раз“. Чтобы убедиться, что пациент понял задание, врач проводит три попытки.

„Хлопните ладонями 1 раз, если я хлопну 2 раза“. Снова три попытки.

Затем начинается тест. Врач хлопает ладонями в следующем ритме: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2:

Интерпретация:

0 ошибок	= 3 балла
1-2 ошибки	= 2 балла
3 ошибки	= 1 балл
4 и более ошибок	= 0 баллов
	_____ (0-3 баллов)

5. Усложненная реакция выбора (тормозной контроль):

„Хлопните ладонями 1 раз, если я хлопну 1 раз“. Чтобы убедиться, что пациент понял задание, врач проводит три попытки.

„Не хлопайте ладонями, если я хлопну 2 раза“. Снова три попытки.

Затем начинается тест. Врач хлопает ладонями в следующем ритме: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2:

Интерпретация:

0 ошибок	= 3 балла
1-2 ошибки	= 2 балла
3 ошибки	= 1 балл
4 и более ошибок	= 0 баллов
	_____ (0-3 баллов)

6. Хватательный рефлекс (полевое поведение):

Врач сидит перед пациентом. Руки пациента лежат на коленях ладонями вверх.

„Пожалуйста не схватывайте мои ладони“. При этом врач, больше ничего не говоря и не смотря на пациента, касается его ладоней поочерёдно и наблюдает, схватывает ли пациент ладони врача.

Если пациент схватывает ладони врача, врач повторяет „Пожалуйста не схватывайте мои ладони“ и снова касается ладоней пациента, как указано выше.

Интерпретация:

Пациент не схватывает ладони врача	= 3 балла
Пациент задерживается и спрашивает, что он должен делать	= 2 балла
Пациент схватывает ладони врача без задержки	= 1 балл
Пациент схватывает ладони врача даже после повторного указания не схватывать ладони врача	= 0 баллов
	_____ (0-3 баллов)

Сумма _____ (0-18 баллов)

16-18 – нормальная лобная функция

12-15 – умеренная лобная дисфункция

<12 – выраженная лобная дисфункция

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

ЕВРОПЕЙСКИЙ ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ (EQ-5D)

ФИО _____

Дата _____

Опросник качества жизни (EQ-5D)**УКАЗАНИЕ: ЭТУ ФОРМУ ДОЛЖЕН ЗАПОЛНИТЬ ПАЦИЕНТ***

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

1. Подвижность

- ☐ 1. У меня не возникает никаких проблем с передвижением
- ☐ 2. У меня есть некоторые затруднения при передвижении
- ☐ 3. Я полностью прикован к постели

2. Самообслуживание

- ☐ 1. У меня не возникает никаких проблем с самообслуживанием
- ☐ 2. У меня есть некоторые проблемы с умыванием или одеванием
- ☐ 3. Я совершенно не способен самостоятельно умываться или одеваться

3. Активность

- ☐ 1. У меня не возникает проблем с повседневной активностью
- ☐ 2. У меня возникают проблемы с повседневной активностью
- ☐ 3. Я совершенно не способен выполнять повседневные привычные обязанности

4. Боль/дискомфорт

- ☐ 1. Я не испытываю болей или дискомфорта
- ☐ 2. Я испытываю умеренные боли или дискомфорт
- ☐ 3. Я испытываю очень сильные боли или дискомфорт

5. Тревога/депрессия

- ☐ 1. Я не испытываю тревоги или депрессии
- ☐ 2. Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- ☐ 3. Я испытываю очень сильную тревогу или депрессию

6. По сравнению с общим уровнем моего здоровья за последние 12 месяцев мое нынешнее состояние здоровья

- ☐ 1. Лучше
- ☐ 2. Примерно такое же
- ☐ 3. Хуже

Суммарный балл _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

ШКАЛА ДЕПРЕССИИ БЕКА II (BDI II)

ФИО пациента _____

Дата _____

Опросник депрессии Бека II (Beck's Depression Inventory, BDI-II)

Инструкция. Этот опросник состоит из 21 групп утверждений. Прочтите внимательно и обведите кружком номер (0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) утверждения, наилучшим образом отражающего Ваше самочувствие в течение ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, включая СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ. Если подходящими Вам кажутся несколько утверждений в группе, обведите каждое из них. Убедитесь, что Вы прочитали все утверждения в каждой группе, прежде, чем сделать выбор.

