

засыпания, количества пробуждений, низком коэффициенте эффективности сна [14]. Левое же полушарие наиболее тесно связано с активирующими системами мозга. Существует точка зрения, что в этом заключается причина частого нарушения сознания при левополушарных инсультах [24].

Особый интерес представляют инсульты с различной стволовой локализацией. При возникновении процесса в Варолиевом мосту резко уменьшается длительность ФБС, увеличивается ее латентный период. Бульбарная симптоматика сопровождается уменьшением дельта-сна [8].

Структура сна, больных мозговым инсультом, возникшим в различное время суток, также различается. Характерным для инсульта, возникшего во время сна, является, высокая представленность ФБС, что с учетом сопровождающей эту фазу «вегетативной бури» (резкие колебания частоты сердечных сокращений, артериального давления и частоты дыхания, повышение свертываемости крови) может быть одной из причин возникновения инсульта в это время суток [9]. По данным Левина Я.И. и соавт. [19], у больных с «утренним инсультом» по сравнению с «ночным» и «дневным» наблюдается наименьшее время ночного сна.

Синдром «апноэ во сне» (САС) – периодически возникающее во время сна кратковременное прекращение дыхания (10 секунд и более) и повторяющееся больше 5-6 раз на протяжении одного часа сна. В настоящее время выделяют 2 вида САС: синдром обструктивных апноэ во сне и синдром центральных апноэ во сне (СЦАС). Одной из причин первого является анатомическое сужение верхних дыхательных путей с их окклюзией. СЦАС развивается в результате органического поражения ствола головного мозга, в том числе вследствие инсульта [23]. САС повышает риск развития мозгового инсульта в 2-8 раз по сравнению со здоровыми людьми. При этом наличие расстройств дыхания во сне до возникновения инсульта значительно ухудшает течение заболевания, появление же САС после развития инсульта является прогностически неблагоприятным фактором. Достаточно часто САС является причиной нарушения когнитивных функций у больных, перенесших инсульт [20].

Роль вегетативной дизритмии в развитии инсультов

При инсультах происходят грубые изменения в вегетативной регуляции. Это проявляется в тахикардии, различных сердечных аритмиях, высоких цифрах артериального давления. В силу комплексной природы инсульта с хронобиологических позиций он определяется сочетанием эндогенной циркадианной ритмики величины артериального давления, сосудистого тонуса, реологических свойств крови, работы сердца, на которые наслаиваются разного рода экзогенные циклические влияния (физическая и психоэмоциональная активность, приём лекарств и т.п.),

выполняющие порой триггерную роль.

Циркадианный ритм артериального давления (АД) складывается из двух компонентов: 1) эндогенной ритмичности, имеющей в своей основе закономерную периодичность активности циркадианных осцилляторов, синхронизируемых внешними датчиками времени; 2) ритма «сон-бодрствование», накладывающегося на эндогенный компонент и существенно увеличивающего фактическую амплитуду околосуточного ритма [38,40].

Артериальной гипертензии (АГ) свойственна дизритмия в виде изменения амплитудно-частотных характеристик биоритмов некоторых показателей либо даже их инверсии со сдвигом акрофазы циркадианного ритма на ночные часы, а также рассогласование отдельных ритмов между собой, принимающее характер десинхроноза.

Сопоставление больных АГ, у которых имелись цереброваскулярные осложнения, с группой лиц без таковых позволило установить, что у пациентов без осложнений АГ показатели АД в течение суток были достоверно ниже, в то время как у лиц с развившимися инсультами чаще отмечалось повышение АД и регистрировался измененный суточный профиль. При проспективном анализе суточных показателей АД (по данным мониторинга) более чем в 1500 наблюдений было показано, что АД выше 134/79 мм рт.ст. ассоциировалось с повышением вероятности инсультов с неблагоприятным исходом [35]. У больных старшего возраста, страдающих изолированной систолической АГ, также отмечено среднее АД в течение суток выше 160 мм рт.ст., повышение же АД в ночное время увеличивало риск развития инсультов [41]. У больных с геморрагическими и ишемическими инсультами изменение суточного профиля АД коррелирует с более значительным поражением головного мозга, по сравнению со случаями нормального суточного профиля АД. Сохранение высокого уровня АД в ночное время является предпосылкой для развития изменений в белом веществе головного мозга, «немых» очагов со снижением когнитивных функций – вплоть до возникновения деменции [43].