1.
 - 0 Мне не грустно.
 - 1 Мне грустно большую часть времени.
 - 2 Мне всё время грустно.
 - 3 Я настолько несчастен и мне так грустно, что это невыносимо.
2.
 - 0 Я не переживаю о будущем.
 - 1 Я переживаю о будущем больше чем раньше.
 - 2 Я не думаю, что в будущем у меня всё наладится.
 - 3 Я чувствую, что будущее безнадежно, и будет только хуже.
3.
 - 0 Я не чувствую себя неудачником.
 - 1 Я испытал больше неудач, чем следовало.
 - 2 Оглядываясь в прошлое, я вижу множество неудач.
 - 4 Я чувствую себя полным неудачником.
4.
 - 0 Я получаю от любимых занятий столько же удовольствия, как и раньше.
 - 1 Я испытываю меньше удовольствия, чем раньше.
 - 2 Я получаю очень мало удовольствия от вещей, которые мне нравились раньше.
 - 3 Я совсем не получаю удовольствия от вещей, которые мне нравились раньше.
5.
 - 0 Чувство вины меня не особо беспокоит.
 - 1 Я испытываю вину за многое, что сделал или должен был сделать.
 - 2 Я испытываю чувство вины почти всё время.
 - 3 Я постоянно испытываю чувство вины.
6.
 - 0 У меня нет чувства, что меня наказывают.
 - 1 У меня такое чувство, что меня могут наказать.
 - 2 Я жду неминуемого наказания.
 - 3 У меня такое чувство, будто меня наказывают.

- 7.
- 0 Моё отношение к себе такое же, как всегда.
 - 1 Я потерял уверенность в себе.
 - 2 Я в себе разочарован.
 - 3 Я сам себе неприятен.
- 8.
- 0 Я не критикую и не обвиняю себя больше чем обычно.
 - 1 Я отношусь критичнее к себе, чем раньше.
 - 2 Я критикую себя за все свои неудачи.
 - 3 Я виню себя за всё плохое, что происходит.
- 9.
- 0 У меня нет мыслей о самоубийстве.
 - 1 У меня бывают мысли о самоубийстве, но я их не воплощу.
 - 2 Иногда у меня возникает желание покончить с собой.
 - 3 Я бы покончил с собой, если бы представилась возможность.
- 10.
- 0 Я не плачу больше обычного.
 - 1 Я плачу больше чем раньше.
 - 2 Я плачу из-за любой мелочи.
 - 3 Мне хочется расплакаться, но не могу.
- 11.
- 0 Я не более беспокоен или взвинчен, чем обычно.
 - 1 Я более беспокоен или взвинчен, чем обычно.
 - 2 Я настолько беспокоен или взвинчен, что трудно усидеть на месте.
 - 3 Я настолько беспокоен или взвинчен, что вынужден всё время двигаться или что-то делать.
- 12.
- 0 Я не утратил интереса к людям или деятельности.
 - 1 Другие люди или занятия мне менее интересны, чем раньше.
 - 2 Я почти утратил интерес к людям или деятельности.
 - 3 Мне трудно испытать интерес к чему-либо.
- 13.
- 0 Принимать решения для меня не сложнее, чем обычно.
 - 1 Мне труднее принимать решения, чем обычно.
 - 2 Мне гораздо труднее, чем раньше, дается принятие решений.
 - 3 Я совсем не могу принимать решения.
- 14.
- 0 Я не чувствую себя бесполезным.
 - 1 Я считаю себя не настолько значимым и полезным, как раньше.
 - 2 Я чувствую себя менее значимым, чем другие люди.

3 Я чувствую себя абсолютно никчёмным.

15.

- 0 У меня столько же энергии, как всегда.
- 1 У меня меньше энергии, чем раньше.
- 2 У меня мало энергии.
- 3 У меня ни на что не хватает энергии.

16.

- 0 Я не заметил, чтобы мой режим сна как-то изменился.
- 1 Я сплю несколько больше обычного.
- 2 Я сплю несколько меньше обычного.
- 3 Я сплю намного больше обычного.
- 4 Я сплю намного меньше обычного.
- 5 Я сплю почти весь день.
- 6 Я просыпаюсь на 1-2 часа раньше и не могу заснуть.