Анализ суточных кривых при мониторинге АД свидетельствует о подъеме АД в ранние утренние часы: приблизительно в период с 04.00 до 10.00 происходит подъем АД от минимальных ночных значений до дневного уровня, что может рассматриваться как пусковой механизм развития инсультов [30]. Величина и скорость утреннего подъема АД могут зависеть от особенностей суточного профиля АД. Для больных эссенциальной гипертензией, особенно на ранних стадиях заболевания, характерна большая величина и скорость утреннего подъема АД по сравнению со здоровыми лицами [21]. Ж.Д. Кобалава и соавт. [15] отмечают, что у лиц с чрезмерным снижением АД в ночные часы утренний подъем характеризуется большей величиной и скоростью роста

давления по сравнению с больными, которые имеют нормальный суточный индекс АД. У пациентов с недостаточным снижением АД во время ночного сна выявлена большая скорость роста утреннего АД.

Инфаркты мозга и характер артериальной гипертензии при развитии данной формы инсультов в дневное и ночное время имеет свои клинические особенности. Б.Г. Гафуровым и соавт. [10] проведен клинический анализ 72 случаев лакунарного инфаркта мозга. При этом в 61,1% случаев отмечалось развитие инфаркта в дневное время, а у 38,9% больных имел место ночной лакунарный инфаркт мозга. Анализ характера и особенностей артериальной гипертензии выявил, что ночные гипертонические кризы и лакунарные инфаркты мозга наблюдались чаще у лиц с умеренной артериальной гипертензией в дневное время, длительным стажем заболевания (более 20 лет). В данной группе преобладали лица мужского пола, молодого и среднего возраста с избыточной массой тела. Дневные лакунарные инфаркты мозга оказались в меньшей степени зависимыми от длительности заболевания, но в данной группе преобладали лица женского пола, среднего и зрелого возраста. Компьютерно-томографический анализ показал, что независимо от возраста и пола ночные лакунарные инфаркты мозга чаще бывают множественными по сравнению с дневными. В данной группе также преобладали пациенты с более выраженными нарушениями сознания и большей тяжестью неврологического дефекта.

Важным фактором риска развития инсульта может быть не собственно факт повышения АД, а его нестабильность и повышенная вариабельность в течение суток [39]. Кроме подъемов АД, фактором риска развития ОНМК являются и эпизоды артериальной гипотензии, которая, в том числе в ночные часы, может рассматриваться у пожилых как фактор риска снижения интеллектуально-мнестических функций. С ортостатической гипотензией связано снижение регионального мозгового кровотока, преимущественно в лобных отделах. Снижение АД ниже 119/64 мм рт.ст. является прогностическим признаком развития инсультов, в том числе с неблагоприятным исходом [35]. У больных с АГ и избыточным снижением АД в ночные часы повышается риск развития бессимптомных ишемических инсультов.

Как уже отмечалось, большинство инсультов развивается в утренние часы, когда происходит физиологическая активация симпатoadрениловой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, а также к повышению тонуса сосудов, в том числе мозговых артерий [37]. Эти физиологические реакции безопасны для здорового человека, приобретают критическое значение у больных с АГ, провоцируя развитие инсульта, причем у этих пациен-

тов в 74% случаев обнаруживается ограничение жидкого состояния крови именно в утренние часы [13,31].

Роль центральных аппаратов управления биоритмами в развитии инсультов

Существенной причиной своеобразной хронобиологии инсульта может оказаться несостоятельность в работе центральных аппаратов управления ритмикой. К их числу в приложении к циркадианному периодизму относятся основной водитель ритма – супрахиазматические ядра гипоталамуса со своим главным эндокринным посредником – эпифизом. У млекопитающих ядра выполняют пейсмекерную роль в отношении основных физиологических функций, а железа с помощью в первую очередь секретируемого в кровь гормонального мелатонина обеспечивает реализацию сигналов ритмоводителя на периферии. В свою очередь ядра и эпифиз связаны тесными и замкнутыми функциональными отношениями в виде единого хронобиологического блока, когда начальное звено блока служит релейной станцией для передачи афферентной информации к железе, а та посредством гормона обеспечивает обратный контроль за активностью гипоталамических нейронов [2].

Действительно, нарушения циркадианного ритма АД у больных с тяжелой и продолжительной АГ связаны с изменениями в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Исследования у лиц с первичной АГ умерших от мозгового инсульта показали, что в этих ядрах уменьшается число нейронов, синтезирующих вазоактивный интестинальный пептид, нейротензин и вазопрессин [11,42]. В то же время для больных, которые страдали ишемическим инсультом, порой характерно существенное ослабление секреторной активности эпифиза в ночные часы и понижение плазменной концентрации мелатонина [29].

Посредством биологически активных соединений, прежде всего мелатонина, эпифиз в циркадианном режиме подстраивает работу всего организма к суточным изменениям внешней освещенности. Среди прочего это обусловлено тем, что сама выработка гормона происходит в четком суточном ритме с максимумом в темноте и подавлением секреции мелатонина на свету [1,5]. В том числе гормональный контроль распространяется и на головной мозг. Секретируемый специфическими клеточными элементами – пинеалоцитами мелатонин поступает как в богатую капиллярную сеть железы, так и в цереброспинальную жидкость. Благодаря высокой липофильности он легко проникает в мозговую ткань и широко распределяется в различных мозговых структурах, где взаимодействует с идентифицированными здесь специфическими мелатониновыми рецепторами 1-го и 2-го типа [16]. В отношении церебральных нейронов мелатонин может выполнять защитную миссию, обеспечивая выраженный нейропротективный эффект, что обнаруживается в том числе в виде оптимизации познавательных процессов [4].

К настоящему времени представлено значительное число экспериментальных доказательств зависимости церебральных ишемических явлений от деятельности эпифиза. По наблюдениям М. De Butte и соавт. [28] экстирпация железы потенцирует поведенческие и морфологические нарушения, вызываемые у крыс перманентной окклюзией общих сонных артерий. Сочетание обоих вмешательств резко повышает число ошибок, совершаемых животными при обучении в лабиринте. Это совпадает со значительным падением количества пирамидных нейронов в поле СА1 гиппокампа. Как показано в опытах на молодых крысах, на фоне удаления эпифиза к тому же выявляются атрофия мелких артерий мозга и значимое уменьшение эластичности их стенок. Эти и нейродегенеративные процессы в мозге, обусловленные операцией, удавалось в дальнейшем компенсировать с помощью инъекций мелатонина [32].

Любопытные результаты были представлены С. V. Borlongan с соавт. [27]. Оказалось, что когда в полосатое тело крыс трансплантировали эпифиз, полученный от новорожденных животных, лигирование срединной мозговой артерии вызывало менее резкие моторные нарушения, а по морфологическим данным более ограниченной, чем в контроле без трансплантации, оказывалась зона инфаркта мозга.

#### Заключение

Таким образом, данные литературы показывают, что инсульт имеет своеобразную организацию во времени, и в этих процессах ключевую роль играют вегетативная дизритмия и несостоятельность в работе центральных аппаратов управления биоритмами.

Изучение структуры ночного сна является необходимым как у больных инсультами, так у контингента с так называемыми доинсультными заболеваниями. Нарушение циркадианной ритмики (биоритма сон-бодрствование) приводит к синдрому десинхроноза - рассогласованной динамике различных показателей внутренней среды, что является потенциальной базой возникновения различной сосудистой патологии. Поэтому для профилактики и лечения сосудистой патологии необходимо в том числе восстановление биоритма сон-бодрствование с помощью медикаментозных (снотворные препараты, мелатонин) и/или физических (фототерапия) методов лечения.

Суточное распределение случаев инсульта зависит от индивидуальных свойств циркадианной ритмики гемостаза и гемодинамики мозга больных, а также от особенностей структуры ночного сна. В связи с этим необходим дифференцированный подход при терапии «дневных» и «ночных» инсультов, а также индивидуальная коррекция ночного сна у таких пациентов. Одним из аспектов снижения вероятности сердечно-сосудистых «катастроф» должно стать использование хрофармакологического подхода в приеме лекарственных средств.