17.

- 0 Я не более раздражителен, чем обычно.
- 1 Я более раздражителен, чем обычно.
- 2 Я намного более раздражителен, чем обычно.
- 3 Я всё время раздражителен.

18.

- 0 Я не заметил, чтобы мой аппетит как-то изменился.
- 1 Мой аппетит несколько меньше обычного.
- 2 Мой аппетит несколько больше обычного.
- 3 Мой аппетит намного меньше обычного.
- 4 Мой аппетит намного больше обычного.
- 5 У меня совсем нет аппетита.
- 6 У меня всё время зверский аппетит.

18.

Я способен к сосредоточению так же, как всегда.
 Я не могу сосредоточиться так же хорошо, как обычно.
 Мне трудно долго на чем-то удерживать внимание.
 Я ни на чем не могу сосредоточиться.

19. Я устаю или утомляюсь не больше, чем обычно.

Я сильнее устаю или легче утомляюсь, чем обычно.

Меня слишком утомляют или вызывают усталость многие мои обычные занятия.

Меня слишком утомляют или вызывают усталость почти все мои обычные занятия.

20. Я не заметил, чтобы мой интерес к сексу как-то изменился.

Секс интересует меня меньше чем раньше.

Сейчас секс интересует меня намного меньше.

Я полностью утратил интерес к сексу.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS)

Дата: _____

№

Возраст (лет) _____ Пол: Ж ☐ М ☐ Вес (кг) _____ Рост (см) _____Образование: среднее ☐ неполное высшее ☐ высшее ☐

Профессия _____

Семейное положение холост ☐ замужем/женат ☐ в разводе ☐

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Вопросы, касающиеся Вашего психического состояния.

Известно, что физическая болезнь и душевное состояние тесно связаны между собой. Нижеприведённые вопросы ориентированы исключительно на Ваше душевное состояние в течение последней недели. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и выбирайте только один ответ на каждый вопрос. Не обдумывайте долго ответы на вопросы – давайте тот ответ, который приходит в голову первым.

1. Я испытываю напряжение или раздражительность

- ☐ почти всё время
☐ часто
☐ время от времени/иногда
☐ никогда

2. Я делаю всё медленно, чувствую себя заторможенным

- ☐ почти всегда
☐ очень часто
☐ иногда
☐ никогда

3. Я в состоянии радоваться чему-то точно так же, как и раньше

- ☐ определённо, это так
☐ не совсем так
☐ только в малой степени
☐ это совсем не так

4. Иногда я испытываю страх в области желудка

- ☐ почти никогда
☐ иногда
☐ довольно часто
☐ очень часто

5. Я испытываю страх, у меня предчувствие, что может случиться что-то ужасное

- ☐ да, очень сильно
- ☐ да, но не очень сильно
- ☐ немного, но меня это не беспокоит
- ☐ это совсем не так

7. Я в состоянии смеяться и видеть в том или ином событии смешное

- ☐ да, также, как и раньше
- ☐ не всегда это так
- ☐ намного меньше, чем раньше
- ☐ это совсем не так

9. У меня в голове крутятся беспокойные мысли

- ☐ большую часть времени
- ☐ довольно часто
- ☐ время от времени, но не часто
- ☐ очень редко/никогда

11. Я чувствую себя счастливым

- ☐ никогда
- ☐ редко
- ☐ иногда
- ☐ большую часть времени

13. Я в состоянии спокойно сесть и расслабиться

- ☐ да, конечно
- ☐ обычно это так
- ☐ не очень часто
- ☐ это совсем не так

6. Я потерял/а интерес к тому, как я выгляжу и не слежу за своей внешностью

- ☐ определённо, это так
- ☐ я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
- ☐ наверное, я уделяю этому слишком мало времени
- ☐ я слежу за своей внешностью так же, как и раньше

8. Я испытываю неусидчивость, мне необходимо постоянно двигаться

- ☐ да, очень сильно
- ☐ довольно сильно
- ☐ не очень сильно
- ☐ это совсем не так

10. Я смотрю в будущее с радостью

- ☐ определённо это так
- ☐ скорее меньше, чем раньше
- ☐ намного меньше, чем раньше
- ☐ едва ли/это совсем не так