#### Литература

1. Анисимов, В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике / В.Н. Анисимов. – Санкт–Петербург, 2007. - 40 с.
2. Арушанян, Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения / Э.Б. Арушанян // Журн. высш. нервн. деят. – 1996. - № 46. - С. 15-22.
3. Арушанян, Э.Б. Хронобиологическая природа нарушений познавательной деятельности мозга / Э.Б. Арушанян // Ж. неврол. и психиатр. – 2005. - Т. 105, №11. – С. 73-78.
4. Арушанян, Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э.Б. Арушанян // Экспер. и клин. фармакол. – 2005. - №68. – С. 74-79.
5. Арушанян, Э.Б. Уникальный мелатонин / Э.Б. Арушанян. - Ставрополь. - 2007. - 399 с.
6. Вейн, А.М. Стресс и сон у человека / А.М. Вейн. – Москва, 2004. – 96 с.
7. Вейн, А.М. Клинические и полисомнографические особенности инсультов сна и бодрствования / А.М. Вейн, Р.А. Гасанов, Я.И. Левин // Журн. неврол. и психиатр. прил. Инсульт. – 2001. - № 4. – С. 24-27.
8. Гасанов, Р.Л. Структура ночного сна при инсультах разной локализации / Р.Л. Гасанов // Инсульт. – 2001. - №3. - С. 32-34.
9. Гасанов, Р.Л. Динамика структуры ночного сна у больных мозговым инсультом / Р.Л. Гасанов, Т.Р. Гитлевич, Я.И. Левин, В.Н. Лесняк // Конф. “Актуальные проблемы сомнологии”. - Москва, 1998. - С. 29.
10. Гафуров, Б.Г. Внутрисуточное распределение и клинические особенности лакунарных инфарктов мозга у больных артериальной гипертензией / Б.Г. Гафуров, Р.Ш. Абдурахманов // Актуальные проблемы сомнологии. – Москва, 2006. – С. 28.
11. Гончарук, В.Д. Функционально-морфологический статус супрахиазмального ядра гипоталамуса при первичной гипертензии: отношение к нарушениям суточных ритмов гемодинамики / В.Д. Гончарук, Р.М. Баюс // Кардиология. - 2000. - № 40. – С.36-39.
12. Гусев, Е.И. Проблема инсульта в Российской Федерации / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова // Качество жизни. - 2006 - №2 - С. 10.
13. Гусев, Е.И. Циркадианные изменения вязкости крови и плазмы и гемокрита у больных с ишемическим инсультом / Е.И. Гусев, Г.Б. Петухов, М.Ю. Мартынов // Журн. неврол. и психиатр., прил. Инсульт. -2008. - №22 – С. 61-65.
14. Ильин, Е.П. Дифференциальная психофизиология / Е.П. Ильин.– Санкт–Петербург. – 2001.– 288 с.