12. У меня внезапно возникает паника

- ☐ очень часто
- ☐ довольно часто
- ☐ не очень часто
- ☐ никогда

14. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио-или телепередачи

- ☐ часто
- ☐ иногда
- ☐ скорее редко
- ☐ очень редко

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

ШКАЛА ТЯЖЕСТИ УСТАЛОСТИ (FSS)

Дата: _____

Возраст (лет) _____ Пол: М ☐ Ж ☐ Вес(кг) _____ Рост(см) _____№ Образование: среднее ☐ неполное высшее ☐ высшее ☐Профессия _____ Семейное положение холост ☐ замужем/женат ☐ в разводе ☐

Шкала усталости

Fatigue Severity Scale (FSS)

В течение последней недели я чувствовал(а) себя следующим образом:

	абсолютно не согласен						полностью согласен
	1	2	3	4	5	6	7
1. Я менее увлечен каким-либо делом, если я чувствую себя уставшим	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Физическая нагрузка утомляет меня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Я быстро устаю	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Усталость мешает моей физической работоспособности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Усталость доставляет мне много проблем	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Усталость препятствует выполнению мною длительной физической активности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Усталость мешает мне справляться с некоторыми обязанностями	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Усталость является одной из моих трех основных жалоб	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Усталость отрицательно сказывается на выполнении моих обязанностей на работе, в семье или общественной жизни.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Пожалуйста, отметьте на линии приблизительно Вашу усталость:

очень уставший/ая

очень бодрый/ая

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

ШКАЛА ВЛИЯНИЯ УСТАЛОСТИ (FIS)

Возраст (лет) _____ Пол: Ж ☐ М ☐ Профессия _____Образование: среднее ☐ неполное высшее ☐ высшее ☐№ Семейное положение: холост ☐ замужем/женат ☐ в разводе ☐

Шкала влияния усталости (FIS)

Fatigue Impact Scale (FIS)

С помощью нижеприведённых вопросов мы хотели бы выяснить, насколько сильно усталость влияет на Вас в течение последнего месяца, включая сегодняшний день. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте крестиком только один ответ.

№	симптомы	никогда	редко	иногда	часто	всегда
1	У меня снижена умственная работоспособность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	У меня ощущение, что я стал/а более изолирован/а от социальных контактов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Я вынужден/а уменьшить нагрузку на работе/другие обязанности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Я стал/а более капризным/ой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Мне сложно сосредоточиться в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	У меня чувство, что я не могу ясно мыслить	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Я работаю менее эффективно (как в своей квартире, так и за её пределами)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Приходится больше полагаться на других	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Мне сложно строить планы на будущее, так как усталость может помешать это осуществить	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Мои движения стали более неуклюжими и несогласованными	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Я стал/а забывчивым/ой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Я стал/а более раздражительным/ой и быстро выхожу из себя	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Я вынужден/а более осторожно распределять физическую нагрузку	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Я стал/а неохотно участвовать в деятельности, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Я стал/а неохотно принимать участие в общественной деятельности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Требуются невероятные усилия, чтобы выйти из дома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Мне стало трудно выдержать физическую нагрузку в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Мне трудно принимать решения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

19	У меня мало социальных контактов за пределами собственного дома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Повседневные дела меня утомляют	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Я стал неохотно делать то, что требует обдумывания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Я избегаю обременительных ситуаций	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	У меня мышечная слабость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Моё физическое самочувствие ухудшилось	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Мне трудно обходиться с чем-то новым	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Мне стало трудно завершать дела, требующие обдумывания	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27	Я чувствую себя не в состоянии удовлетворять запросам окружающих	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Мне стало труднее обеспечить финансовую поддержку для себя и своей семьи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29	У меня снизилась сексуальная активность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30	Мне трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	Я стал/а хуже выполнять работу, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32	Меня беспокоит, как другие оценивают мой внешний вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33	Мне стало труднее справляться с эмоциональной сферой жизни	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34	У меня ощущение, что я медленно думаю	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35	Мне трудно сосредоточиться	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36	Мне сложно полноценно участвовать в семейных мероприятиях	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37	Я вынужден ограничить свою физическую активность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38	Мне требуются более частые или длительные периоды покоя/отдыха	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39	Я не в состоянии обеспечить свою семью эмоциональной поддержкой, как хотелось бы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40	Незначительные трудности кажутся серьезными проблемами	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Оценка результатов: очень часто=4, часто=3, иногда=2, редко=1, никогда=0

Когнитивная функция: вопросы 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0-40 баллов)

Физическое состояние: вопросы 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0-40 баллов)

Психосоциальное состояние: вопросы 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0-80 баллов)

Общий балл: все вопросы (0-160 баллов)

ПРИЛОЖЕНИЕ И

ПИТТСБУРГСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя _____ Фамилия _____

Дата _____ Дата рождения _____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?

КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...

(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	<input type="checkbox"/>
Достаточно хорошее	<input type="checkbox"/>
Скорее плохое	<input type="checkbox"/>
Очень плохое	<input type="checkbox"/>

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	<input type="checkbox"/>
Лишь чуть-чуть сложно	<input type="checkbox"/>
Несколько сложно	<input type="checkbox"/>
Очень сложно	<input type="checkbox"/>

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед живут в другой комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	<input type="checkbox"/>
Делим одну постель (с партнером)	<input type="checkbox"/>

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...**(а) Громкий храп.**

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

ПРИЛОЖЕНИЕ К

БЕРЛИНСКИЙ ОПРОСНИК (BQ)

Берлинский опросник для выявления апноэ сна

Анкета состоит из 3 разделов (всего 11 вопросов), связанных с риском апноэ сна.

Пожалуйста, выберите один ответ на каждый вопрос:

Раздел 1.

1. Вы храпите?

- а) Да (1 балл)
- б) Нет (0 баллов)
- в) Не знаю (0 баллов)

2. Если Вы храпите, то Ваш храп:

- а) Чуть громче дыхания (0 баллов)
- б) Такой же как разговор (1 балл)
- в) Громче обычного разговора (1 балл)
- г) Очень громкий - слышно в соседней комнате (1 балл)

3. Как часто Вы храпите?

- а) Почти каждый день (1 балл)
- б) 3-4 раза в неделю (1 балл)
- в) 1-2 раза в неделю (0 баллов)
- г) 1-2 раза в месяц (0 баллов)
- д) Редко или никогда (0 баллов)

4. Ваш храп мешает окружающим людям?

- а) Да (1 балл)
- б) Нет (0 баллов)
- в) Не знаю (0 баллов)

5. Кто-нибудь замечал, что Вы перестаете дышать во сне?

- а) Почти каждый день (1 балл)
- б) 3-4 раза в неделю (1 балл)
- в) 1-2 раза в неделю (0 баллов)
- г) 1-2 раза в месяц (0 баллов)
- д) Редко или никогда (0 баллов)

Раздел 2.

6. Как часто Вы чувствуете утомленность или усталость после сна?

- а) Почти каждый день (1 балл)
- б) 3-4 раза в неделю (1 балл)
- в) 1-2 раза в неделю (0 баллов)
- г) 1-2 раза в месяц (0 баллов)
- д) Редко или никогда (0 баллов)

7. Во время бодрствования Вы чувствуете усталость, вялость, разбитость?

- а) Почти каждый день (1 балл)
- б) 3-4 раза в неделю (1 балл)
- в) 1-2 раза в неделю (0 баллов)
- г) 1-2 раза в месяц (0 баллов)
- д) Редко или никогда (0 баллов)

8. Вы когда-нибудь засыпали за рулем?

- а) Да (1 балл)
- б) Нет (0 баллов)

9. Если «да», то как часто это случается (в этом вопросы баллы не учитываются)?

- а) Почти каждый день
- б) 3-4 раза в неделю
- в) 1-2 раза в неделю
- г) 1-2 раза в месяц
- д) Редко или никогда

Раздел 3.

10. Страдаете ли Вы гипертонической болезнью?

- а) Да (1 балл)
- б) Нет (0 баллов)
- в) Не знаю (0 баллов)

11. Рассчитайте Ваш ИМТ (индекс массы тела) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост в квадрате (см)}$.

- а) более 30 (1 балл)
- б) менее 30 (0 баллов)

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

ШКАЛА СОНЛИВОСТИ ЭПВОРТА (ESS)

Шкала сонливости Epworth (ESS)

The Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Как часто случается с Вами, что Вы задремали или уснули в нижеприведенных ситуациях?

Если Вы никогда не были в подобной ситуации, пожалуйста, представьте себе, как быстро Вы задремали или уснули бы в данных обстоятельствах.

	никогда	редко	иногда	часто
Читая (сидя)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смотря телевизор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Спокойно сидя в общественном месте (театр или встреча)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В качестве пассажира в автомобиле (>1 часа без перерыва)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отдыхая лежа во второй половине дня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Беседуя с кем-либо (сидя)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сидя после обеда (без употребления спиртного)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В автомобиле, остановившись на несколько минут перед светофором	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Обращались ли Вы к врачу из-за нарушения сна и бодрствования? нет ☐ да ☐

Было ли у Вас когда-либо диагностировано нарушение сна и бодрствования? нет ☐ да ☐

Если да, то какое:

Имеются ли у Вас другие заболевания? (пожалуйста перечислите)

Пожалуйста, укажите свое время сна:

в будни

выходные, отпуск

Ложусь в постель

___ : ___ часов

___ : ___ часов

Встаю

___ : ___ часов

___ : ___ часов

Принимаете ли Вы регулярно медикаменты?

да ☐нет ☐
☐ Жалобы со стороны сердца/
артериального давления

☐ Заболевания дыхательных путей/
астма

☐ Аллергии

☐ Психические расстройства
(депрессия, тревога)

☐ Заболевания щитовидной железы

☐ Прием снотворных препаратов

Пожалуйста, укажите название
и дозы принимаемых лекарственных
препаратов

ПРИЛОЖЕНИЕ М

КАРОЛИНСКАЯ ШКАЛА СОНЛИВОСТИ (KSS)

Шкала сонливости (KSS)

Пожалуйста, оцените уровень своего бодрствования-сонливости за последние 10 минут, обведя нужную цифру:

- 1 = очень бодр
- 2
- 3 = бодр - обычный уровень
- 4
- 5 = ни бодр, ни сонлив, средний уровень
- 6
- 7 = сонлив, но нет труда поддерживать бодрствование
- 8
- 9 = очень сонлив, трудно поддерживать бодрствование, случается дрема

Дата начала: _____

ФИО пациента _____

№ И/6 _____

1. Если после пробуждения или в течение дня Вы испытываете **желание заснуть**, нарисуйте **круг** в ячейке или ячейках таблицы. ☐

2. Если **Вы уснули** днем или ночью, отметьте это **крестом** в ячейке или ячейках таблицы. ☐

3. Если **Вы бодрствовали** и были активны, оставьте **чистыми** ячейки с указанием часов. ☐

[illegible]