15. Кобалава, Ж.Д. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.С. Моисеев // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 11. – С. 23-26.
16. Комаров, Ф.И. Мелатонин в норме и патологии / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт, Н.К. Малиновская. – Москва, 2004. – 307 с.
17. Левин, Я.И. Нарушения сна // В кн: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. Под ред. Л.И. Дворецкого и Л.Б. Лазебника, 2000. – С. 182-212.
18. Левин, Я.И. Инсомния: современные и диагностические подходы / Я.И. Левин. – Москва, 2005. – 115 с.
19. Левин, Я.И. Мозговой инсульт и ночной сон / Я.И. Левин, А.М. Вейн, Р.Л. Гасанов, Т.Р. Гитлевич, В.Н. Лесняк // Журнал неврол. и психиатр. – 1998. - №4. – С.26-29.
20. Маркин, С.П. Депрессия и инсомния у больных, перенесших инсульт / С.П. Маркин, В.А. Маркина // Актуальные проблемы сомнологии: тез. докл. V Всеросс. конф. – Москва, 2006 – С. 69.
21. Ольбинская, Л.И. Роль суточного мониторирования артериального давления в диагностике и при лечении кардиологических заболеваний / Л.И. Ольбинская, Б.А. Хапаев // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. Москва, 2000. – С. 211-229.
22. Фоминова, Н.В. Значение биоритмов человека в этиологии, лечении и прогнозировании течения ишемического инсульта / Н.В. Фоминова // Буквинский медицинский вестник - 2006. – Т.10, № 4. – С. 187 – 189.
23. Цыган, В.Н. Физиология и патология сна / В.Н. Цыган, М.М. Богословский, В.Я. Апчел, И.В. Князькин. – Санкт-Петербург, 2006. – 157 с.
24. Цыганков, К.В. Закономерность периодичности распределения острых нарушений мозгового кровообращения по полушариям головного мозга человека / К.В. Цыганков, И.В. Кузевский, В.Н. Павленко // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – Т.10, № 4. - С. 209-212.
25. Щербаков, С.В. Особенности интаребрального кровотока, биоэлектрической активности, оксигенации и термогенеза мозга у больных с полушарным инфарктом в зависимости от времени суток: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Щербаков. – Москва, 2006. – 26 с.
26. Basetti, C. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients / C. Basetti, V. Aldrich // J. Neurosurg. Psychiat. – 1999. - №67. – P. 463-467.
27. Borlongan, C.V. Melatonin-secreting pineal gland: a novel tissue source for neural transplantation therapy in stroke / C.V. Borlongan, I. Sumaya, D. Moss [et al.] // Cell. Transplant. - 2003. – №12. – P. 225-234.
28. De Butte, M. Pinealectomy: behavioral and neuropathological consequences in a chronic cerebral hypoperfusion model / M. De Butte, T. Fortin, B.A. Pappas // Neurobiol. Aging. - 2002. – №23. – P. 309-317.
29. Fiorina, P. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischemic stroke patients / P. Fiorina, G. Latuada, C. Silvestrini [et al.] // Scand. J. Immunol. - 1999. – №50. – P. 228-231.
30. Gosse, P. Blood pressure surge on rising / P. Gosse, R. Lasserre, C. Minifie, P. Lemetayer, J. Clementy // J. Hypertens. – 2004. - №22. – P. 1113-1118.
31. Haus, E. Chronobiology of hemostasis and interferences for the chronotherapy of coagulation disorders and thrombosis prevention // Adv. Drug. Deliv. Res. - 2007. - №59. – P. 966-984.
32. Kilic, E. Pinealectomy aggravates and melatonin administration attenuates brain damage in focal ischemia / E. Kilic, Y.G. Ozdemir, H.J. Bolay // Cerebr. Blood Flow. Metabol. -1999. – №19. – P. 511-516.
33. Kocer, A. The related causes in very early morning onset of stroke / A. Kocer, A. Ilhan, N. Ince // Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. – 2005. – №29. – P. 483-488.
34. Manfredini, R. Circadian variations in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events / R. Manfredini, B. Boari, M.H. Smolensky [et al.] // Chronobiol. Int. - 2005. – №22. – P. 417-453.
35. Ohkudo, T. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The Ohasama study / T. Ohkudo, Y. Imai, I. Tsuji [et al.] // Hypertension. – 1998. - №32. – P. 255-259.
36. Omama, S. Differences in circadian variations of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset / S. Omama, Y. Yoshida, A. Ogawa [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2006. – №77. - P. 1345-1349.
37. Otto, M.E. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans / M.E. Otto, A. Svatikova, R.B. de Mattos Barreto [et al.] // Circulation. – 2004. – №109. – P. 2507-2510.
38. Parati, G. Neural cardiovascular regulation and 24-hour blood pressure and heart rate variability / G. Parati, M.D. Rienzo, G. Mancia // Ann. N.Y.Acad. Sci. - 1996. – Vol.783. - P.47-63.
39. Parati, G. Prognostic relevance of blood pressure variability / G. Parati, M. Valentin // Hypertension. – 2006. – №47. – P. 137-138.

40. Portaluppi, F. The Rhythms of Blood Pressure in Humans. Exogenous and endogenous components and Implications for Diagnosis and Treatment / F. Portaluppi, J. Waterhouse, D. Minors // Ann. N.Y.Acad.Sci. - 1996. - Vol.783. - P. 1-9.
41. Staessen, J.A. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension / J.A. Staessen, L. Thijs, R. Fagard [et al.] // JAMA. - 1999. - Vol. 282, №6. - P. 539-546.
42. Van Someren, E.J. Circadian and sleep disturbances in the elderly / E.J. Van Someren // Exp. Gerontol. - 2000. - №35. - P. 1229-1237.
43. Yamamoto, Y. The relationship between 24 - hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia / Y. Yamamoto, I. Akiguchi, K. Oiwa [et al.] // Cerebrovasc. Dis. - 2005. - №19. - P. 302-308.