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	Р-ий В. И.	86042/A21	45	Р-ме А.В.	32294/A16
2	Н-ов Б.В.	93861/A21	46	А-ик Т.В.	29472/A12
3	М-ов А.Ф.	1236/A13	47	Л-ев А.Л.	36125/A20
4	Л-ин В.Ю.	12038/A09	48	К-ек Л.А.	10886/A22
5	Ф-ва Н.В.	15880/A20	49	Г-ва Л.А.	57985/A21
6	И-ов В.А.	112157/A21	50	М-ин В.В.	114285/A22
7	В-ев С.Г.	112754/A21	51	К-ко И.А.	115895/A22
8	Ц-ов Г.А.	114084/A21	52	А-ов А.Г.	59615/A13
9	К-юк В.И.	12169/A22	53	Б-ий Н.Н.	2319/A23
10	К-ич В.Е.	23266/A21	54	П-ин К.И.	2923/A23
11	Т-ий А.С.	11708/A22	55	З-ев В.А.	1132/A23
12	П-ов А.С.	15422/A22	56	Ф-на Т.К.	5799/A23
13	К-ов А.Ю.	15564/A22	57	П-ва Ю.Л.	6496/A23
14	С-ин Ю.Б.	15917/A22	58	Ч-ов Н.Ю.	24390/A12
15	Ф-ва В.А.	17528/A22	59	И-ва И.В.	128/A23
16	Г-ов Н.С.	16845/A19	60	В-ий Б.А.	15488/A23
17	Д-ва А.Н.	76425/A19	61	Ш-ва В.М.	17646/A23
18	Я-ко С.И.	861/A16	62	К-ов В.П.	28571/A21
19	Т-ко М.Г.	7653/A12	63	Ш-ая Р.П.	19467/A23
20	Ш-ов С.Е.	3778/A10	64	А-ва Е.В.	125449/A22
21	М-ко Я.И.	102816/A19	65	К-ва И.В.	21271/A23
22	Б-ус Н.В.	14519/A20	66	Е-ва О.В.	23715/A23
23	Р-сс Э.С.	52537/A17	67	Б-ко А.С.	10185/A17
24	П-ва Н.Д.	25474/A22	68	М-ва Ф.Э.	61701/A20
25	Г-ев Н.С.	96381/A19	69	М-ин В.А.	16436/A16
26	П-на З.А.	29834/B22	70	З-ев А.А.	16434/A23
27	Л-ир М.С.	30947/A22	71	К-ва Н.Е.	45351/A23
28	Ш-ов А.А.	55932/A14	72	З-ин В.В.	124778/A22
29	З-ва Н.И.	41512/A22	73	В-ва Н.И.	46330/A23
30	Г-ий Г.Г.	64701/A19	74	К-ов А.В.	48865/A23
31	Т-ев А.А.	49884/A22	75	С-ин В.А.	48895/A23
32	А-ев С.Б.	50035/A22	76	Д-ык С.О.	55025/A23
33	Г-ик В.Е.	52652/A22	77	М-ка Н.Т.	62286/A23
34	Д-ин С.Н.	53579/A22	78	Ю-ов В.Г.	99942/A23
35	Я-ий В.В.	55031/A22	79	Ш-ко А.А.	114439/A23
36	Л-ва Н.А.	60428/A22	80	К-ев Н.И.	137161/A23
37	З-ый В.А.	60246/B22			
38	К-ев И.А.	81064/A18			
39	Г-на Н.Н.	11266/B16			
40	Б-ва Т.Б.	90978/A22			
41	Б-ва Л.Ю.	95353/A22			
42	С-ва Т.А.	68197/A15			
43	Л-ва Л.И.	95418/A22			
44	Т-ов С.А.	97659			

«УТВЕРЖДАЮ»
 Первый заместитель генерального директора ФГБУ
 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
 Карпенко М.А. 10 июня 2024 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Диагностика и дифференциальная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом.
2. Краткая аннотация: Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, включающий нейропсихологическое, инструментальное и лабораторное исследование. Определены клинические особенности и частота встречаемости постинсультной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
3. Эффект от внедрения: Разработанный алгоритм позволит проводить дифференциальную диагностику этиологии гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Коррекция выявленных нарушений способствует более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом.
4. Место и время использования предложения: Отделение неврологии №2 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: обследование пациентов с ишемическим инсультом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – очный аспирант
 кафедры неврологии с клиникой
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России

Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
 Заведующий отделением неврологии №2
 Врач-невролог высшей категории

Симаков К.В.

«10» июня 2024г.

«УТВЕРЖДАЮ»


Первый заместитель генерального директора ФГБУ
«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Карпенко М.А. 14 июня 2024 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Диагностика и дифференциальная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом.
2. Краткая аннотация: Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, включающий нейропсихологическое, инструментальное и лабораторное исследование. Определены клинические особенности и частота встречаемости постинсультной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
3. Эффект от внедрения: Разработанный алгоритм позволит проводить дифференциальную диагностику этиологии гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Коррекция выявленных нарушений способствует более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом.
4. Место и время использования предложения: Отделение медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: обследование пациентов с ишемическим инсультом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

 Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением медицинской
реабилитации пациентов с нарушением функции
центральной нервной системы
Врач-невролог высшей категории


 Павлова Т.А.

«14» июня 2024г.

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
"Северо-Западный окружной
научно-клинический центр имени
Л.Г. Соколова Федерального
медико-биологического агентства"
194291, г. Санкт-Петербург, пр.Культуры, д.4
Тел. (812) 559-97-43

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора, медицинский
директор ФГБУ "Северо-Западный окружной
научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова
Федерального медико-биологического агентства"

Ратников В.А.  «27» июня 2024г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Диагностика и дифференциальная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом.
2. Краткая аннотация: Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, включающий нейropsychологическое, инструментальное и лабораторное исследование. Определены клинические особенности и частота встречаемости постинсультной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
3. Эффект от внедрения: Разработанный алгоритм позволит проводить дифференциальную диагностику этиологии гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Коррекция выявленных нарушений способствует более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом.
4. Место и время использования предложения: отделение неврологии ФГБУ "Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства".
5. Форма внедрения: обследование пациентов с ишемическим инсультом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России




Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения.
Заведующий отделением неврологии, д.м.н.



Кучеренко С.С.

«27» июня 2024г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ

«Елизаветинская больница», д.м.н., профессор

Петров С.В.

«Елизаветинская

«13» июня 2024 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Диагностика и дифференциальная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом.
2. Краткая аннотация: Разработан алгоритм диагностики и дифференциальной диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции, включающий нейропсихологическое, инструментальное и лабораторное исследование. Определены клинические особенности и частота встречаемости постинсультной гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.
3. Эффект от внедрения: Разработанный алгоритм позволит проводить дифференциальную диагностику этиологии гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Коррекция выявленных нарушений способствует более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с инсультом.
4. Место и время использования предложения: неврологическое отделение №1 с блоком интенсивной терапии и реанимации, неврологическое отделение №2 с блоком интенсивной терапии и реанимации СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».
5. Форма внедрения: обследование пациентов с ишемическим инсультом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заместитель главного врача по неврологии,
руководитель Регионального сосудистого центра,
врач-невролог,
врач физической и реабилитационной медицины, к.м.н.

Сергеева Т.В.

«13» июня 2024г.

«УТВЕРЖДАЮ»
 Директор Института медицинского образования
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава
 России, Пармон В.В. июня 202 4 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: обучающая программа по расстройствам сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.
2. Краткая аннотация: основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации о нарушениях сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом используются при изучении дисциплины «Неврология».
3. Эффект от внедрения: модель для диагностики расстройств сна помогает обучающемуся выбрать верную тактику обследования пациента и способствует повышению уровня знаний о цереброваскулярных заболеваниях.
4. Место и время использования предложения: кафедра неврологии с клиникой
5. Форма внедрения: данные об особенностях диагностики расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом внедрены в учебный процесс при изучении дисциплины «Неврология» в форме лекций и практических занятий.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – очный аспирант
 кафедры неврологии с клиникой
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России

Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
 Заведующий кафедрой неврологии с клиникой
 д.м.н., профессор

Алексеева Т.М.

Заместитель директора ИМО
 по учебной и методической работе,
 декан лечебного факультета
 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
 д.м.н., доцент

Кухарчик Г.А.

« 5 » июня 2024г.

«УТВЕРЖДЕНО»
 Заместитель главного директора по научной
 работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России, профессор,
 д.м.н.,
 Конради И.О. 10 » июня 2024 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: усовершенствование диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции на основе использования лабораторных и инструментальных биомаркеров.
2. Краткая аннотация: разработанный клинико-инструментальный алгоритм диагностики постинсультных расстройств спектра гиперсомноленции позволяет проводить дифференциальную диагностику этиологии гиперсомнии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. Обоснована целесообразность дополнения этого алгоритма лабораторными методами исследования.
3. Эффект от внедрения: данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют оптимизировать алгоритм обследования для диагностики расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом.
4. Место и время использования предложения: научно-исследовательская лаборатория неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».
5. Форма внедрения: создана база данных «Комплексная диагностика расстройств спектра гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим инсультом», разработан алгоритм диагностики постинсультной гиперсомнии, способствующий более эффективно-му проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий у пациентов с ОНМК.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Нарушения сна и бодрствования у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Автор: Терновых И.К. – очный аспирант
 кафедры неврологии с клиникой
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России

Терновых И.К.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
 Заведующий НИЛ неврологии и нейрореабилитации
 РНХИ им. А.Л. Поленова –
 филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 д.м.н., доцент

Янишевский С.Н.

«10» июня 2024г.

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2024623021

**Комплексная диагностика расстройств спектра
гиперсомноленции у пациентов с острым ишемическим
инсультом**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Терновых Иван Константинович (RU), Шустова
Татьяна Алексеевна (RU), Топузова Мария Петровна (RU),
Алексеева Татьяна Михайловна (RU)*



Заявка № 2024622680

Дата поступления 27 июня 2024 г.

Дата государственной регистрации
в Реестре баз данных 11 июля 2024 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов